

# Virus herpéticos en la enfermedad Periodontal.

*Herpes viruses in periodontal disease.*

*Herpes viruses na doença periodontal.*

**Fecha de Recepción**  
28 de marzo de 2011

**Aceptado para su publicación**  
12 de abril de 2011

**Javier Monzón**

*Profesor Adjunto Cátedra Periodoncia. FOUNNE.*

**Miguel Acuña**

*Auxiliar Docente 1º Categoría Cátedra Periodoncia. FOUNNE.*

**Ernesto Canga**

*Prof. Titular Cátedra Periodoncia. FOUNNE.*

## Resumen

La periodontitis es una enfermedad infecciosa caracterizada por un conjunto de alteraciones histofisiológicas que terminan afectando los tejidos de soporte de las piezas dentarias. Su etiología, por muchos años, ha sido considerada básicamente bacteriana, sin embargo existen indicios que justificarían estudiar y analizar el rol desempeñado por otras formas microbianas, los virus. Específicamente algunos miembros de la familia Herpesviridae y su posible efecto en el periodonto. Recientemente algunas investigaciones asociaron la presencia de Citomegalovirus humano (HCMV), virus Epstein Barr (EBV) y virus Herpes simple (HSV) en los tejidos periodontales con la etiopatogenia de la periodontitis. Éstos miembros de la estirpe Herpes virus también comienzan a ser relacionados con el aumento subgingival de la placa bacteriana y con las bacterias más agresivas para el periodonto. Éstas afirmaciones y algunas dudas todavía planteadas, particularmente respecto de algunos detalles en la evolución de las características clínicas de la enfermedad, induce a investigar más profundamente sobre el tema y son expuestas en el presente artículo.

## Palabras claves

Periodontitis – Etiología – Herpes virus - Patogenia.

## Abstract

Periodontitis is an infectious disease charac-

terized by a set of alterations histofisiológicas which end up affecting the supporting tissues of teeth. Their causes, for many years, has been considered mainly bacterial, but there is evidence to warrant study and analyze the role played by other microbial viruses. Specifically, some members of the Herpesviridae family and their possible effect on the periodontium. Recently some research associated with the presence of human cytomegalovirus (HCMV), Epstein Barr virus (EBV) and Herpes simplex virus (HSV) in periodontal tissue with the pathogenesis of periodontitis. These members of the Herpes virus strain also begin to be associated with increased subgingival plaque and bacteria more aggressive in the periodontium. These statements and doubts still raised, particularly with regard to some details in the evolution of the clinical features of the disease, leads to further investigation on the subject and are presented in this article.

### Keywords

Periodontitis - etiology - Herpes virus - Pathogenesis.

### Resumo

A periodontite é uma doença infecciosa caracterizada por um conjunto de alterações histofisiológicas que acabam afetando os tecidos de suporte dos dentes. Suas causas, por muitos anos, tem sido considerada, principalmente bacteriana, mas há evidências para justificar a estudar e analisar o papel desempenhado por outros vírus microbiana. Especificamente, alguns membros da família Herpesviridae e seus possíveis efeitos sobre o periodonto. Recentemente algumas pesquisas relacionadas com a presença do citomegalovírus humano (HCMV), vírus de Epstein Barr (EBV) eo vírus da herpes simplex (HSV) no tecido periodontal com a patogênese da periodontite. Esses membros da estirpe de vírus da herpes também começam a ser associado com o aumento da placa subgingival e bactérias mais agressiva no periodonto.

Estas afirmações e dúvidas ainda levantadas, especialmente no que diz respeito a alguns detalhes na evolução do quadro clínico da doença, leva a novas investigações sobre o assunto e são apresentadas neste artigo.

### Palavras chave

Periodontite - etiologia - vírus Herpes - Patogênese.

### Introducción

La microbiota periodontal es una comunidad muy compleja de microorganismos, en la actualidad se han identificado alrededor de 500 especies bacterianas colonizando las áreas supra y subgingival. Sin embargo, también hoy, se sabe que sólo un grupo limitado de esas bacterias tiene verdadera importancia ecológica en la enfermedad periodontal. Entre esos agentes causales de mayor efecto virulento se encuentran la *Porphyromonas gingivalis*, el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a), la *Tannerella forsythus*, el *Treponema denticola*, la *Prevotella intermedia* y el *Campylobacter rectus*<sup>1</sup>. De todo éste nutrido grupo, la *Porphyromonas gingivalis* y el A.a son dos de las bacterias que fueron objeto de mayores investigaciones debido a su capacidad de colonización e invasión de los tejidos periodontales, a la forma de evadir las defensas del huésped y al daño tisular que producen en el periodonto<sup>2</sup>. Además, estas bacterias, son consideradas microorganismos exógenos que se transmiten por la saliva y pueden causar enfermedades en huéspedes susceptibles cuando exceden los niveles de normalidad. Penetran los tejidos periodontales a través de ulceraciones de la pared blanda de la bolsa periodontal o por perforación de los espacios intercelulares del epitelio. Mientras la *P.gingivalis* elimina proteasas destructivas como colagenasas y tripsinas y compone, junto a algunas especies de *Prevotellas* el grupo de microorganismos predominantes en la etiología de la periodontitis del adulto, por su parte el A.a libera toxinas, como leucotoxinas, endotoxinas y citotoxinas y está, frecuentemente, relacionado con cuadros de periodontitis agresiva en pacientes jóvenes, como es el caso de la periodontitis prepuberal. Entre los 30 y 40 años, la presencia de ésta bacteria disminuye significativamente mientras aumentan los otros anaerobios gram negativos, como la *P.gingivalis*, la *T.forsythus*, el *T.denticola* y las *Prevotellas intermedia* y *nigrescens*. Sin lugar a dudas, los anaerobios Gram negativos constituyen los microorganismos con mayor agresividad en la enfermedad periodontal<sup>3</sup>.

Todo lo antedicho constituye el concepto establecido y probado respecto de la etiología de la enfermedad periodontal pero en los últimos años algunas investigaciones comenzaron a asociar la presencia de Citomegalovirus humano (HCMV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y el virus del Herpes simple (HSV) en los tejidos periodontales con la etiopatogenia de la periodontitis. Éstos integrantes de la familia de los Herpes virus también fueron asociados al aumento subgingival de la placa bacteriana y con las especies de bacterias más agresivas para el periodonto<sup>4</sup>.

Algunos de los argumentos que asocian a los Herpes virus con la enfermedad periodontal determinan que:

- Las periodontitis con hallazgos positivos de Herpes virus contienen mayores concentraciones de bacterias periodontopatógenas.
- Las células inflamatorias periodontales contienen secuencias de ácidos nucleico de Herpes virus.
- La infección por Herpes virus de esas células inflamatorias del periodonto tiene el potencial de producir una importante alteración del sistema defensivo del anfitrión. A éste respecto, la aparición simultánea de infección periodontal por Herpes virus y periodontitis probablemente no sea un acontecimiento fortuito. Se cree que las infecciones periodontales con presencia de virus herpéticos pueden causar daños directos a los tejidos periodontales o bien debilitar la resistencia e integridad del periodonto permitiendo así el crecimiento de especies bacterianas periodontopatogenas en zonas subgingivales<sup>5-6</sup>.

## Desarrollo

Los Herpes virus no parecen ser sólo espectadores pasivos de la inflamación gingival en las lesiones de periodontitis. Se cree que éstos causan patosis periodontal a consecuencia directa de la infección y la reproducción vírica y de un debilitamiento de la defensa inmunitaria, ocasionando una virulencia más intensa de los patógenos bacterianos residentes. Se supone que la capacidad de los virus para producir efectos citopatógenos, evasión inmunitaria, inmunopatogenia, estado de latencia y tropismo tisular es trascendental para el desarrollo de la periodontitis. Se cree que éstos pueden causar daño periodontal a consecuencia directa de la infección y reproducción

vírica de un debilitamiento de la defensa inmunitaria periodontal, ocasionando una virulencia más intensa de los patógenos bacterianos residentes<sup>6</sup>. Se supone que la capacidad de los herpesvirus para producir efectos citopatógenos, evasión inmunitaria, inmunopatogenia, estado de latencia y tropismo tisular es trascendental para el desarrollo de la periodontitis. Además es posible que los herpesvirus puedan causar un efecto citopático directo sobre fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias y posiblemente sobre los osteocitos. Hay estudios que sostienen que las propiedades fagocíticas y bactericidas de los neutrófilos periodontales, células de importancia clave en la defensa del periodonto, se observan significativamente debilitadas en aquellos individuos portadores de herpesvirus en linfocitos y células epiteliales bucales con respecto a otros individuos no portadores del virus<sup>7-8</sup>. Por lo expuesto hasta aquí, si bien se reconoce y está ampliamente demostrado que las bacterias son indispensables para el desarrollo de la periodontitis y, aunque las hipótesis más actualizadas sobre la etiopatogenia de la enfermedad periodontal destacan la importancia de la valoración conjunta de los factores bacterianos y el estado del huésped ésta interacción, por sí sola parece insuficiente para justificar totalmente las principales características clínicas de la enfermedad. ¿Por qué la periodontitis evoluciona en muchos pacientes con un patrón localizado, con propensión a la simetría bilateral de destrucción tisular y con reagudización intermitente de la enfermedad en cada diente por separado? De igual manera, llama la atención que no exista una explicación detallada de los acontecimientos patogénicos que provocan que una lesión de gingivitis se convierta en periodontitis, o una zona con periodontitis estable en una lesión recrudescida y patógenamente activa<sup>9-10</sup>. Ante éstas dudas, concretamente planteadas, ¿no sería oportuno seguir de cerca de éstos otros factores? Y, precisamente consecuente a esto, la repetida incidencia de herpesvirus en diversos tipos de enfermedad de los tejidos periodontales no significaría una sospecha fundamentada de la participación de éstos agentes en la etiología de éstas lesiones?.

Debido a la falta de tratamientos y vacunas eficaces las enfermedades producidas por los herpes virus siguen constituyendo un problema para la salud pública. De los aproximadamente 120 dife-



rentes herpes virus identificados se conocen 8 principales grupos que infectan a los seres humanos, precisamente, el virus del Herpes simple tipo 1 y 2, el virus de la varicela-zoster, el virus Epstein-Barr, el Citomegalovirus y el Herpes virus humano 6,7 y 8 (éste último relacionado con el Sarcoma de Kaposi).<sup>11</sup> Hasta ahora se han identificado más de 5000 cepas diferentes de herpesvirus. Los seres humanos son la única fuente de infección para estos ocho virus herpéticos. Los herpesvirus son muy selectivos con respecto a los tejidos y órganos específicos que infectan, lo que refleja claramente su fuerte tendencia al tropismo tisular. Algunos de éstos virus herpéticos residen en las células que tienen una importancia clave para la regulación del sistema inmunitario, pueden llegar a alterarlas predisponiendo de éste modo a una sobre infección bacteriana o afectan la adherencia potencial de las bacterias periodontales patógenas posiblemente de un modo específico a la especie<sup>12-13</sup>.

Hay evidencias de que una infección periodontal producida por herpesvirus puede ser responsable del tipo de periodontitis de avance rápido y se detecta más en individuos jóvenes que en personas adultas. Sabemos que, por lo general, la evolución de los cambios degenerativos de los tejidos periodontales en personas jóvenes e incluso adolescentes, sigue un curso notoriamente agresivo. En las personas adultas, en cambio, éste curso de efectos deletéreos sobre los tejidos periodontales es, por lo general, más lento y asociado con inflamación gingival, acumulación de placa y presencia de cálculos. De acuerdo a estas características puede suponerse que las periodontitis, sobre todo en su forma agresiva, manifestada en enfermos jóvenes necesita muy pocos estímulos de irritación para desembocar en respuestas patológicas rápidas y ruidosas comparándolas con las formas de enfermedad periodontal que se manifiestan en los adultos. Ya se mencionó la particularidad del tropismo tisular de las infecciones producidas por los herpesvirus, condición ésta que ayuda a explicar el patrón localizado y topográficamente definido de destrucción periodontal. Por otro lado, la ausencia de infección herpética podría explicar el motivo de que algunos individuos, aún siendo portadores de bacterias potencialmente periodontopáticas, mantienen su periodonto en estado de salud. Los herpesvirus parecen estar asociados también a la patogenia de las lesiones

periapicales sintomáticas. Éstas lesiones periapicales presentan, por lo general, una mayor frecuencia de infecciones activas de Citomegalovirus y de virus Epstein-Barr que las que se observan en aquellas lesiones radiográficamente similares pero asintomáticas. Los estudios determinan hasta el momento que los herpesvirus causan un efecto citopático directo sobre fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias y muy posiblemente también sobre los osteocitos<sup>14</sup>. Ongradi y Cols.<sup>15</sup> descubrieron que las propiedades fagocíticas y bactericidas de los neutrófilos periodontales que son las células más importantes en la defensa del periodonto, estaban significativamente debilitadas en aquellos pacientes o enfermos periodontales portadores de herpesvirus en linfocitos y células epiteliales bucales que aquellas otras personas sin presencia de virus en el periodonto. Además, se piensa que la infección de herpesvirus de fibroblastos y otras células periodontales de importancia puede ser un obstáculo para el recambio y la reparación de los tejidos después de una terapia periodontal convencional. Las citocinas proinflamatorias desempeñan funciones que pueden resultar beneficiosas o también perjudiciales en las enfermedades con presencia de virus. Los herpesvirus pueden llegar a inducir respuestas alteradas o, en todo caso, exageradas tanto de los mediadores inflamatorios y de las citocinas de las células que intentan resistir a la invasión de los virus. El virus Epstein-Barr, por ejemplo, actúa como un potente activador de los linfocitos B, capaces de potenciar tanto la proliferación como también la diferenciación de las células secretoras de inmunoglobulinas, situación ésta que está asociada al avance de ciertos tipos de patologías periodontales<sup>16</sup>. Es decir, los herpesvirus pueden producir daños a los tejidos también como consecuencia de respuestas inmunológicas habituales de los procesos inflamatorios, por ejemplo el Citomegalovirus puede influir en las características de función de los linfocitos T específicas para el antígeno, lo que puede llegar a producir un relativo incremento de linfocitos CD 8+ supresores, lo que, finalmente, puede ocasionar un debilitamiento de la inmunidad celular. La activación vírica del herpes conduciría entonces a una potenciación de las respuestas de los mediadores inflamatorios en los macrófagos y en las células del tejido conectivo dentro de la lesión periodontal. El mecanismo se desencadenaría una

vez que la carga viral de los tejidos alcanzan una proporción crítica que activarían a los macrófagos y linfocitos a desencadenar una exagerada liberación de sustancias (citoquinas, quimiocinas, prostaglandinas y otros mediadores) muchos de los cuales tienen potencial de resorción ósea<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Finalmente, la enfermedad periodontal integra un exclusivo grupo de patologías en las que existe una evidente interacción de agentes infecciosos que alcanzan a superar la barrera defensiva que interpone el huésped. El conocimiento respecto de los factores predisponentes de la destrucción de los tejidos evoluciona constantemente y lleva a pensar que el estudio de la etiopatogenia de ésta enfermedad no debería centralizarse exclusivamente en la “causa bacteriana”. La revisión en éste artículo de los numerosos estudios y observaciones respecto de la incidencia de herpesvirus en la etiología de la enfermedad periodontal orienta los nuevos interrogantes de sus causas hacia posibilidades concretas de buscar otros puntos de interés en éste tema.

La sugestiva importancia que esos estudios han empezado a dar a los herpesvirus podría derivar en resultados prácticos y no solamente teóricos, ya que por ejemplo, una inflamación gingival podría reducir significativamente las cargas virales, tanto en la encía como en la saliva, con la consecuente disminución del riesgo potencial de la transmisión vírica entre los individuos. Además, si se reconoce la debilidad inmunitaria inducida por los herpesvirus, puede preverse un aumento en el crecimiento de las bacterias anaerobias gramnegativas, productoras a su vez de lipopolisacáridos, que activan la liberación de las citocinas y quimiocinas que son las que facilitan la aparición de mayores concentraciones de herpesvirus. Esto, como se evidencia, determinaría el establecimiento de un círculo vicioso que podría neutralizarse, teóricamente, con una adecuada antibioticoterapia que elimine a aquellos elementos anaerobios en el intento de quebrar la cadena histofisiológica de eventos. De acuerdo a éste criterio, la discusión quedaría centrada, quizás, en el efecto limitado en el tiempo utilizando éste recurso farmacológico, pero podría considerarse como alternativa válida mientras se gestione a futuro un proyecto que trabaje en la obtención de métodos

y/o procedimientos más específicos y efectivos como pueden ser la producción de vacunas que prevengan la colonización o reactivación de los herpesvirus. Precisamente, éstas experiencias de vacunas antiherpéticas en la enfermedad periodontal representa un área de significativo interés para las nuevas investigaciones, alentando esperanzas de mejorar sustancialmente el resultado de la prevención y la terapia periodontal. Según la evolución que siguen los estudios referidos a la etiopatogenia de la enfermedad periodontal se clarifica el origen multicausal de ésta patología y cobra mayor interés también el diseño de trabajos y proyectos que subrayen la importancia relativa que tienen la diversidad de agentes potencialmente etiológicos de ésta infección como actores individuales y destacan, en todo caso, la compleja trama de interacción que debe darse entre elementos microbiológicos, genéticos e incluso ambientales para que se desarrolle la enfermedad. En éste marco resulta razonable entonces incluir también, de acuerdo a todo el argumento precedente, la responsabilidad que eventualmente pueda corresponderle a los virus herpéticos en el inicio y/o evolución o características de las periodontitis.



## Bibliografía

1. Paster BC, Boches SK, Galván JL, Ericsson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE: Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J Bacteriol*, 2001; 183: 3770 - 3783.
2. Holt S, Kesavalu L, Walker S, Genco Attardo C: Virulence Factors of *Porphyromonas Gingivalis*. *Periodontology* 2000, 1999; 20: 168 - 238.
3. Fives- Taylor P, Hutschins Meyer D, Mintz K, Brissette C: Virulence Factors of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*. *Periodontology* 2000, 1999; 20: 136 - 167.
4. Contreras A, Nowzari H, Slots J: Herpesviruses in Periodontal Pocket and Gingival Specimens. *Oral Microbiol Immunol*, 2000; 15: 15- 18.
5. Guinan M, Wolinsky S, Reichman R: Epidemiology of Genital Herpes Simplex Virus Infection. *Epidemiol Rev*, 1985; 7: 127 - 146.
6. Contreras A, Slots J: Typing of Herpes Simplex Virus from Human Periodontium. *Oral Microbiol Immunol*, 2001; 16: 63 - 64.
7. Kamma JJ, Contreras A, Slots J: Herpes Viruses and Periodontopathic Bacteria in Early- Onset Periodontitis. *J Clin Periodont*, 2001; 28: 879 - 885.
8. Slots J, Sugar C: The Herpesvirus-*Porphyromonas Gingivalis*- Periodontitis Axis. *J Periodont Res*, 2003; 38: 318 - 323.
9. Slots J, Sugar C, Kamma JJ: Cytomegalovirus Periodontal Presence in Associated with Subgingival *Dialister Pneumosintes* and Alveolar Bone Loss. *Oral Microbiol Immunol*, 2002; 17: 369 - 374.
10. Kamma JJ, Slots J: Herpesviral- Bacterial Interactions in Aggressive Periodontitis. *J Clin Periodont*, 2003; 30: 420 - 426.
11. Saygun I, Sahin S, Ozdemir A, Kurtis B, Yapar M, Kubra A, Ozcan G: Detection of Human Viruses in Patients with Chronic Periodontitis and the Relationship between Viruses and Clinical Parameters. *J Periodontol*, 2002; 73 (12): 1437- 43.
12. Ting M, Contreras A, Slots J: Herpesvirus in Localized Juvenile Periodontitis. *J Periodontal Res*, 2000; 35 (1): 17- 25.
13. Howard B, Keiser J, Thomas S, Weissfeld A, Milton R: *Clinical and Pathogenic Microbiology*. Editorial Mosby, 1994, 2da. Edición, 791- 795.
14. Contreras A, Zadeh H, Nowzari H, Slots J: Herpesvirus Infection of Inflammatory Cells in Human Periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 1999; 14: 206- 212.
15. Ongradi J, Sallay K, Kulcsar G: The Decreased Antibacterial Activity of Oral Polymorphonuclear Leukocytes coincides with the Occurrence of Virus- Carrying Oral Lymphocytes and Epithelial Cells. *Folia Microbiol*, 1987; 32: 438- 447.
16. Contreras A, Slots J: Herpesviruses in Human Periodontal Disease. *J Periodontal Res*, 2000; 35 (1): 3- 16.
17. Slots J, Contreras A: Herpesviruses: A Unifying Causative factor in Periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 2000; 15: 277 - 280.