



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DEL HERPES EN LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

KARINA ELIZABETH ALCÁNTARA ALVA

TUTOR: Esp. ARTURO FLORES ESPINOSA

MÉXICO,

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON FÉ, ESPERANZA Y AMOR
A DIOS

A MI ABUELITO CON AMOR
Y SIGUIENDO SU EJEMPLO DE TRABAJO,
POR LAS COSAS BUENAS.

A MI ABUELITA CON CARIÑO
Y ESPERANZA

A MI MAMÁ CON TODO MI AMOR,
Y AGRADECIMIENTO POR UNA VIDA JUNTAS,
POR CUIDARME Y ESTAR CON MIGO.

A LA FAMILIA ALBA LÓPES , MIS TIOS
POR CUIDARME Y ACOMPAÑARME.

A MIS HERMANOS LOS QUIERO MUCHO,
GRACIAS POR LOS MOMENTOS DE
JUEGO, DE COMPAÑÍA Y DE FELICIDAD

A LA FAMILIA ALBA RESENDIZ POR
APOYARME INCONDICIONALMENTE
EN TODO MOMENTO.

ESPERANDO SEGUIR ASÍ
POR SIEMPRE UNIDOS,
CUIDÁNDONOS Y AMÁNDONOS
POR SOBRE TODAS LAS COSAS.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO POR SUS
ENSAÑANZAS

A LOS PROFESORES :
ARTURO FLORES ESPINOSA
AMALIA CRUZ CHAVEZ
MA. CONCEPCIÓN ÁLVAREZ GARCÍA
POR SUS CONOCIMIENTOS

GRACIAS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. PROPÓSITO	6
3. OBJETIVO	6
4. GENERALIDADES DE VIRUS	7
4.1. Definición	7
4.2. Estructura	7
4.3. Clasificación	14
4.4. Replicación viral	19
4.5. Patogenicidad	37
4.6. Herpes virus	41
4.6.1. Definición	41
4.6.2. Clasificación	41
4.6.3. Estructura	42
4.6.4. Replicación	44
4.6.5. Virus Herpes Simple	45
4.6.6. Virus Varicela Zóster	47
4.6.7. Virus de Epstein-Barr	49
4.6.8. Citomegalovirus	51
4.6.9. Virus Herpes Humano 6 y 7	52
4.6.10. Virus Herpes Humano 8	53
4.7. Métodos de Diagnóstico	53

5. ENFERMEDAD PERIODONTAL	56
5.1. Clasificación	57
5.2. Etiología de la enfermedad periodontal	58
5.3. Factores de riesgo	61
5.4. Histopatogenia de la enfermedad periodontal	64
5.5. Microbiología de la enfermedad periodontal	67
6. VIRUS DEL HERPES EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	72
6.1. Etiología del virus herpes con relación a la enfermedad periodontal	73
6.2. Patogénesis del virus herpes asociado a la enfermedad periodontal	77
6.3. Prevalencia del virus herpes asociado a la enfermedad periodontal en el Mundo	79
6.4. Reporte de casos en América Latina del virus herpes en la enfermedad periodontal	84
7. CONCLUSIONES	86
8. FUENTES DE INFORMACIÓN	88

1. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa en cuya etiología las bacterias tienen un papel esencial pero no único. Se ha demostrado una relación causal entre el acumulo de placa y el desarrollo de inflamación gingival. Sin embargo, a pesar de la evidencia de relación causal entre bacterias y enfermedad periodontal, existe una gran diversidad en la expresión de esta patología, en función de la edad, la raza, la situación socio-económica, las condiciones sistémicas o los hábitos del individuo, por lo que se considera que esta enfermedad tiene un origen multifactorial.

Se desconoce por qué esta patología tiende a progresar según un patrón localizado en algunos individuos, por qué existe una propensión a la destrucción periodontal o por qué el desarrollo no es lineal sino a base de episodios de exacerbación, seguidos de periodos de remisión. Incluso en relación a algunos individuos que desarrollan una periodontitis a partir de una gingivitis mientras que otros se mantienen en la fase inicial, no existiendo una respuesta detallada. Las variaciones clínicas que se producen son consecuencia de las diferencias en el tipo y cantidad de agentes infecciosos, así como en los factores asociados a la respuesta del huésped y en este sentido pueden existir elementos aún por determinar y el papel que desempeñan en la etiología y desarrollo de la enfermedad.

Desde mediados de 1990, el herpes virus ha emergido como agente patógeno en algunos tipos de enfermedad periodontal. En particular el Citomegalovirus Humano (CMVH) y el virus de Epstein-Barr (VEB) parecen jugar un papel importante en la etiopatogenia de la periodontitis.

2. PROPÓSITO

El propósito de este trabajo es determinar que la patogénesis de algunos tipos de periodontitis es un proceso de varios pasos; con la participación de una compleja interacción entre el virus del herpes, una amplia gama de bacterias, factores del huésped y una variedad de factores ambientales moduladores de la enfermedad.

La evidencia de un papel causal del virus del herpes en la periodontitis puede ser la base de nuevas estrategias para diagnosticar, prevenir y tratar a la enfermedad periodontal.

3. OBJETIVO

Presentar la relación que existe y el papel que desempeñan los virus en el inicio y el desarrollo de la periodontitis. Se describirá la estructura, pmecanismos de acción de los virus, la etiología y patogénesis de los mismos, dentro del marco de la enfermedad periodontal.

4. GENERALIDADES DE VIRUS

4.1 Definición:

Virus (del latín virus, que significa “Toxina” ó “Veneno”).¹⁰

Son partículas infecciosas muy pequeñas (de entre 20 y 300 nm o más), que están constituidas por uno solo de los dos ácidos nucleicos, DNA o RNA, poseen distintos tipos de simetría y necesitan una célula viva para replicarse por un mecanismo particular. Son parásitos genéticos intracelulares u obligados de las plantas y los animales, incluido el hombre y también parasitan bacterias y parásitos.⁹

Virión: En medicina, microbiología y biología se denomina virión a la partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa.¹⁰

4.2 Estructura:

Todos los viriones, se constituyen alrededor de una nucleocápside. La nucleocápside está formada por un ácido nucleico, normalmente DNA o RNA, contenido en una cubierta proteica denominada cápside.²

La capa más externa del virión es la misma cápside y/o envoltura. Estas estructuras constituyen el vehículo de almacenamiento, protección y transporte durante la transmisión del virus de un organismo anfitrión a otro, así como de su propagación a las células diana de estos. Las estructuras superficiales de la cápside y la envoltura median la interacción del virus con la célula diana. La eliminación o rotura de esta capa externa provoca la inactivación del virus. Los anticuerpos producidos contra los componentes de estas estructuras impiden la infección por el virus.¹

Los viriones que presentan envoltura se denominan virus con envoltura; mientras que los que carecen de envoltura se denominan virus sin envoltura (naked virus en inglés, literalmente “virus desnudos”).²

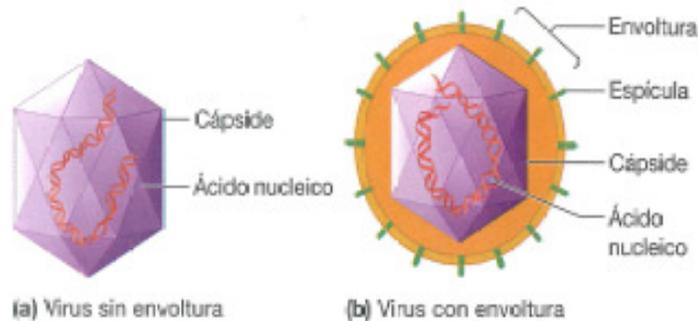


Figura 1. Estructura general de los virus: a) Virus sin envoltura (con nucleocápside), b) Un virus con envoltura.²

Cápside:

Las cápsides son estructuras macromoleculares grandes que se autoensamblan a partir de muchas copias de algunos tipos de proteínas, denominadas protómeros.²

Esta estructura es rígida y capaz de soportar condiciones ambientales adversas. Los virus con cápsides desnudas habitualmente son resistentes a la desecación, los ácidos y los detergentes (incluidos los ácidos y la bilis del tubo digestivo).¹

Las funciones de la cápside son facilitar la entrada a la célula hospedera y proteger el delicado ácido nucleico viral.³

Las proteínas estructurales individuales se asocian en subunidades, las cuales se unen para dar lugar a protómeros, capsómeros y finalmente, una procápside o cápside ya identificable.¹

En algunos virus, la cápside se forma alrededor del genoma, en cambio, en otros virus la cápside se forma a modo de un cascarón vacío (procápside) que debe ser rellenado luego por el genoma.¹

Los distintos tipos de virus resultan principalmente de la combinación de un tipo particular de simetría de la cápside con la presencia o ausencia de envoltura. Existen tres tipos de simetría de la cápside; helicoidal, icosaédrica y compleja.²

Cápsides Helicoidales: Tienen la forma de tubos huecos con paredes proteicas. En este virus, el autoensamblaje de los protómeros en una disposición helicoidal o en espiral produce un tubo largo, rígido, de 15 a 18nm de diámetro por 300nm de largo. La cápside contiene un genoma de RNA, que se enrolla en una espiral y se sitúa en el interior de un surco formado por las subunidades proteicas. ²

El tamaño de la cápside helicoidal se ve influido tanto por los protómeros como por el ácido nucleico contenido en el interior de la cápside. El diámetro de la cápside depende del tamaño, forma e interacciones de los protómeros. El ácido nucleico parece determinar la longitud de la cápside helicoidal ya que la cápside no se extiende mucho más allá del extremo del DNA o RNA. ²

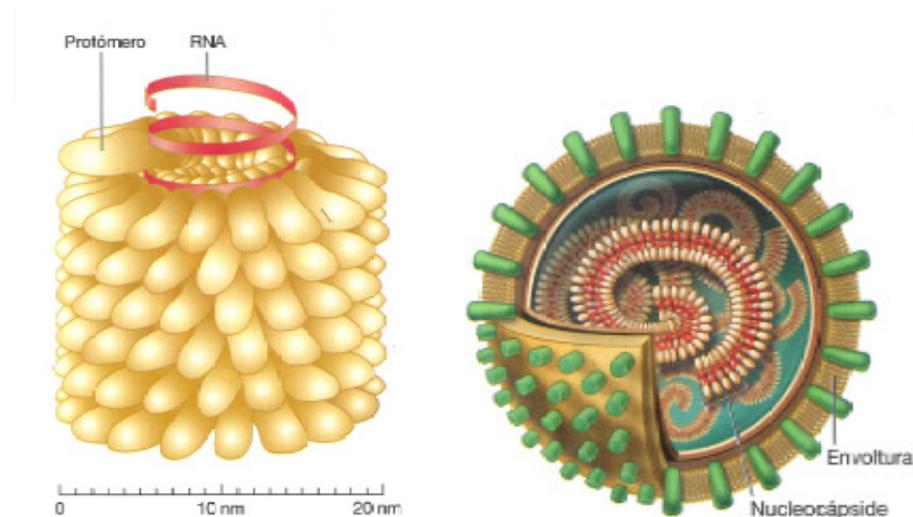


Figura 2. a) Estructura del virus del mosaico del tabaco (Helicoidal), b) Virus de la Gripe con nucleocápside helicoidal y envoltura. ²

Cápsides Icosaédricas: Las formas icosaédricas simples se dan en virus simples y de pequeño tamaño. ¹

Un icosaedro es un poliedro regular con 20 caras con forma de triángulo equilátero y 12 vértices. Unos pocos genes, a menudo sólo uno, pueden codificar proteínas que se autoensamblan para formar la cápside. ²

Las cápsides se constituyen con forma de anillo o botón denominadas capsómeros, cada una de las cuales está formada normalmente por cinco o seis protómeros.²

Los pentámeros (pentones) tienen cinco subunidades; los hexámeros (hexones) poseen seis. Los pentámeros normalmente se encuentran en los vértices del icosaedro, mientras que los hexámeros generalmente forman los lados de las caras triangulares.²

En algunos virus de RNA, tanto los pentámeros como los hexámeros de la cápside se constituyen con un solo tipo de subunidad. En otros virus, los pentámeros están formados por proteínas diferentes de las de los hexámeros.

El autoensamblaje de las cápsides es un proceso extraordinario que no se comprende completamente. No se requiere actividad enzimática para unir a los protómeros entre sí. Sin embargo, pueden estar implicadas proteínas no capsídicas. Estas normalmente proporcionan un andamio sobre el que se ensamblan los protómeros.²

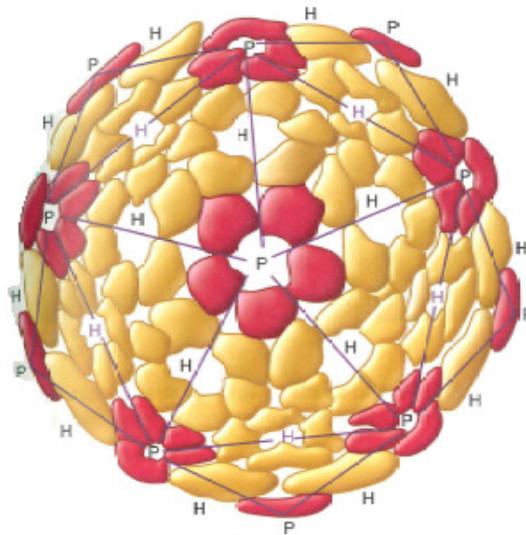


Figura 3. Estructura de una cápside icosaédrica formada a partir de un único tipo de protómero. Los protómeros se asocian para formar pentones (P), en rojo o hexones (H), en color oro. Las líneas azules definen las caras triangulares del icosaédro.²

Cápsides con simetría compleja: Aunque la mayoría de los virus tienen cápsides icosaédricas o helicoidales, muchos virus no encajan en ninguna de

estas categorías. Los poxvirus y los bacteriófagos grandes son dos ejemplos importantes.²

Los poxvirus son los virus de animales más grandes, poseen una estructura interna excepcionalmente compleja cuyo exterior tiene forma entre ovoide y de ladrillo. El DNA de cadena doble está asociado con proteínas y contenido en el nucleóide, una estructura central con forma de disco bicóncavo rodeada por una membrana.²

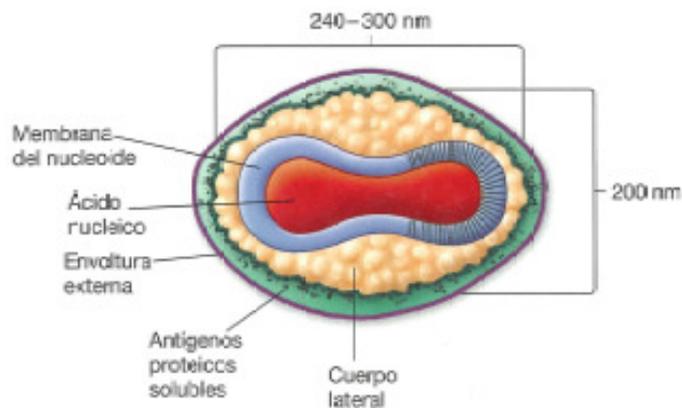


Figura 4. Morfología del virus vaccinia con simetría compleja.²

Envoltura:

La envoltura es una membrana formada por lípidos, proteínas y glucoproteínas, que sólo puede mantenerse en las soluciones acuosas, pero se rompe con facilidad en condiciones de sequedad o acidez y al experimentar la acción de detergentes y disolventes (p. Ej., éter), lo que ocasiona la inactivación del virus. Como resultado de lo anterior, los virus con envoltura deben permanecer en condiciones húmedas y por regla general, se transmiten a través de líquidos, gotitas respiratorias, sangre y tejidos.¹

Sus lípidos y carbohidratos son constituyentes normales del huésped. Por el contrario, las proteínas de la envoltura están codificadas por genes víricos y pueden incluso proyectarse hacia fuera de la superficie de la envoltura como espículas, que también se denominan peplómeros. En muchos casos, estas espículas están implicadas en la adhesión del virus a la superficie de la célula huésped. La envoltura es una estructura membranosa flexible, por lo que los

virus con envoltura frecuentemente tienen una forma algo variable y se denominan pleomórficos.²

Enzimas:

En un principio se creía que todos los viriones carecían de enzimas, sin embargo en algunos casos, las enzimas están asociadas a la envoltura o a la cápside, pero la mayoría de ellas se localizan en el interior de la cápside y muchas de estas están implicadas en la replicación del ácido nucleico.²

Genomas Víricos:

Los virus son excepcionalmente flexibles respecto a la naturaleza de sus genomas. Emplean los cuatro tipos de ácidos nucleicos posibles: DNA de cadena simple, DNA de cadena doble, RNA de cadena simple y RNA de cadena doble.²

El tamaño del material genético vírico también varía mucho. Los genomas más pequeños son de alrededor de 4000 nucleótidos, lo suficientemente grandes como para codificar tres o cuatro proteínas, MS2, Q β y algunos otros virus ahorran incluso espacio utilizando genes que se solapan. En el otro extremo, los bacteriófagos T-par, los herpes virus, y los virus vaccina tienen genomas de 1 a 2×10^5 nucleótidos y pueden ser capaces de dirigir la síntesis de más de 100 proteínas.²

La mayoría de los virus de DNA utilizan DNA de cadena doble (dsDNA) como su material genético. Sin embargo, algunos tienen genomas de DNA de cadena simple (ssDNA). En ambos casos, los genomas pueden ser lineales o circulares. Algunos genomas de DNA pueden cambiar de una forma a otra. Una característica importante de los virus de DNA es que sus genomas a menudo contienen bases nitrogenadas raras.²

Los virus de RNA también pueden ser de cadena doble (dsRNA) o de cadena simple (ssRNA). Aunque relativamente pocos virus de RNA tienen genomas dsRNA. Los virus con genomas ssRNA son más comunes. Algunos genomas ssRNA tienen una secuencia de bases idénticas a la del RNAm, vírico, en cuyo caso la cadena de RNA genómico se denomina cadena *plus* o cadena positiva. De hecho, los RNA de cadena *plus* pueden dirigir la síntesis proteica inmediatamente después de entrar en la célula. Sin embargo otros genomas

víricos son complementarios, en vez de idénticos, al RNAm vírico, y se denominan cadenas *minus* o negativas.²

Muchos virus RNA tienen genomas segmentados es decir, el genoma consiste en más de una cadena o segmento de RNA. En muchos casos, cada segmento codifica una proteína. Normalmente todos los segmentos se incluyen en la misma cápside a pesar incluso de que algunos genomas víricos pueden estar compuestos de hasta 10 ó 12 segmentos. No obstante, no es necesario que todos los segmentos estén localizados en el mismo virión para una reproducción exitosa.²

Los RNA víricos de cadena *plus* a menudo se parecen al RNAm más que por la simple equivalencia de su secuencia nucleotídica. Al igual que el RNAm eucariota normalmente presenta una caperuza 5' de 7-metilguanosina, muchos genomas RNA de virus de animales y de plantas contienen la caperuza. Además, la mayoría de los virus de animales de RNA de cadena *plus* tienen también una secuencia poli-A en el extremo 3' de su genoma, y de este modo se parecen estrechamente al RNAm eucariota respecto a la estructura de ambos extremos.²

Proteínas:

Constituyen cuantitativamente la fracción más importante de los virus (50-90%) y pueden contener según su tamaño y complejidad de 2 a 30 polipéptidos diferentes. Se pueden considerar en el virión:⁵

Las Proteínas de Superficie: Comprenden las proteínas que forman la cápside (Cápsomeros) y las proyecciones de la envoltura (péplomeros). En los virus de simetría icosaédrica, los cápsomeros están compuestos por 1 a 6 moléculas de polipéptidos de la misma clase (homopolímeros) o diferentes (heteropolímeros). En los virus con simetría helicoidal, las subunidades morfológicas están constituidas por una sola proteína (protómeros) y la cápside tiene una forma de matriz que encierra el ácido nucleico.⁵

Las proteínas de la envoltura o péplomeros: Están compuestas por glicoproteínas y pueden presentar actividades biológicas diversas

(hemaglutinina, neuraminidasa). También se encuentran proteínas procedentes de la célula huésped.⁵

Proteínas Internas: Pueden presentarse como proteínas estructurales:

- En la capa interna de la envoltura (proteína M).⁵
- En una o varias capas concéntricas de los capsómeros situadas por debajo de la cápside (cápside interno).⁵
- En la parte central del virión íntimamente asociadas con el ácido nucleico y compuestas por polipéptidos básicos de tipo histona.⁵
- También pueden encontrarse como proteínas no estructurales, en especial como enzimas no metabólicas que contienen algunos virus y cuyo ejemplo más demostrativo son las transcriptasas asociadas a la nucleocápside.⁵
- Estas proteínas, en especial las superficiales, presentan una gran variedad de propiedades:
 - Constituyen un mecanismo de protección del ácido nucleico.
 - Presentan una especial afinidad por los receptores superficiales de las células susceptibles (tropismo celular y tisular).
 - Presentan capacidad antigénica, inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes y son responsables de los fenómenos de inmunidad adquirida.
 - Intervienen en la clasificación de los virus por su complejidad y el número de polipéptidos que contienen.

Algunos virus pueden contener pequeñas cantidades de glúcidos y lípidos, que son de origen celular.⁵

4.3 Clasificación

La manera de caracterizar los virus cambia con rapidez. En la actualidad es frecuente secuenciar el genoma como paso inicial para identificar a los virus, a continuación se comparan con una base de datos. Los datos de la secuencia

genómica son criterios taxonómicos avanzados y a veces constituyen la base para conformar una nueva familia de virus. Las siguientes propiedades pueden emplearse como base para una clasificación de virus: ⁴

- Morfología del virión.
- Propiedades del genoma del virus.
- Propiedades fisicoquímicas del virión.
- Propiedades de las proteínas del virus.
- Organización y replicación del genoma.
- Propiedades antigénicas.
- Propiedades Biológicas.

Taxonomía:

Con base en estos criterios, los virus se agrupan en familias, subfamilias y especies. ³

El ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) ha propuesto un sistema universal de clasificación viral. El sistema utiliza una serie de taxones como se indica a continuación:

Orden (-virales)

Familia (-viridae)

Subfamilia (-virinae)

Género (-virus)

Especie (-virus)

Utilizando los siguientes criterios es posible identificar la familia y en algunos casos el género de un determinado virus. ¹¹

La taxonomía actual del ICTV (2009) reconoce seis órdenes: Caudovirales (3 familias), Herpesvirales (3 familias), Mononegavirales (4 familias), Nidovirales (3 familias), Picomavirales (5 familias), Tymovirales (4 familias) y Familias de virus no asignados a un Orden (65 familias). ¹¹

El comité no distingue formalmente entre subespecies, cepas y aislamientos. En total, hay 6 órdenes, 87 familias, 19 subfamilias, 348 géneros, 2.288 especies y más de 3.000 tipos que aún no se han clasificado. ¹¹

Actualmente, 24 familias contienen virus que infectan al ser humano y a los animales. ⁴

En la siguiente tabla se presentan las propiedades de las principales familias de virus animales que contienen miembros importantes en la patología humana. **Tabla 1** ⁴

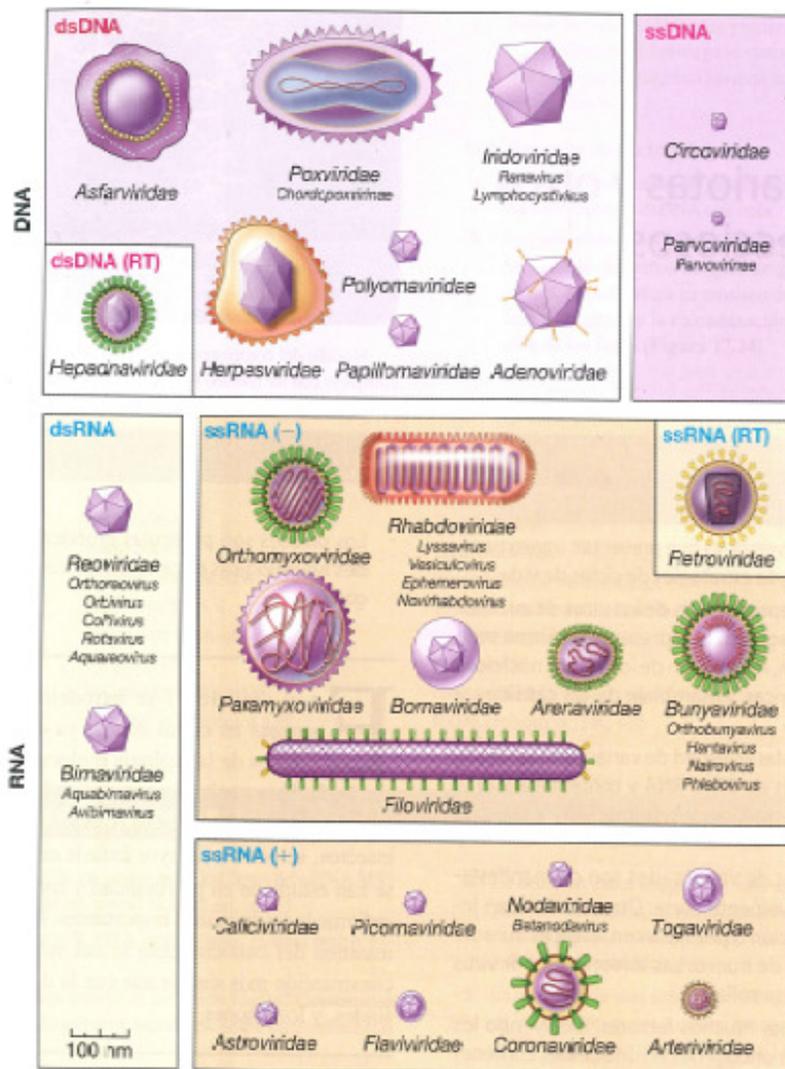


Figura 5. Descripción esquemática de las familias (-idae), subfamilias (-inae), y género (virus) que infectan a vertebrados. ²

Tabla 1

Acido Nucleico Central	Simetría de la Cápside	Virión: envuelto o desnudo	Susceptibilidad	Tamaño del capsómero viral (NM) ¹	Tamaño de partícula del virión (kb/kpb)	Tipo físico del ácido nucleico	Familia viral
DNA	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	18 a 26 45 55 70 a 90	5.6 5 8 26 a 45	ss ds circular ds circular ds	<i>Parvoviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Adenoviridae</i>
		Envuelto	Susceptible	40 a 48 150 a 200	3.2 125 a >240	ds circular ³ ds	<i>Hepadnaviridae</i> <i>Herpesviridae</i>
	Compleja		Resistente	230 x 400	130 a 375	ds	<i>Poxviridae</i>
RNA	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	28 a 30 28 a 30 27 a 40 60 a 80	7.2 a 8.4 6.4 a 7.4 7.4 a 8.3 16 27	ss ss ss ds segmentado	<i>Picornaviridae</i> <i>Astroviridae</i> <i>Calciviridae</i> <i>Reoviridae</i>
		Envuelto	Susceptible	50 a 70	9.7 a 11.8	ss	<i>Togaviridae</i>
	Desconocida o Compleja	Envuelto	Susceptible	40 a 60 50 a 300 120 a 160 80 a 100	9.5 a 12.5 10 a 14 27 a 32 7 a 11 ⁵	ss ss segmentado ss ss diploide	<i>Flaviviridae</i> <i>Arenaviridae</i> <i>Coronaviridae</i> <i>Retroviridae</i>
				Helicoidal	Envuelto	Susceptible	80 a 120 80 a 120 80 a 120 75 x 180 150 a 300 80 x 1000 ⁶

Existe otra clasificación diseñada por el biólogo David Baltimore que lleva su nombre. El sistema de clasificación del ICTV es utilizado en combinación con el sistema de clasificación Baltimore en la clasificación moderna de los virus.¹⁰

La clasificación de Baltimore de los virus se basa en el mecanismo de producción de ARNm. Los virus deben generar ARNm de su genoma para producir proteínas y replicarse, pero cada familia de virus utiliza mecanismos diferentes. Esta clasificación ordena a los virus en siete grupos:

- I: Virus dsDNA (ej., *adenovirus*, *herpesvirus*, *poxvirus*)
- II: Virus ssDNA (ej., *parvovirus*)
- III: Virus dsARN (ej., *reovirus*)
- IV: Virus (+)ssRNA (ej., *picornavirus*, *togavirus*)
- V: Virus (-)ssRNA (ej., *Ortomixovirus*, *rabdovirus*)
- VI: Virus ssRNA-RT (ej., *retrovirus*)
- VII: Virus dsDNA-RT (ej., *herpesviridae*)¹⁰

Nomenclatura:

El nombre de los virus obedece a distintas consideraciones. En ocasiones sus nombres revelan ya sus características, las enfermedades que causan o, incluso, el tejido o el lugar geográfico donde fueron identificados por vez primera. Así mientras nombres como *picornavirus* (pico “pequeño”; RNA, “ácido nucleico”) ó *togavirus* (toga “manto” en griego; refiriéndose a la envoltura membranosa que rodea al virus) describen la estructura del microorganismo, el nombre *papovavirus* describe los miembros que forman su familia (virus del papiloma, del poliovirus y vacuolizantes). El nombre *retrovirus* (retro, “reverso”) hace referencia a una síntesis de ADN dirigida por el virus a partir de una plantilla de ARN; en cambio, los *poxvirus* se denominan así debido a la enfermedad que produce uno de sus miembros (la viruela, en inglés smallpox). Asimismo los *adenovirus* (*adenoides*) y los *reovirus* (respiratorio, entérico, orphan “huérfano” en inglés) reciben su nombre del lugar del organismo a partir del cual fueron aislados por primera vez. El reovirus se descubrió antes de asociarlo a ninguna enfermedad específica, por lo que se bautizó como “huérfano”. El virus Norwalk se llama así por la localidad de Norwalk, en Ohio; El Coxsackievirus por Coxsackie, Nueva York; y muchos de los togavirus,

arenavirus y bunyavirus reciben su nombre de los lugares de África donde fueron aislados por vez primera. ¹

4.4 Replicación viral:

La célula actúa como una fábrica, proporcionando los sustratos, la energía y la maquinaria necesarios para la síntesis de las proteínas víricas y la replicación del genoma. Los procesos que no lleva a cabo la célula han de estar codificados por el genoma del virus. ¹

La infección de una célula es un proceso de acierto o error. Con frecuencia millares de virus ingresan al cuerpo, pero solo dos o tres establecen infección; los demás son destruidos por los sistemas generales de defensa antes de que puedan infectar. Después sigue un período de algunas horas en que parece no ocurrir nada. Esta circunstancia es engañosa, porque sí suceden muchos cambios dentro de la célula, a nivel molecular como la transcripción de los genes del virus ingresado para formar ARNm viral y su traducción en proteínas virales tempranas, incluso las enzimas necesarias para replicar el ADN o el ARN del virus. ³

Los virus pierden su identidad física y casi toda su capacidad de infectar durante la etapa inicial de la replicación: por eso se ha llamado fase de eclipse a este período. La siguiente etapa, la fase productiva es mucho más activa a medida que se producen y liberan de la célula nuevas partículas virales. ³

El período de Latencia, durante el cual no se detecta la presencia del virus infeccioso en el espacio extracelular, incluye el período de eclipse y finaliza con la liberación de nuevos virus. ¹

Aunque cada célula infectada puede producir hasta 100.000 partículas tan sólo un 1 a 10% de ellas llegará a ser infecciosa. Las partículas no infecciosas (partículas defectuosas) aparecen debido a mutaciones y errores en los procesos de síntesis y ensamblaje del virión. El rendimiento del virus infeccioso por célula (tamaño de estallido o burst size), así como el tiempo necesario para que ocurra un ciclo de replicación del virus dependen de las propiedades tanto de este como de la célula diana. ¹

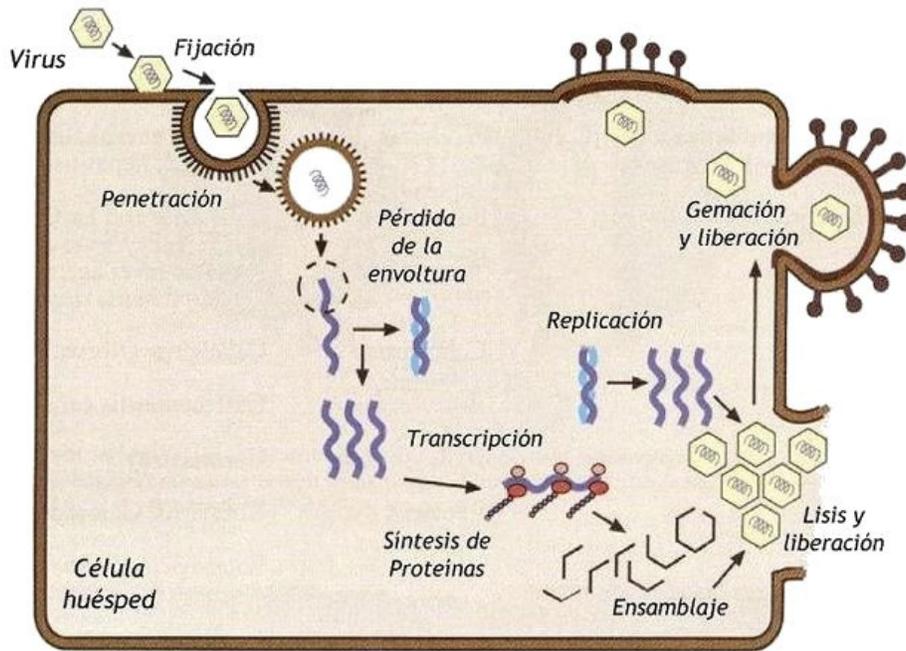


Figura 6: La replicación de los virus de vertebrados puede dividirse en varias etapas. Cada una de estas etapas se describen en el esquema anterior. ¹²

Adsorción:

Lo que determina cuáles son las células que van a ser infectadas por un virus es la unión de las proteínas de fijación del virus (VAP) o de las estructuras localizadas en la superficie de la cápside del virión a los receptores de la célula. Los receptores para los virus localizados sobre la célula pueden ser proteínas, hidratos de carbono, glucoproteínas o glucolípidos. ¹

En el caso de algunos virus, dos moléculas de superficies distintas llamadas correceptores participan en la adsorción. ⁶

Los virus que se unen a receptores expresados sobre unos tipos específicos de células pueden estar limitados a ciertas especies (rango de anfitriones o host range) o bien a algunos tipos concretos de células. La célula diana susceptible es la que define el tropismo tisular. ¹

La estructura de unión vírica de un virus con cápside puede formar parte de la misma o bien ser una proteína que sale de ella. Las VAP son glucoproteínas específicas de los virus con envoltura. ¹

El enlace de una sola proteína de unión del virión con una sola proteína receptora es relativamente débil, pero la combinación de muchas interacciones de este tipo conducen a una estrecha relación entre el virión y la célula. ⁶

En la siguiente tabla se incluye una lista de algunos receptores que se han identificado para virus de importancia médica. **Tabla 2**

Tabla 2.

VIRUS	RECEPTOR	FUNCIÓN CELULAR
Influenza A	Ácido siálico	Glucoproteína
Reovirus	Ácido siálico Receptor EGF	Glucoproteína Señalización
Adenovirus	Integrinas	Enlace con la matriz extracelular.
Epstein-Barr	CR2	Receptor de complemento.
Herpes simple	Sulfato de heparina	Glucoproteína
Herpes humano 7	CD4	Superfamilia de inmunoglobulinas.
HIV	CD4 CXCR4 y CCR5	Superfamilia de inmunoglobulinas. Quimiocinas receptoras.
Coronavirus humano	Aminopeptidasa N	Proteasa
Rinovirus humano	ICAM-1	Superfamilia de inmunoglobulinas.
Sarampión	CD46	Regulación de complemento.
Virus de la polio	PVR	Superfamilia de inmunoglobulinas.
Virus de la rabia	Receptor de acetilcolina	Señalización
SV40	MHC 1	Superfamilia de inmunoglobulinas.
Vaccinia	Receptor EGF	Señalización

Penetración y Decapsidación:

Luego de fijarse a la célula hospedera el virus debe atravesar la membrana plasmática externa de la célula y liberar su genoma en el medio celular interno para después replicarse. ³

Con excepción de los poxvirus, el genoma de los virus ADN debe introducirse en el núcleo; en cambio, la mayor parte de los virus de ARN permanecen en el citoplasma. ¹

Para algunos virus, esto implica desprenderse de algunas o todas las proteínas de la cápside, un proceso denominado decapsidación, mientras que otros virus conservan la cápside. Como la penetración y la decapsidación a menudo están acopladas, se considerarán juntas. Los mecanismos de penetración y decapsidación varían según el tipo de virus a causa de las grandes diferencias en la estructura y el modo de reproducción de los virus.²

El proceso de adsorción y decapsidación completo puede durar desde unos minutos hasta varias horas.²

Parece que la mayoría de los virus emplean tres diferentes formas de entrada que se describen a continuación:

- 1. Fusión Externa:** La fusión en la membrana plasmática, es decir, “fusión desde afuera” o externa, es la estrategia de ingreso de los paramixovirus. Estos virus tienen una “proteína de fusión” con una prolongación corta de aminoácidos hidrófobos catalíticos, los cuales median la fusión entre los lípidos virales y los de la membrana celular.³ La nucleocápside entra entonces en el citoplasma de la célula huésped, donde la polimerasa vírica, asociada a la nucleocápside, empieza a transcribir el RNA del virus mientras está aún en la cápside.²

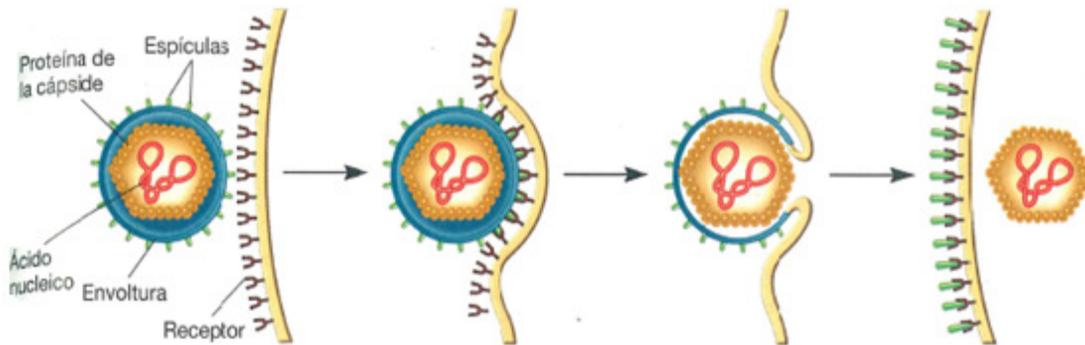


Figura 7: Entrada del virus con envoltura por fusión con la membrana plasmática.²

- 2. Endocitosis mediada por receptores (viropexia):** Los virus sin envoltura y algunos virus con envoltura entran en las células por endocitosis.²

Las células de mamíferos han tenido que desarrollar técnicas para la adhesión e ingreso de un espectro de moléculas esenciales, como nutrientes y hormonas. Los virus pueden explotar esas vías de entrada ya formadas; se adhieren a las áreas de receptores de virus especiales en la membrana celular. La clatrina, una proteína celular ubicada debajo de la membrana, forma una fovea cubierta a la que se adhiere el virus, se produce la inversión de la membrana celular, introduciendo al virus que se le unió. Ahora el virus se halla en el citoplasma, pero aún está ligado a la membrana celular, a través de la cual debe encontrar una vía al verdadero medio celular interno y en muchos casos, hasta el núcleo de la célula. Aún se desconoce cómo el ácido nucleico viral, en particular el ARN de cadena sencilla, se protege contra su destrucción por acción de las numerosas nucleasas que existen en la vacuola citoplásmica (endosomas), aunque se supone que las nucleoproteínas virales compactas lo protegen. Estos endosomas brindan un sistema de tránsito conveniente y rápido a través de la membrana plasmática y el citoplasma hasta el poro nuclear.³

Algunos virus, se liberan de la vacuola endosómica interna por fusión interna (“fusión desde adentro”), mediado por la proteína viral HA. Otro requisito para la fusión interna, es que el pH sea bajo en la vacuola citoplásmica; esto activa un desplazamiento de la estructura tridimensional de la proteína HA, lo cual hace posible la yuxtaposición de la secuencia de fusión de HA, que en general está ubicada en lo profundo del filamento proteínico de HA, tanto en la membrana viral como en la bicapa celular.³

Dependiendo del virus, la salida de la nucleocápside o de su genoma se produce antes o después de la fusión de la vesícula. Las enzimas del endosoma pueden ayudar en la decapsidación del virus y el bajo pH acostumbra a estimular el proceso de decapsidación. Al menos en algunos casos, la envoltura vírica se fusiona con la membrana del endosoma, y la nucleocápside se libera en el citoplasma (las proteínas de la cápside pueden haber sido parcialmente eliminadas por las enzimas del endosoma). Una vez en el citoplasma, el ácido nucleico vírico puede liberarse de la cápside una vez completada la decapsidación o puede funcionar mientras sigue aún unido a los

componentes de la cápside. Los virus sin envoltura, no pueden emplear el mecanismo de fusión de membranas. En este caso, parece que la acidificación de la vesícula causaría un cambio conformacional en la cápside. La cápside alterada entraría en contacto con la membrana de la vesícula y liberaría al ácido nucleico en el citoplasma a través de un poro de la membrana o bien rompería la membrana para liberar el virión. ¹

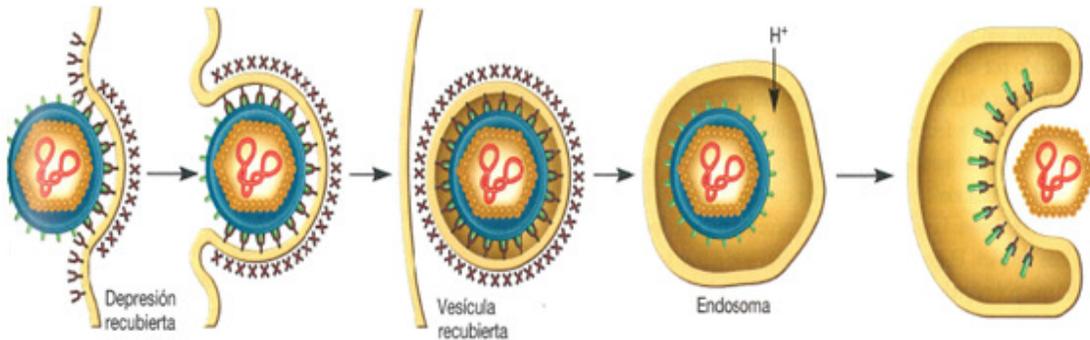


Figura 8: Entrada de un virus con envoltura por endocitosis. ¹

3. **Endocitosis no mediada por clatrina:** Algunos virus ingresan a la célula de un tercer modo, llamado endocitosis no mediada por clatrina, o por una entrada asistida por cavéolas. En todos los casos se observa tráfico interno intenso antes de que el ARN viral se libere del virus internalizado y penetre al núcleo a través del poro nuclear. ³

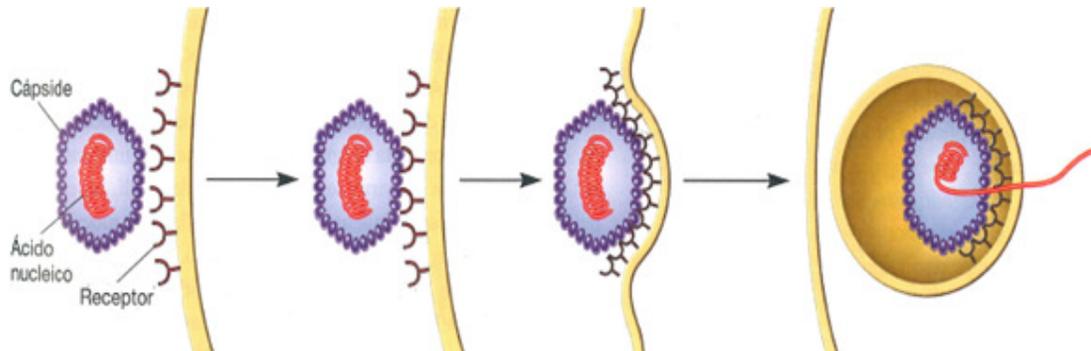


Figura 9: Entrada de un virus sin envoltura.

Formación de ARNm viral:

Una vez en el interior de la célula, el genoma debe dirigir la síntesis de ARNm y las proteínas y producir copias idénticas de sí mismo. ¹

El genoma carece de utilidad a menos que pueda transcribirse en unos ARNm funcionales capaces de fijarse a los ribosomas y experimentar un proceso de traducción en proteínas. El modo con que cada virus consigue realizar estos pasos depende de la estructura del genoma y del sitio donde tiene lugar la replicación. ¹

En la clasificación de Baltimore se agrupa a los virus de ARN según su estrategia para formar ARNm viral, la cual depende del sentido de su ARN genómico. En este contexto, el “sentido” indica si el genoma es homólogo al ARNm viral (de “sentido positivo” o “cadena positiva”) o complementario a este (de “sentido negativo” o “cadena negativa”). ³

- 1. Virus de ARN de cadena positiva:** El ARN de cadena positiva del virus original con un fragmento (cola) (de poli) (A) (AAA) en el extremo 3' de la molécula y una caperuza en el extremo 5', actúa directamente como ARNm viral, del que se traducen directamente las proteínas virales “tempranas” y “tardías”. Otra cualidad de las partículas de esta clase es que el genoma viral por sí solo resulta infeccioso para las células, aunque mucho menos que el virus completo. ³
- 2. Virus de ARN de cadena negativa:** Estos virus, tienen un ARN polimerasa (transcriptasa) asociado con el virus que la introduce a la célula; esta enzima primero debe formar copias de imagen en espejo de los segmentos del ARN viral de cadena negativa. Estas copias son de cadena positiva y se les conoce como antigenomas; cada una es el complemento exacto del genoma y tiene una caperuza en el extremo 5', mientras que su extremo 3' está poliadenilado. Estas partículas cumplen la función de ARNm viral y, a su vez, son traducidas para producir proteínas virales. ³
- 3. Retrovirus:** Los retrovirus constituyen el tercer grupo de virus de ARN y tienen una estrategia más compleja para producir ARNm; tan pronto como estos infectan una célula, su ARN parenteral es transcrito por una Rt (ADN polimerasa dependiente de ARN) asociada al virus, la cual

convierte el genoma viral de ARN en un híbrido de ADN y ARN. Luego se digiere la cadena de ARN, que así es separada del híbrido y sustituida por una copia en ADN para obtener una molécula ADN de cadena doble; ésta se integra al ADN, cromosómico de la célula hospedera por acción de una integrasa codificada por el virus, actualmente conocida como ADN proviral. Entonces se transcribe el ARNm viral de manera muy similar a como se transcribe el ARNm a partir del ADN cromosómico de la célula hospedera. Así se traducen los mensajes virales y se sintetizan las proteínas virales. ³

- 4. Virus de ADN:** Los virus ADN también deben producir transcripciones de ARNm viral después de infectar una célula. Por lo regular lo hace una enzima de la célula hospedera, la ARN polimerasa II dependiente de ADN, aunque se ha visto que los poxvirus, de manera excepcional, contienen la enzima apropiada y la transportan al interior de la célula. Los virus de ADN de cadena doble transcriben ARNm viral temprano y ARNm viral tardío, que son traducidos para producir proteínas virales “tempranas” y “tardías”, respectivamente. Las partículas de ARNm tempranas son transcritas del ADN viral parenteral desde que el virus ingresa, en tanto que el ARNm tardío se transcribe a partir de un nuevo ADN viral replicado. ³

Replicación del Genoma:

Las células contienen las enzimas y proteínas accesorias necesarias para la replicación del DNA. En las bacterias estas proteínas están presentes todo el tiempo mientras que en la célula eucariota sólo durante la fase S del ciclo celular y se hallan restringidas en el núcleo. El grado en que los virus usan los mecanismos de replicación celular depende de su potencial de codificación de proteínas y por lo tanto, del tamaño de su genoma. ⁶

Virus de ADN:

Los más pequeños de los virus de ADN, dependen de forma absoluta de la estructura del huésped por lo que es necesario que las células infectadas estén en división para que ocurra la fase S normal y el ADN viral se replique junto con

el ADN de la célula. En el otro extremo se encuentran los virus ADN de gran tamaño, que son relativamente independientes de las funciones de la célula, que deben codificar virtualmente a todas las enzimas y todas las proteínas necesarias para la replicación de su ADN.⁶

Los virus restantes de ADN sólo dependen de modo parcial de los mecanismos del huésped, codifican proteínas que dirigen el inicio de la síntesis de ADN hacia el origen viral. Los virus ADN pequeños, codifican una proteína que participa en el inicio de la síntesis en el origen, pero el resto del proceso de la replicación se efectúa por el mecanismo del huésped. Los adenovirus y los virus herpes algo más complejos, además de suministrar proteínas específicas para el origen, también codifican sus propias polimerasas de ADN y otras proteínas accesorias necesarias para la replicación del ADN.⁶

Sin embargo, a diferencia de los parvovirus los virus ADN no necesitan infectar células en división para que se produzca una interacción productiva. En vez de ello todos estos virus codifican una proteína que se expresa en etapas tempranas de la infección e induce un ciclo no programado de replicación del ADN celular (fase S). De este modo, los virus aseguran que la célula infectada lleve a cabo todos los mecanismos necesarios para la replicación de su ADN.

Por lo cual estos virus ADN pueden inducir transformación oncogena de tipos celulares que no son permisivos para la multiplicación viral.⁶

La replicación del genoma de ADN precisa de una polimerasa de ADN dependiente de ADN, otras enzimas y trifosfatos desoxirribonucleicos, en especial de timidina. La transcripción del genoma del virus ADN (a excepción de los poxvirus) tiene lugar en el núcleo, donde se utilizan las desoxirribonucleasas, polimerasas y otras enzimas de la célula anfitriona para la síntesis de ARNm vírico. La transcripción genética se regula por la interacción existente entre proteínas específicas de unión del ADN al promotor y los elementos facilitadores del virus que poseen unas secuencias semejantes a las que se encuentran en la célula anfitriona, lo que permite la unión a la célula de los factores de activación de la transcripción y de la polimerasa de ARN dependiente de ADN. Las células de algunos tejidos no expresan las proteínas de unión del ADN necesarias para activar la transcripción de los genes víricos, por lo que existe una restricción o limitación de la replicación vírica en las mismas. Por ejemplo, las neuronas transcriben

únicamente un gen del virus herpes simple a no ser que estén activadas por una situación de estrés, por lo que el virus permanece en ellas en estado de latencia. Por otra parte la transcripción también constituye un factor que determina el tropismo de los tejidos y el rango de anfitriones del virus.¹

La replicación del ADN vírico sigue las mismas reglas bioquímicas que el ADN celular. La replicación se inicia en una sola secuencia de ADN del genoma, denominada origen (ori). Esta localización es reconocida por los factores nucleares tanto del virus como de la célula, así como por la polimerasa de ADN dependiente de ADN. La síntesis de ADN vírico tiene un carácter semiconservador, por lo que las polimerasas de ADN víricas y celulares requieren la presencia de un “cebador” (primer) para iniciar la síntesis de la cadena de ADN.¹

Todas las polimerasas de ADN, sintetizan cadenas de ADN por adición sucesiva de nucleótidos sobre el extremo 3' de la nueva cadena de ADN. Además todas las polimerasas de ADN requieren un primer extremo cebador que contenga un hidroxilo 3' libre para iniciar la síntesis de una cadena de ADN. En la replicación celular se suministra un cebador temporal en forma de una molécula corta de ARN. Una polimerasa de ARN sintetiza a este ARN cebador. En los cromosomas circulares, como los que se encuentran en muchos virus el crecimiento unidireccional de la cadena y el requisito del cebador de la polimerasa de ADN no representa problemas estructurales para la replicación.¹

Sin embargo, cuando un trinche de replicación encuentra el extremo de una molécula lineal de ADN, una de las nuevas cadenas (líneas fuertes) no puede completarse en su extremo 5' porque no hay un método para iniciar la porción de ADN de la cadena justo en el final del patrón de ADN. De este modo, después de retirarse el cebador de ARN, la nueva cadena queda incompleta por su extremo 5'. Esta restricción para que se completen las cadenas de ADN sobre un patrón lineal constituye el problema del extremo final en la replicación final en la replicación del ADN. Algunas células suman secuencias repetitivas cortas a extremos de cromosomas mediante una enzima conocida como telomerasa para evitar el acortamiento del ADN en cada ronda de replicación sucesiva.⁶

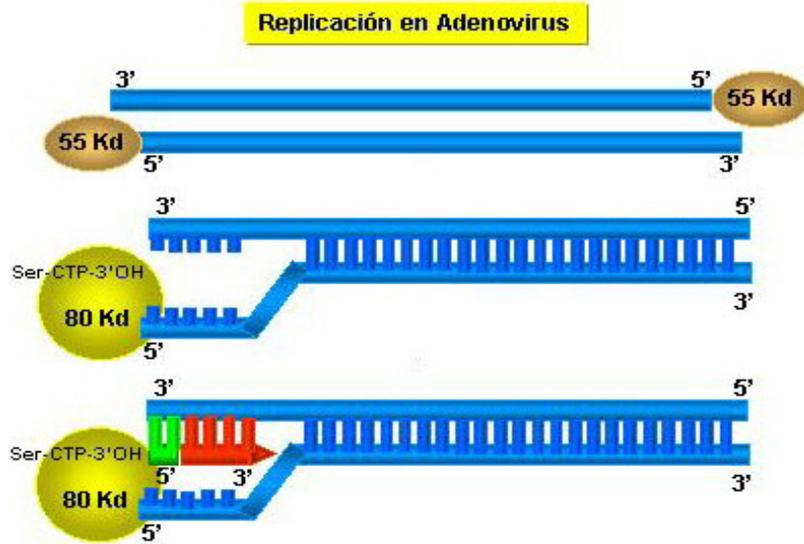


Figura 10 Replicación viral del Adenovirus utilizando cebadores de “proteína” para solucionar el problema del extremo final. ¹³

El genoma de adenovirus de doble cadena lineal contiene una molécula proteica (desoxitidina-monofosfato) unida de manera covalente al extremo 5' de ambas cadenas. Estas proteínas proporcionan los cebadores necesarios para iniciar la síntesis de cadenas de ADN durante la replicación lo que evita la necesidad de cebadores de ARN y resuelve por lo tanto el problema del extremo final en la replicación. El genoma del parvovirus de cadena única contiene una secuencia autocomplementaria en el extremo 3' que da lugar a que la molécula se pliegue en forma de horquilla para el cabello: con ello se transforma en autocebadora para la replicación del ADN. Los poxvirus contienen genomas lineales de doble cadena en los cuales los extremos son continuos. En los genomas del parvovirus y poxvirus la solución al problema del extremo final da lugar a problemas adicionales que deben resolverse para obtener productos de replicación idénticos a los genomas iniciales. ⁶

La aceleración del ritmo de proliferación celular puede favorecer la síntesis de ADN y ARNm del virus. ¹

Los virus de ADN de mayor tamaño pueden codificar una polimerasa de ADN y otras proteínas que facilitan la síntesis de ADN y confieren mayor independencia al proceso de replicación vírica. El virus herpes simple codifica una polimerasa de ADN y enzimas catabólicas, como desoxirribonucleasa,

ribonucleótido, reductasa y timidina cinasa, para producir los sustratos desoxirribonucleotídicos necesarios para la replicación de su genoma. ¹

En la siguiente Tabla se mencionan las principales propiedades de los virus ADN. **Tabla 3.**

Tabla 3.

Propiedades de los Virus ADN
El ADN no es transitorio ni lábil.
Los genomas víricos pueden permanecer en la célula infectada.
Muchos virus de ADN causan infecciones persistentes ó latentes.
Los genomas de ADN residen en el núcleo (a excepción de los poxvirus).
En la transcripción y la replicación, el ADN vírico se asemeja al ADN del anfitrión.
Los genes víricos deben interactuar con la maquinaria de transcripción del anfitrión (a excepción de los poxvirus).
La transcripción del gen vírico posee una regulación temporal.
Los genes precoces codifican las enzimas y las proteínas de unión al ADN.
Los genes tardíos codifican proteínas estructurales.
Para poder replicar el genoma vírico, las ADN polimerasas necesitan un cebador.
Cuanto mayor es el tamaño de los virus de ADN, mayor es el control que tienen sobre la replicación de su genoma.

Virus ARN

Como las funciones nucleares están diseñadas sobre todo para el metabolismo del ADN, los virus animales ARN casi siempre se replican en el citoplasma. Además, las células no tienen polimerasas de ARN que puedan copiar los patrones de ARN. Por lo tanto los virus ARN no sólo necesitan codificar las transcriptasas, sino también deben suministrar las replicasas necesarias para duplicar el ARN del genoma. Además los virus ARN deben separar de manera temporal y funcional su replicación de la transcripción. Este requisito es

particular en el caso de algunos virus, en los cuales un genoma completo o una copia complementaría del genoma se transcribe a un conjunto de pequeños ARNm monocistrónicos en etapa temprana durante la infección.⁶

Después que se inicia la replicación, estos patrones se emplean para sintetizar cadenas de longitud completa para la replicación.⁶

Hay dos mecanismos para separar el proceso de replicación del de transcripción. Primero, en unos casos la transcripción se restringe a partículas subvirales e incluye una transcriptasa transportada hacia el interior de la célula dentro del virión. Segundo, en otros casos el proceso de replicación incluye una polimerasa de ARN distinta desde el punto de vista funcional o depende de la presencia de alguna otra proteína accesoria específica para el virus que dirige la síntesis de copias de longitud completa del patrón en vez de ARNm monocistrónicos mas cortos.⁶

Las polimerasas de ARN virales, al igual que las polimerasas de ADN, sintetizan cadenas en un solo sentido: no obstante, en general las polimerasas de ARN pueden iniciar la síntesis de nuevas cadenas de cebadores. Por lo tanto, no se produce un problema de extremo terminal evidente en la replicación del ARN.⁶

Los genomas víricos de ARN de cadena positiva, actúan como ARNm, que se unen a los ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. El ARN desnudo de cadena positiva es suficiente para iniciar la infección. Tras la fabricación de la polimerasa de ARN dependiente de ARN codificada por el virus se sintetiza una plantilla de ARN de cadena negativa. A continuación, la plantilla puede ya emplearse para generar otras moléculas de ARNm y replicar el genoma. En los togavirus y norovirus la plantilla de ARN de sentido negativo se utiliza también para producir un ARN de menor tamaño que se traducirá en las proteínas estructurales (genes tardíos). Aunque los ARNm de estos virus no presenta ninguna "cabeza" en la terminación 5', el genoma codifica una corta secuencia, poli A.¹

Los genomas de los virus ARN de cadena negativa, constituyen las plantillas para la producción de ARNm. El genoma de ARN de cadena negativa no es infeccioso por si mismo, sino que es preciso transportar una polimerasa al interior de la célula junto con el genoma para fabricar ARNm individuales para las diferentes proteínas víricas. Por lo tanto, la polimerasa vírica debe también

producir una molécula completa de ARN de cadena positiva que pueda actuar como plantilla para generar un mayor número de copias del genoma. A excepción de los virus de la gripe, la transcripción y la replicación de los virus de ARN de cadena negativa tienen lugar en el citoplasma. ¹

Los reovirus poseen un genoma de ARN bicatenario segmentado y unos procesos de replicación y transcripción más complejos. La polimerasa de ARN de los reovirus forma parte del núcleo vírico (core) de la cara interna de la cápside. Las unidades de ARNm son transcritas (a partir de cada uno de los 10 o más segmentos del genoma) mientras se encuentran aún en este núcleo. Las cadenas negativas de los segmentos del genoma se utilizan como plantillas de ARNm de modo semejante a lo que ocurre con los virus ARN de cadena negativa. Las enzimas codificadas por los reovirus (que se encuentran en el núcleo vírico de la cara interna de la cápside) añaden la “cabeza” 5' al ARNm. Por el contrario, el ARNm no presenta poli A. Así, los ARNm pasan al interior del citoplasma, desde donde dirigen la síntesis de proteínas o bien son secuestrados en nuevos núcleos. El ARN de cadena positiva de los nuevos núcleos actúa a su vez como plantilla para el ARN de cadena negativa, y la polimerasa del núcleo vírico se ocupa de producir el nuevo ARN bicatenario. ¹

Los arnavirus poseen un genoma circular de doble sentido con secuencias (+) adyacentes a secuencias (-). Los genes más precoces del virus se transcriben a partir de una molécula intermediaria de longitud completa. ¹

Aunque los retrovirus cuentan con un genoma de ARN de cadena positiva, el virus no dispone de medios para replicar su ARN en el citoplasma. En lugar de ello, el virión de los retrovirus posee dos copias del genoma, dos moléculas de ARN de transferencia (ARNt) y una ADN polimerasa dependiente de ARN (transcriptasa inversa). El ARNt se utiliza como cebador para la síntesis de una copia circular de ADN complementario (ADNc) del genoma. El ADNc se sintetiza en el citoplasma, se desplaza hasta el núcleo y a continuación se integra en la cromatina de la célula anfitriona, de modo que el genoma vírico se convierte en un gen celular. Los promotores presentes en la porción final del genoma vírico integrado facilitan la transcripción por la célula de las secuencias de ADN vírico. Los ARN transcritos en toda su longitud se utilizan como nuevos genomas, y se producen ARNm individuales mediante un proceso de corte y empalme del ARN. ¹

En la siguiente Tabla se mencionan las principales propiedades de los virus ARN. **Tabla 4.**

Tabla 4.

Propiedades de los virus ARN
El ARN es lábil y transitorio.
La mayoría de los virus de ARN se replican en el citoplasma.
Las células no pueden replicar el ARN. Los virus ARN deben codificar una polimerasa de ARN dependiente de ARN.
La estructura del genoma determina el mecanismo de transcripción y replicación.
Los virus de ARN son propensos a la mutación.
La estructura y la polaridad del genoma determinan el modo de producción de las proteínas y el ARN mensajero vírico.
Los virus ARN deben poseer una polimerasa, excepto si tienen un genoma ARN (+).
Todos los virus ARN (-) poseen envoltura.
El genoma de ARN (+) se asemeja al ARNm y experimenta un proceso de traducción hacia una poliproteína, que es proteolizada.
El genoma de ARN (-) constituye una plantilla para los ARNm individuales, pero para su replicación es necesaria una plantilla de ARN (+) larga.
El genoma de ARN segmentado (+/-) es una plantilla para el ARNm. El ARN (+) puede asimismo estar encapsulado para generar el ARN (+/-) y, a continuación, más ARNm.
El genoma de ARN de los retrovirus (+) se convierte en ADN, que a su vez es integrado en la cromatina del anfitrión y transcrito como un gen celular.

Con frecuencia la expresión de grupos de genes virales se produce en momentos cruciales de alguna fase. De este modo, los genes virales tempranos inmediatos de por ejemplo, el virus del herpes o los adenovirus pueden codificar la activación de proteínas y genes virales tempranos para producir otras proteínas reguladoras, mientras los genes virales tardíos codifican las proteínas estructurales. ³

Síntesis de Proteínas Víricas:

Todos los virus dependen de los ribosomas, el ARNt y los mecanismos de modificación postraducción de la célula anfitriona para fabricar sus proteínas. En el proceso de fijación del ARNm al ribosoma participa una estructura cabeza 5' de guanosina metilada o una estructura especial en asa de ARN (secuencia interna de entrada de ribosomas {IRES}), la cual se une a la estructura ribosómica para comenzar la síntesis de proteínas.¹

Cuando se utiliza, la estructura de la cabeza se ancla en el ARNm de un modo distinto para diferentes virus, el ribosoma de los eucariotas se une al ARNm y puede producir tan sólo una proteína continua, tras la cual se desprende del ARNm. Según sea la estructura del genoma, en el caso de los virus de ARN de cadena positiva, el genoma es "leído" por el ribosoma y traducido luego en una poliproteína gigante. A continuación, la poliproteína es degradada por diversas proteasas víricas y celulares hasta formar proteínas funcionales. Asimismo, los virus ADN, los retrovirus y la mayor parte de los virus de ARN de cadena negativa transcriben un ARNm diferente para poliproteínas más pequeñas o proteínas individuales, Los genomas de los ortomixovirus y reovirus están segmentados, por lo que la mayor parte de los segmentos codifica proteínas únicas.¹

Los virus utilizan tácticas para facilitar la traducción preferente de su ARNm vírico en lugar del ARNm celular. En muchos casos, la concentración de ARNm en el virus es tan elevada que ocupa la mayor parte de los ribosomas, lo que impide la traducción de ARNm celular. Entre otros virus, el del herpes simple inhibe la síntesis celular de macromoléculas e induce la degradación del ARNm y el ADN de la célula. Para facilitar la traducción selectiva de su ARNm, los poliovirus utilizan una proteasa codificada por el mismo virus que inactiva la proteína ligadora de la "cabeza" del ribosoma de 200.000. Da e impide la unión y la traducción del ARNm celular. Asimismo, todas estas acciones contribuyen a la citopatología de la infección vírica.¹

Algunas proteínas víricas requieren modificaciones postraducción. La fosforilación de las proteínas se consigue mediante la acción de proteínas cinasas celulares o víricas, y constituyen un medio para regular, activar e inactivar a las proteínas. Entre otros virus, algunos virus herpes codifican sus propias proteínas cinasas. Las glucoproteínas víricas son sintetizadas en

ribosomas unidos a la membrana y poseen unas secuencias de aminoácidos para permitir tanto su inserción en el retículo endoplásmico rugoso como la glucosilación del grupo N. La forma precursora rica en manosa de las glucoproteínas avanza desde el retículo endoplásmico a través del sistema de transporte vesicular de la célula y es procesada en el aparato de Golgi. La glucoproteína madura (que contiene ácido siálico) se expresa en la membrana plasmática de la célula, a no ser que la glucoproteína haya expresado secuencias proteicas para su retención en un orgánulo intracelular. La presencia de la glucoproteína determina dónde se ensamblará el virión.¹

Ensamblaje:

El virión se elabora a partir de unidades prefabricadas y de pequeño tamaño que rodean al genoma para formar una entidad funcional. Cada parte del virión posee unas estructuras de reconocimiento que permiten al virus formar las interacciones (proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y, en el caso de los virus con envoltura, proteína-membrana) necesarias para ensamblarse y formar su estructura final. El proceso de ensamblaje comienza con la síntesis de las piezas necesarias y cuando la concentración celular de proteínas estructurales es suficiente para impulsar el proceso desde un punto de vista termodinámico, de un modo muy semejante a lo que sucede en una reacción de cristalización. El proceso puede verse facilitado por proteínas de andamiaje o bien por otras que estén activas o liberen energía durante la proteólisis.¹

El sitio y el mecanismo de ensamblaje del virión en la célula depende del lugar de replicación del genoma y de si la estructura final será una cápside desnuda o bien un virus con envoltura. Con la excepción de los poxvirus, el ensamblaje de los virus de ADN tiene lugar en el núcleo y requiere el transporte de las proteínas del virión hacia aquel. En cambio, el proceso de ensamblaje ocurre en el citoplasma en los virus ARN y los poxvirus.¹

Los virus con cápside se pueden ensamblar en forma de estructuras vacías (procápsides) que posteriormente se rellenarán con el genoma o bien pueden disponer sus unidades alrededor del genoma. Las nucleocápsides de los retrovirus, los togavirus y los virus de ARN de cadena negativa se ensamblan alrededor del genoma y posteriormente se recubren de una envoltura,¹

En los virus con envoltura, las glucoproteínas víricas recién sintetizadas y procesadas atraviesan las membranas celulares por un proceso de transporte vesicular. La adquisición de la envoltura se produce después de la asociación de la nucleocápside a regiones que contienen glucoproteínas víricas de la membrana de la célula del anfitrión (este proceso se denomina gemación o budding). Las proteínas de matriz de los virus de ARN de cadena negativa revisten y favorecen la adhesión de las nucleocápsides a la membrana modificada por las glucoproteínas. A medida que tienen lugar más interacciones, la membrana rodea la nucleocápside y el virus sale por gemación de la membrana. ¹

El lugar donde ocurre la gemación se encuentra determinado por el tipo de genoma y la secuencia proteica de las glucoproteínas. La mayor parte de los virus de ARN llevan a cabo procesos de gemación a partir de la membrana plasmática, y al mismo tiempo se libera el virus de la célula. En cambio, los flavivirus, los coronavirus y los bunyavirus adquieren su envoltura por gemación desde las membranas del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, la nucleocápside del virus herpes simple se ensambla en el núcleo y sale por gemación de la membrana nuclear, la nucleocápside pasa al citoplasma, donde las proteínas víricas se asocian a la cápside y posteriormente adquieren su envoltura por gemación a partir de una membrana de Golgi que contiene las 10 glucoproteínas víricas. El virión se transporta a la superficie celular y se libera mediante un proceso de exocitosis, lisis celular o se transmite a través de puentes intercelulares. ¹

Los virus utilizan diferentes ardides para garantizar el ensamblaje de todas sus partes hasta la formación de viriones completos. El genoma de los virus de ARN de cadena negativa contiene la polimerasa de ARN necesaria para la infección en forma de nucleocápside helicoidal. El virus de la inmunodeficiencia humana y otros retrovirus se hallan en una procápside formada por una poliproteína con actividad proteasa, polimerasa, integrasa y que también contiene proteínas estructurales. Esta procápside se une a las membranas modificadas por la glucoproteína vírica, tras lo cual el virión sale por gemación de la membrana. La proteasa codificada por el virus (activada en el interior del virión) degrada la poliproteína con el objeto de producir la nucleocápside

infecciosa final y las proteínas necesarias contenidas en el interior de la envoltura. ¹

Liberación:

Los virus pueden ser liberados de las células por lisis celular, por exocitosis o por gemación a partir de la membrana plasmática. Por regla general, los virus de cápside desnuda se liberan después de la lisis de la célula. Asimismo, la liberación de numerosos virus con envoltura ocurre tras una gemación a partir de la membrana plasmática y sin que la célula muera. ¹

La lisis y el proceso de gemación a partir de la membrana plasmática son unos medios eficientes de liberación de los virus. Los virus que se liberan por gemación o que adquieren sus membranas en el citoplasma permanecen asociados a la célula y son liberados por exocitosis tras la lisis celular. Los virus que se fijan a receptores de ácido siálico pueden también poseer una neuraminidasa. La neuraminidasa elimina de las glucoproteínas del virión y de la célula anfitriona posibles receptores de ácido siálico para evitar su acumulación y facilitar la liberación. ¹

4.5 Patogenicidad:

La “patogenicidad” es una comparación de la gravedad de enfermedades causadas por microorganismos distintos. ³

Por otra parte, “la virulencia” es la comparación de la gravedad de la enfermedad ocasionada por distintas cepas del mismo microorganismo. ³

Para causar enfermedad los virus deben superar varias barreras, que varían en tipo y número, según el virus infectante y su hospedero. La siguiente secuencia de acciones es característica de los virus:

- Invadir al hospedero.
- Establecer una “cabeza de puente” replicándose en células vulnerables en el sitio de inoculación.
- Vencer las defensas locales, por ejemplo, linfocitos, macrófagos e interferón.

- Diseminarse desde el sitio de inoculación hacia otras áreas, con frecuencia por el torrente sanguíneo.
- Salir del hospedero en cantidades suficientes para infectar a otros hospederos susceptibles y así, asegurar su propia supervivencia.³

Los virus para manifestar su acción, en primer lugar tienen que llegar a la superficie del huésped y fijarse en las células susceptibles del epitelio cutaneomucoso, resistiendo o sorteando la acción de los mecanismos naturales de defensa.⁵

Para ello tienen que evitar la acción fijadora y eliminadora del moco (sistema mucociliar, movimientos peristálticos y del contenido intestinal).⁵

Pero, además, en la superficie de la mucosa existen otros mecanismos defensivos que tienden a interferir en su acción, pero que los virus dotados con virulencia deben ser capaces de superar. Deben considerarse factores fisicoquímicos, como la temperatura que limita la multiplicación, la acidez del jugo gástrico que junto con la bilis destruyen a los virus con membrana que ingresan en el tubo digestivo, también la existencia de sustancias inhibitoras, anticuerpos locales y fagocitos, que se encuentran en la superficie del epitelio y tienden a eliminar a los virus, así como la presencia de una flora comensal, que ejerce una acción competitiva, probablemente induciendo la producción de interferón.⁵

Clasificación según el tipo de Infección:

- **Infecciones Localizadas:** Se trata de infecciones en las superficies epiteliales. En contraste, las infecciones en mucosas se dispersan en áreas comparativamente grandes de los epitelios gastrointestinal y respiratorio. El proceso es rápido, lo cual indica que esas infecciones tienen un período de incubación breve, por ejemplo de 1 a 3 días. Aunque la infección viral queda restringida a estas superficies, los efectos pueden ser mucho más generalizados.³
- **Infecciones Generalizadas:** Aún no se conoce la patógena de muchas infecciones virales generalizadas, pero numerosos virus, siguen un patrón de diseminación, estudiado por F. Fenner en Australia. La secuencia de acciones es la siguiente:

1. Los viriones penetran a través de la superficie epitelial, donde su replicación es limitada.
2. Luego migran a los ganglios linfáticos regionales, donde algunos son atrapados por los macrófagos, que los desactivan, pero otros ingresan a la corriente sanguínea.
3. Esta es la viremia primaria, que a veces provoca malestar y fiebre.
4. De la sangre, los virus pasan a los grandes órganos reticuloendoteliales (hígado, bazo y médula ósea), donde vuelven a multiplicarse. En este nuevo ciclo de amplificación se producen gran cantidad de virus que otra vez, por así decirlo, se desplazan hacia el torrente sanguíneo para causar;
5. Una viremia secundaria. Algunos virus permanecen libres en la sangre circulante, pero la mayoría se une a linfocitos o macrófagos en los que pueden replicarse. Con la corriente sanguínea finalmente llegan a su órgano blanco.³

Periodo de Incubación:

Es importante saber cuáles son los periodos de incubación de las infecciones virales comunes, no sólo como auxiliar diagnóstico, sino que también es un instrumento para rastrear la diseminación de brotes epidémicos, se clasifican estos periodos en cuatro grupos principales: breve, medio, largo y muy largo.

Breve significa menos de una semana y se aplica a virus causantes de infecciones locales que se diseminan con rapidez en superficies mucosas.³

Los períodos de incubación medios varían de (+-)7 a 21 días; se aprecian estos períodos en infecciones generalizadas.³

Los períodos largos son los que se miden en semanas o meses (por ejemplo de 2 a 6 semanas hasta de 6 a 20 semanas).³

Los períodos de incubación muy largos se miden en años y, por ello, los virus que los tienen son llamados “lentos” o lentivirus.³

Patrones de Enfermedad:

Se mencionaran a continuación las posibles variaciones que presenta la clasificación de los procesos patogénicos:

1. **Infecciones agudas no persistentes:** La mayoría de las infecciones virales se resuelve de manera espontánea; es raro que dejen secuelas, a menos que invadan el SNC, sin embargo, es obvio que cualquiera infección puede ser muy grave y resultar letal.³
2. **Infecciones persistentes de inicio agudo:** Con frecuencia la cronicidad de las infecciones de este grupo se debe a un período de latencia, debido a que el ADN viral persiste en la célula hospedera; es claro que esto sólo sucede con virus ADN o con retrovirus que forman ADN complementario (ADNc) durante su replicación. Algunas veces el ADN viral se integra al de la célula hospedera y otras permanece como episoma (molécula circular separada del ADN de la célula hospedera).³ Son distintas las células afectadas, dependiendo de cuál sea el virus que las infecta. Estas infecciones latentes pueden establecerse poco después de la infección primaria. Lo que sucede después dependerá del tipo de virus y, a veces, de si la respuesta inmune del paciente es adecuada.³

Adviértase que:

- Una infección latente quizá no cause signos de enfermedad
- Puede reactivarse en una o más ocasiones, dando lugar a episodios de enfermedad.
- Es posible que no se pueda demostrar el virus infeccioso mientras el paciente permanezca asintomático, pero se produce en gran cantidad durante las reactivaciones.
- Algunas infecciones latentes dan origen a enfermedad maligna.
Se llama infección crónica a los casos en que existe producción continua del virus infeccioso, con o sin integración del ADN viral al de la célula hospedera. Es posible inducir verdaderas infecciones crónicas en células de cultivo, con generación continua de virus, sin destruirlos.³

3. **Infecciones insidiosas que causan la muerte:** Los dos tipos de infección que forman este grupo sólo se parecen entre sí de manera superficial y son las causadas por virus “lentos” y hasta donde se sabe, la otra clase de infecciones no afecta a seres humanos, pero es de interés de virólogos e inmunólogos.³

4.6 Herpes virus:

El grupo de los herpes virus, de la familia Herpesviridae, está constituido por grandes virus de ADN que se encuentran tanto en los animales como en el hombre.⁶

4.6.1 Definición:

La palabra Herpes (proviene del griego herpeton que significa “reptar”).³

4.6.2 Clasificación:

Los virus herpes infectan a un amplio rango de células, en tanto que otros son limitados en este aspecto, otros se multiplican lentamente y tienen menor capacidad destructiva en la célula infectada. Basándose en estas características, se clasifican en tres subfamilias: *alphaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* y *gammaherpesvirinae*.⁷

1. *Alphaherpesvirinae* (α): Los virus de esta subfamilia presentan un ciclo replicativo relativamente corto y capacidad para establecer a menudo infecciones latentes en neuronas, pero no exclusivamente en ganglios. La rápida diseminación de la infección en los cultivos celulares, inducen una destrucción masiva de las células infectadas (efecto citolítico).⁷
2. *Betaherpesvirinae* (β): Esta subfamilia, presenta un ciclo de replicación lento, genera agrandamiento de las células infectadas (células citomegálicas), no citolítico. El virus puede ser mantenido en forma latente en las glándulas, riñón, células linforreticulares y otros tejidos.⁷
3. *Gammaherpesvirinae* (γ): Estos virus infectan específicamente linfocitos B y T; en ellos la infección se detiene en un estado pre-lítico, con persistencia y expresión mínima del genoma viral, o bien pueden originar infecciones con efecto lítico, causando la muerte celular, pero sin producir progenie viral. Su forma latente es frecuentemente detectada en tejido linfoide.⁷

Otra clasificación de virus herpes, basada en los criterios de su patogenia es:

1. Virus herpes linfótrofo, productores de enfermedades linfoproliferativas.
2. Virus herpes neurótrofo, causantes de enfermedades cutáneas, de vías respiratorias y del sistema nervioso central (SNC), capaces de persistir en los ganglios nerviosos.⁷

En la siguiente tabla se especifican las propiedades que distinguen a los virus herpes. **Tabla 5.**¹

4.6.3 Estructura:

Los virus herpes son virus encapsulados de gran tamaño que contienen una molécula bicatenaria de ADN. El virión tiene un diámetro aproximadamente de 150nm.¹

El núcleo de ADN está rodeado de una cápside icosaedraédrica que contiene 162 capsómeros y está recubierta de una envoltura que contiene glucoproteínas. Los virus herpes codifican diversas glucoproteínas implicadas en la adhesión y la fusión víricas, y la elusión del control inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside, denominado tegumento. Contiene propiedades y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación.¹

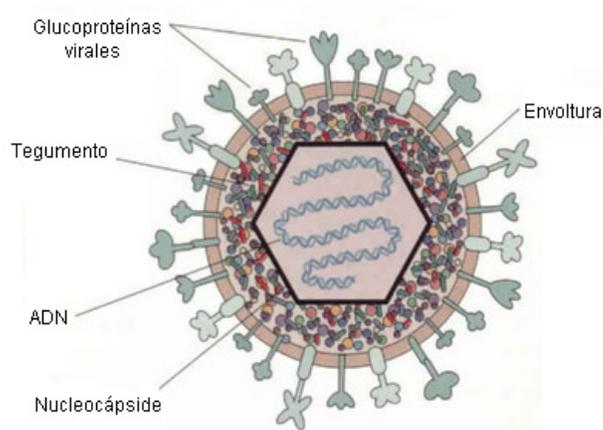


Figura 12. Esquema que muestra la estructura del virus herpes¹³

Tabla 5

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de Latencia	Formas de Contagio
<i>Alfaherpesvirinae</i>				
Virus herpes humano 1	Herpes simple tipo 1	Células Mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 2	Herpes simple tipo 2	Células Mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (enfermedad de transmisión sexual)
Virus herpes humano 3	Virus varicela zóster	Células Mucoepiteliales	Neurona	Respiratoria y Contacto directo
<i>Gammaherpesvirinae</i>				
Virus herpes humano 4	Virus Epstein-Barr	Linfocitos B y Células Mucoepiteliales	Linfocitos B	Saliva (enfermedad del beso)
Virus herpes humano 8	Virus del Sarcoma de Kaposi	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo (Sexual) saliva ?
<i>Bataherpesvirinae</i>				
Virus herpes humano 5	Citomegalovirus	Monocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos Linfocitos y ?	Contacto directo, transfusiones trasplantes de tejidos y congénita
Virus herpes humano 6	Virus herpes linfótrofo	Linfocitos T y ?	Linfocitos T y ?	Respiratoria y Contacto directo ?
Virus herpes humano 7	Virus herpes humano 7	Linfocitos T y ?	Linfocitos T y ?	?

Estos virus poseen genoma de ADN de doble cadena lineal cuyo peso molecular varía entre 125 y 229kbp, el genoma es infeccioso.³

El gran genoma codifica para 80 a 100 polipéptidos, muchos de los cuales son proteínas NS, incluso un ADN polimerasa fundamental para la replicación.³

4.6.4 Replicación:

La replicación de los virus herpes comienza como consecuencia de la interacción de las glucoproteínas víricas con los receptores de la superficie celular. El tropismo de algunos virus herpes está restringido debido a la expresión de receptores específicos de tejido. En este caso, la nucleocápside se introduce en el citoplasma por fusión de la envoltura con la membrana plasmática (viropexia). Las enzimas y los factores de transcripción son transportados al interior de la célula en el tegumento del virión. La nucleocápside se une a la membrana nuclear y envía su genoma al interior, donde se transcribe y se replica.¹

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

- Proteínas precoces inmediatas (a): que engloban proteínas de unión al ADN importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula anfitriona.
- Proteínas precoces (b): que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la polimerasa de ADN.
- Proteínas tardías (g): formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.¹

El genoma vírico se transcribe mediante la polimerasa celular de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ADN, siendo regulado el proceso por factores codificados por el virus y factores nucleares celulares. La interacción entre estos factores determina si la infección es lítica, persistente o latente. Las células que dan lugar a una infección latente transcriben un grupo especial de genes víricos en ausencia de replicación genómica. La ulterior expresión de los

genes precoces y tardíos da lugar a la destrucción celular y a una infección lítica.¹

Una polimerasa de ADN codificada por el virus, la cual constituye una de las dianas de los fármacos antivíricos, lleva a cabo la replicación del genoma. Las enzimas depuradoras codificadas por el virus proporcionan desoxirribonucleótidos que actúan como sustrato para dicha polimerasa. Estas y otras enzimas víricas facilitan la replicación del virus en células en estado estacionario y que carecen de los desoxirribonucleótidos y enzimas suficientes para la síntesis vírica del ADN.¹

Las procápsides vacías se ensamblan en el núcleo, se rellenan de ADN, adquieren una envoltura a partir de la membrana nuclear o el aparato de Golgi, y abandonan la célula por exocitosis o lisis celular.¹

4.6.5 Virus Herpes Simple:

El VHS fue el primer virus herpes humano identificado. Los dos tipos de virus herpes simple, VHS-1 y VHS-2 comparten un gran número de características.

El VHS puede afectar a la mayoría de tipos de células humanas e incluso de otras especies, provoca infecciones líticas en los fibroblastos y las células epiteliales así como infecciones latentes en las neuronas.¹

La infección por el VHS puede dar lugar a la replicación del patógeno o bien al establecimiento de una infección latente dependiendo de la identidad de los genes víricos.¹

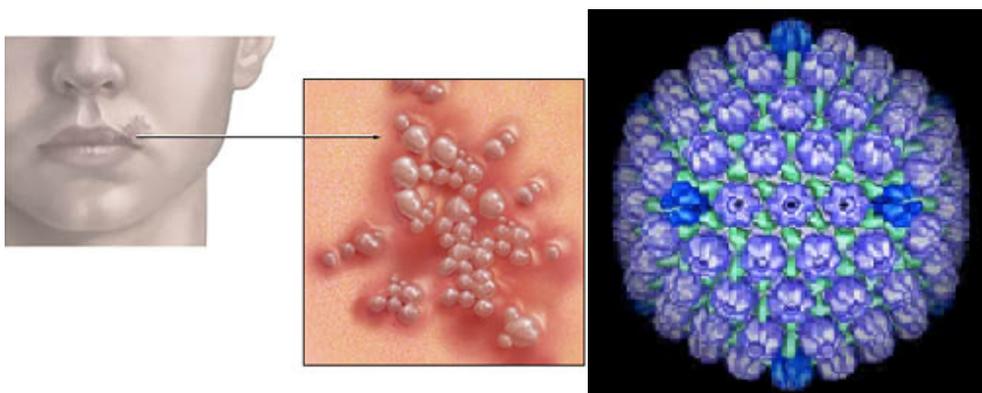


Figura 14. El esquema muestra las manifestaciones clínicas y la estructura del virus herpes simple.¹⁴

Patogenia:

Ambos virus infectan células mucoepiteliales y se replican en ellas, producen enfermedad en el lugar de la infección y posteriormente establecen una infección latente en las neuronas. El VHS-1 acostumbra a provocar infecciones por encima de la cintura, mientras que el VHS-2 suele hacerlo por debajo de esta y tiene mayor capacidad para causar una viremia.¹

El VHS puede provocar infecciones líticas en la mayoría de las células, infecciones persistentes en linfocitos y macrófagos e infecciones latentes en las neuronas.¹

El virus provoca la degradación del ADN de la célula anfitriona y la infección se inicia a través de las membranas mucosas o de roturas de la piel e infecta la neurona que las inerva, desplazándose hasta el ganglio, después el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar lesiones vesiculares. El virus expresa receptores de anticuerpos (Fc) y del complemento que debilitan las defensas humorales.¹

Epidemiología:

El VHS se transmite a través de secreciones y por contacto íntimo ó líquido de las vesículas. Ambos tipos de VHS pueden provocar lesiones bucales y genitales.¹

El VHS-1 se contagia por contacto bucal (besos) o al compartir vasos, cepillos de dientes u otros objetos contaminados con saliva.¹

El VHS-2 se disemina principalmente por contacto sexual o una madre puede contagiar a su hijo al momento de nacer, puede infectar los genitales, los tejidos ano rectales y la buco faringe.¹

El VHS-2 se asocia al cáncer cervical humano, posiblemente como cofactor del virus del papiloma humano y otros agentes infecciosos.¹

Enfermedades Clínicas:

El VHS-1 y VHS-2 son patógenos del ser humano habituales que provocan manifestaciones dolorosas, aunque benignas y enfermedades recurrentes. En el cuadro clásico, la lesión es una vesícula transparente situada sobre una

base eritematosa, que progresa posteriormente para dar lugar a lesiones pustulosas, úlceras y lesiones costrosas.¹

El herpes bucal puede deberse al VHS-1 o el VHS-2. La gingivoestomatitis herpética primaria de los lactantes y los niños casi siempre se relaciona con el VHS-1, mientras que en los adultos jóvenes pueden estar infectados por el VHS-1 o VHS-2.¹

Estas zonas blanquecinas pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, y afectan al paladar, la faringe, las encías, la mucosa bucal y la lengua.¹

La faringitis herpética es un diagnóstico cada vez más frecuente que causa una cicatriz permanente, el panadizo herpético es una infección de los dedos y el herpes de los gladiadores es una infección que afecta a todo el organismo.¹

El herpes genital suele estar provocado por el VHS-2, aunque también puede deberse a la infección por el VHS-1. En los hombres las lesiones suelen localizarse en el glande o el tallo del pene, y ocasionalmente en la uretra. En las mujeres, las lesiones pueden aparecer en la vulva, la vagina, el cuello uterino, la zona perianal o el interior de los muslos acompañados de prurito y secreción vaginal mucoide, las lesiones suelen ser dolorosas.¹

4.6.6 Virus Varicela Zóster:

El VVZ origina la entidad conocida como varicela, y cuando recurre provoca herpes zóster o zona. El VVZ comparte muchos rasgos con el VHS, como:

- Su capacidad para establecer infecciones latentes en las neuronas e infecciones recurrentes.
- La importancia de la inmunidad celular para controlar y evitar una infección grave.
- La presencia de lesiones vesiculares características.

El VVZ posee el genoma más pequeño de los virus herpes humanos, se replica en fibroblastos diploides humanos y linfocitos T.¹

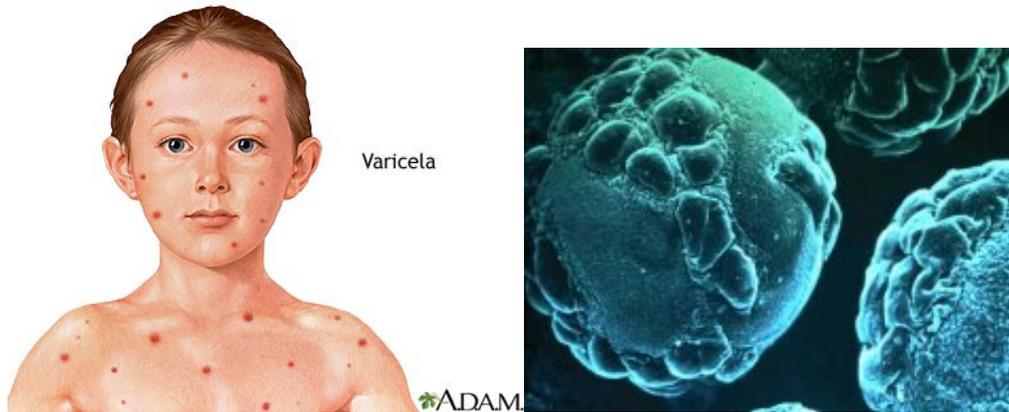


Figura 15. El esquema muestra las manifestaciones clínicas y la estructura del virus Varicela Zoster.¹⁴

Patogenia:

El VVZ se adquiere fundamentalmente por inhalación y la infección primaria se inicia en la mucosa de las vías respiratorias, el virus progresa al torrente circulatorio hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial. Se produce una viremia secundaria al cabo de 11 a 13 días y el virus se extiende por todo el cuerpo y hasta la piel, provocando un exantema dérmico vesiculopustuloso, con el exantema aparecen fiebre y síntomas sistémicos.¹

Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia en los ganglios de la raíz dorsal o los nervios craneales. Después se puede reactivar en adultos de mayor edad o pacientes con alteración de la inmunidad celular, como herpes zóster.¹

Epidemiología:

El VVZ es extremadamente contagioso, y las tasas de infección superan el 90% entre los contactos domésticos vulnerables.¹

Enfermedades Clínicas:

La varicela representa uno de los cinco exantemas infantiles clásicos. La enfermedad es consecuencia de una infección primaria por VVZ, habitualmente se trata de una enfermedad moderada de la infancia, normalmente es sintomática, se caracteriza por fiebre y exantema que aparece tras un periodo de incubación de unos 14 días. En el plazo de unas horas cada lesión maculopapular forma una vesícula de pared delgada sobre una base

eritematosa que tiene un diámetro aproximado de 2 a 4mm. Cuando han transcurrido 12 horas, las vesículas se transforman en unas pústulas y después en costras.

El exantema se disemina a lo largo de todo el organismo siendo más grave en el tronco que en las extremidades. ¹

4.6.7 Virus de Epstein-Barr:

El virus de Epstein-Barr (VEB) ha evolucionado hasta convertirse en un parásito de los linfocitos B, y la enfermedad que provoca es un reflejo de esta asociación. ¹

El VEB provoca una mononucleosis infecciosa positiva para anticuerpos heterófilos y presenta una relación etiológica con el LABf (linfoma endémico de Burkitt), la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo. El VEB también se ha asociado a linfomas de linfocitos B. ¹

El VEB es un miembro de los Herpesviridae con un espectro de anfitriones muy restringido y un tropismo tisular hacia el receptor del componente Cd3 del sistema de complemento. Se expresa en linfocitos B, así como en algunas células epiteliales de la bucofaringe y nasofaringe. ¹

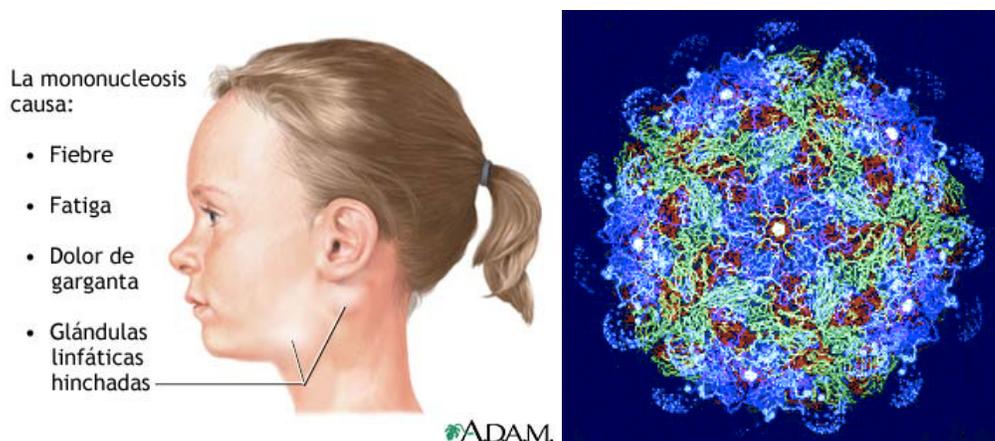


Figura 16. El esquema muestra las manifestaciones clínicas y la estructura del virus Epstein-Barr ¹⁴

Patogenia:

El VEB se ha adaptado a los linfocitos B de modo que manipula y aprovecha las distintas fases del desarrollo de los mismos para establecer una infección que dura toda la vida del individuo al tiempo que promueve su transmisión.¹

Los linfocitos T son esenciales para limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y controlar la enfermedad.¹

Epidemiología:

El VEB se transmite a través de la saliva durante toda la vida a intervalos intermitentes incluso en fases totalmente asintomáticas. El contacto con saliva entre adolescentes y adultos jóvenes se produce a menudo durante el beso, de ahí el sobrenombre de “enfermedad del beso”. Por lo menos el 70% de la población de EE.UU está infectada a la edad de 30 años.¹

Enfermedades Clínicas:

Mononucleosis infecciosa con producción de anticuerpos heterófilos:

Esta infección en el niño es mucho más leve que la infección en un adolescente o adulto. La tríada de síntomas se compone de linfadenopatía (aumento del tamaño de ganglios), esplenomegalia (aumento de tamaño del bazo) y faringitis acompañada de fiebre elevada y malestar general.¹

Cuadro Clínico:

El VEB puede causar una enfermedad recurrente cíclica en algunos individuos. Estos pacientes sufren un cansancio crónico y también pueden presentar febrícula, cefaleas e inflamación faríngea.¹

Enfermedad linfoproliferativa inducida por el virus Epstein-Barr:

Durante la infección por el VEB, los individuos que carecen de la inmunidad de los linfocitos T pueden padecer una enfermedad linfoproliferativa leucemoide policlonal de linfocitos B potencialmente mortal y un linfoma en lugar de mononucleosis infecciosa.¹

Los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento inmunosupresor presentan un riesgo elevado de padecer una enfermedad linfoproliferativa postrasplante en lugar de mononucleosis infecciosa tras el contacto con el virus.¹

El VEB también está asociado al linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, el carcinoma nasofaríngeo y la leucoplasia vellosa oral. ¹

4.6.8 Citomegalovirus:

El CMVH es un microorganismo patógeno humano habitual que infecta a un 0.5% a 12.5% de los recién nacidos, y aproximadamente un 40% de las mujeres que acuden a un centro especializado en enfermedades de transmisión sexual. ¹

Posee el genoma mayor de los virus herpes humanos, se replica en los fibroblastos, las células epiteliales y los macrófagos principalmente. ¹

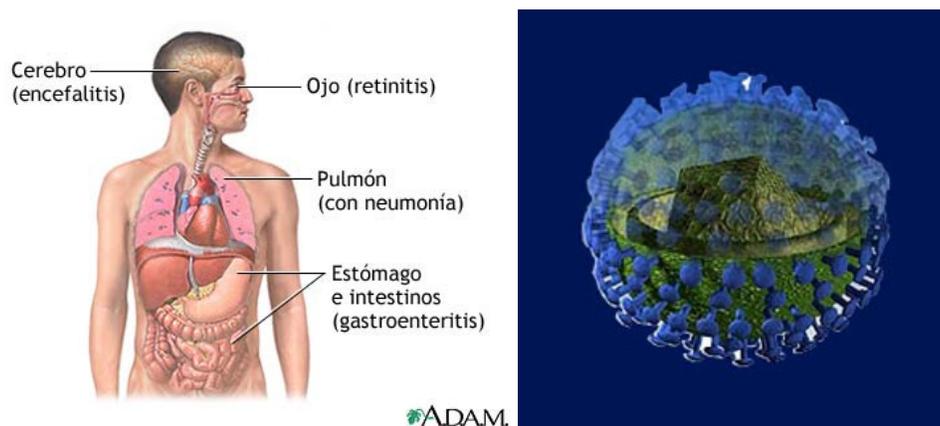


Figura 17. El esquema muestra las manifestaciones clínicas y la estructura del Citomegalovirus. ¹⁴

Patogenia:

El virus tiene una enorme eficacia y establece con facilidad infecciones persistentes y latentes en lugar de una infección lítica amplia. El CMVH se disemina por el organismo a través de las células infectadas en especial de los linfocitos y los leucocitos. ¹

La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el crecimiento excesivo de la infección por el CMVH. La infección por este patógeno vírico altera la función de los linfocitos y los leucocitos. ¹

Epidemiología:

En casi todos los casos el CMVH se replica y disemina sin originar sintomatología alguna. La activación y la replicación de este virus en el riñón y en las glándulas secretoras promueve su diseminación a través de la orina y las secreciones corporales. El CMVH se puede aislar de la orina, sangre, lavados laríngeos, saliva, lagrimas, leche materna, semen, heces, líquido amniótico secreciones vaginales y cervicales y tejidos obtenidos para trasplantes.¹

El virus se transmite a otros sujetos a través de transfusiones sanguíneas y transportes de órganos. Las vías congénita, oral, sexual, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de tejidos constituyen las principales formas de transmisión del CMVH.¹

4.6.9 Virus Herpes Humanos 6 y 7

Las dos variantes del VHH6, VHH6A y VHH6B y el virus VHH7, pertenecen al género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae. Por lo menos el 45 % de los individuos son seropositivos al VHH6 a la edad de 2 años, y casi el 100% cuando son adultos.¹

Patogenia:

La infección por VHH6 se produce en una etapa muy temprana de la vida. Lo que indica que se debe eliminar y contagiarse con facilidad está presente en la saliva de la mayoría de los adultos y se transmite a través de las secreciones bucales, infecta linfocitos, monocitos, células epiteliales, endoteliales y establece una infección latente en los linfocitos T y monocitos.¹

El virus tiene muchas probabilidades de activarse en pacientes con SIDA u otros trastornos linfoproliferativos e inmunodepresores.¹

Enfermedades Clínicas:

El exantema súbito o roséola se debe a la infección por VHH6B o VHH7, y es uno de los cinco exantemas infantiles clásicos mencionados anteriormente. La

presencia de linfocitos infectados o la activación de una hipersensibilidad retardada de los linfocitos T en la piel podría ser la causa del exantema. ¹

4.6.10 Virus Herpes Humano 8:

Se descubrieron secuencias de ADN del VHH8 en muestras de biopsias de un sarcoma de Kaposi, linfoma primario de efusión y la enfermedad multicéntrica de Castleman mediante un análisis por PCR. El sarcoma de Kaposi es una de las enfermedades oportunistas características asociadas al SIDA. ¹

El VHH8 codifica diversas proteínas que presentan homología con las proteínas humanas que estimulan el crecimiento y evitan la apoptosis de las células infectadas y las que las rodean. Entre estas proteínas se incluye un homólogo de la interleucina-6. ¹

4.7 Métodos de Diagnóstico:

Las pruebas víricas de laboratorio pretenden: 1) confirmar el diagnóstico identificando el agente vírico de la infección; 2) seleccionar un tratamiento antivírico adecuado, del cuadro patológico 3) hacer un seguimiento epidemiológico de la enfermedad y 4) educar a médicos y pacientes. ¹

Citología:

El examen citológico de las muestras permite elaborar un diagnóstico inicial rápido de las infecciones víricas que producen unos ECP característicos. Los sincitios son células gigantes multinucleadas formadas como consecuencia de la fusión vírica de células individuales. Los virus VHS, VVZ y VIH estimulan la formación de sincitios. Los cuerpos de inclusión constituyen cambios histológicos de las células provocados por componentes víricos o bien alteraciones de las estructuras celulares inducidas por los virus. Por ejemplo, los cuerpos nucleares de inclusión en ojo de búho presentes en las células de tejidos infectados por citomegalovirus (CMV). ¹

Cultivo:

Para cultivar virus se utilizan tipos específicos de células de cultivo tisular. Los cultivos de células primarias se obtienen por tratamiento de algún órgano animal específico con tripsina o colagenasa.¹

Las líneas de células diploides son cultivos de un único tipo de célula con lo que se puede hacer un gran número de pases antes de presentar signos de senescencia o cambios significativos.¹

Las líneas celulares tumorales y líneas celulares inmortalizadas iniciadas partir de tumores, virus o compuestos químicos, se componen de células de un solo tipo que pueden ser sometidas continuamente sin envejecer.¹

Las células diploides fetales humanas, que generalmente son fibroblastos, permiten el crecimiento de un amplio abanico de virus (p ej. VHS, VVZ y CMV).¹

Microscopia electrónica:

Es un método de diagnóstico mediante el cual se examina muestra en el microscopio por el método de tinción negativa, se pueden utilizar tres tipos de muestras:

- Líquido de vesículas cutáneas para el diagnóstico de las virosis exantemáticas producidas por herpesvirus.
- Muestras de heces con previa concentración y adición de suero inmune.
- Muestras de sangre para detectar el virus o los antígenos superficiales.
- Muestra de orina para la observación de citomegalovirus en las infecciones congénitas.⁵

Detección de proteínas víricas:

Las proteínas víricas se pueden separar por electroforesis, y se pueden usar sus configuraciones específicas para identificar los distintos virus. La detección y el análisis de las enzimas características o sus actividades permiten identificar y cuantificar virus específico. Los anticuerpos se pueden utilizar

como instrumentos sensibles y específicos para detectar, identificar y cuantificar virus y antígenos víricos en muestras clínicas o cultivos celulares. ¹

Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa, permite la síntesis rápida de una cantidad enorme de copias de un fragmento determinado de ADN a partir de una mezcla compleja de ADN. Los investigadores pueden obtener así grandes cantidades de fragmentos específicos de ADN con fines experimentales y diagnósticos. ²



Figura 18. Máquina que mide la reacción en cadena de la polimerasa. ⁸

5. ENFERMEDAD PERIODONTAL

El término “Enfermedad Periodontal” se aplica a los padecimientos de gingivitis y periodontitis.

- La gingivitis es una condición inflamatoria que afecta a la encía y es una respuesta inmune directa a la placa dentobacteriana acumulada en las superficies de los dientes. Es modificada por varios factores como el tabaquismo, ciertos medicamentos, cambios hormonales que pueden presentarse en la pubertad o durante el embarazo. ¹⁷



Figura 19. Características clínicas de la Gingivitis. ¹⁴

- La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas, recesión o ambas. ¹⁵



Figura 20. Características clínicas de la Periodontitis. ¹⁴

La periodontitis es considerada un conjunto de enfermedades clínicamente diferentes asociadas con una microflora subgingival que difiere significativamente entre diferentes grupos de pacientes. ¹⁸

5.1 Clasificación:

En la siguiente tabla se muestra la clasificación más reciente de los tipos de enfermedad periodontal. ¹⁵

Tabla 6

Clasificación de enfermedades y lesiones periodontales
Enfermedades Gingivales
Enfermedades gingivales inducidas por placa
Enfermedades gingivales no inducidas por placa
Periodontitis Crónica
Localizada
Generalizada
Periodontitis Agresiva
Localizada
Generalizada
Periodontitis como manifestaciones de enfermedades sistémicas
Enfermedades periodontales necrosantes
Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)
Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)
Abscesos del periodoncio
Absceso gingival
Absceso periodontal
Absceso pericoronario
Periodontitis relacionada con lesiones endodónticas
Lesión endodóntica-periodontal
Lesión periodontal-endodóntica
Lesión combinada
Malformación y lesiones congénitas o adquiridas

Factores localizados relacionados con un diente que predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis.

Deformidades mucogingivales y lesiones en torno a dientes.

Deformidades mucogingivales y lesiones en rebordes desdentados.

Trauma Oclisor

En la siguiente tabla se muestra la clasificación más reciente de las Enfermedades gingivales.¹⁵

Tabla 7

Enfermedades Gingivales
Enfermedades gingivales inducidas por placa dental
Gingivitis relacionada con placa dental solamente
Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicos
Enfermedades gingivales modificadas por medicamentos
Enfermedades gingivales modificadas por desnutrición
Lesiones gingivales no inducidas por placa
Enfermedades gingivales de origen bacteriano específico
Enfermedades gingivales de origen viral
Enfermedades gingivales de origen micótico
Lesiones gingivales de origen genético
Manifestaciones gingivales de enfermedades sistémicas
Lesiones traumáticas (artificiales, yatrógenas o accidentales)

5.2 Etiología de la Enfermedad Periodontal:

La periodontitis es una enfermedad atribuible a múltiples agentes infecciosos, interconexiones celulares y la respuesta inmune humoral del huésped. Sin embargo, ha sido difícil de descifrar el papel exacto de los diversos agentes patógenos putativos y la respuesta del huésped en la patogénesis de la periodontitis.¹⁹

Las infecciones periodontales son producidas por ciertas bacterias provenientes de la placa bacteriana, estas bacterias son esenciales para el inicio de la enfermedad, pero existen factores predisponentes del hospedador y microbianos que influyen en la patogénesis de la enfermedad. La microbiota bacteriana periodontopatógena es necesaria pero no suficiente para que exista la enfermedad.²⁰

Hipótesis de la placa inespecífica:

En 1976, Walter Loesche, formuló la hipótesis de las placas inespecífica y específica. La hipótesis de la placa inespecífica sostiene que la enfermedad periodontal surge de la “elaboración de productos nocivos por toda la microflora de la placa”, el huésped neutraliza los productos nocivos cuando sólo hay cantidades pequeñas de placa.¹⁶

Asimismo, cantidades grandes de placa producirían cantidades grandes de productos nocivos que, en esencia, superan las defensas del huésped. En la hipótesis de la placa inespecífica está implícito el concepto de que el control de la enfermedad del periodoncio depende de la eliminación de la placa acumulada.¹⁶

Hipótesis de la placa específica:

Este concepto asume que sólo cierta proporción de la placa es patógena y que su patogenicidad depende de la presencia o el incremento de microorganismos específicos. La hipótesis afirma que la placa que alberga patógenos bacterianos específicos causa enfermedad periodontal, dado que estos gérmenes producen sustancias que median la destrucción de los tejidos del huésped.¹⁶

La formación de la placa dental es el resultado de una serie de procesos complejos que involucran una variedad de bacterias y componentes de la cavidad bucal del hospedero.¹⁶

➤ **Formación de la película adquirida sobre la superficie del diente:**

Sobre la superficie del esmalte comienza a depositarse una película delgada amorfa que oscila entre 0.1 y 1.0 micrómetros de espesor, llamada película adquirida, compuesta por proteínas y glucoproteínas

aniónicas unidas por la hidroxiapatita del esmalte. Los mecanismos que intervienen en la formación de la película sobre el esmalte incluyen fuerzas electroestáticas, tipo van der Waals e hidrófobas. Además, posee moléculas que funcionan como sitios de unión para la adherencia de microorganismos y enzimas de origen salival, como lisosomas, amilasas y peroxidasas, que favorecen la colonización bacteriana sobre la superficie de la película.²¹

- **Colonización por microorganismos específicos:** comprende varias fases que involucra la deposición, adhesión, coagregación, crecimiento y reproducción de los microorganismos adheridos sobre la película adquirida. Algunos mecanismos por los cuales las bacterias se adhieren a la película adquirida son: mediante moléculas específicas, denominadas “adhesinas” presentes en la superficie bacteriana que se unen con receptores de la película, a través de estructuras proteínicas fibrosas llamadas “fimbrias” que se fijan formando puentes de calcio (Ca^{++}) y magnesio (Mg^{++}) con carga positiva que permiten la unión de componentes bacterianos cargados negativamente a la película que también posee carga negativa. *S. sanguis*, es el primer microorganismo que se adhiere a la superficie inmediatamente se adhiere a *A. viscosus* para la colonización posterior de especies de *Veillonella* y *Fusobacterium* además de otras especies del grupo *oralis*, después de dos semanas comienzan a predominar los bacilos anaerobios y las formas filamentosas. Un aspecto que juega un papel importante en el crecimiento y posterior maduración de la placa dental, es el fenómeno de coagregación entre las células microbianas, en el cual la adherencia de nuevos microorganismos se realiza sobre la primera capa de estos ya unidos a la superficie dental.²¹
- **Formación de la matriz de la placa.** El crecimiento y reproducción de los microorganismos adheridos sobre la película, puede conducir a la formación de la placa dental madura. Estos microorganismos existen en una matriz intercelular, la cual está constituida a su vez

por productos bacterianos, células (epiteliales, macrófagos y leucocitos), material orgánico (polisacáridos, proteínas y glucoproteínas) e inorgánicos (calcio y fósforo) derivados de la saliva o del líquido del surco gingival. Como consecuencia de estas interacciones y las condiciones apropiadas favorecen el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Recientemente, Marsh y Martín (2000), señalan la hipótesis de la placa ecológica, para explicar la etiología de enfermedad periodontal. Esta hipótesis propone que los cambios en las condiciones ambientales locales en la región subgingival, como es el incremento del fluido crevicular durante la inflamación, favorecen el crecimiento de especies anaeróbicas estrictas proteolíticas, lo cual predispone a la zona gingival a la enfermedad.²¹

Slots (1979) señala, que las bacterias aisladas a partir de individuos periodontalmente sanos son predominantemente cocos y bacilos facultativos Gram positivos (75%). No obstante, la recuperación de este grupo de microorganismos decrece de modo proporcional en gingivitis (44%) y de una manera considerable en la periodontitis (10 a 13 %), donde se incrementan los Bacilos Anaerobios Gram Negativos (74%).²¹

Recientemente, Slots (2000), señala que dos genomas de Herpes virus, Virus Epstein-Barr y Citomegalovirus, son frecuentemente detectados en pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva localizada, sí como también en pacientes con enfermedades predisponentes como Síndrome de Papillon-Lefevre, Síndrome de Down y VIH positivos. Dichos herpes virus han sido asociados con la etiología y la progresión de la enfermedad.²¹

5.3 Factores de Riesgo:

Un factor de riesgo es aquello que incrementa la probabilidad de contraer una enfermedad o condición. Es posible desarrollar enfermedad periodontal con o sin los factores de riesgo listados a continuación. Sin embargo, mientras más factores de riesgo se tengan, es mayor la probabilidad de desarrollar enfermedad periodontal.²²

Factores del Estilo de Vida

- Fumar incrementa en gran medida el riesgo de desarrollar enfermedad periodontal.
- Fumar también reduce en gran medida la probabilidad de que los tratamientos para enfermedad periodontal sean efectivos.
- La mala nutrición puede incrementar la probabilidad de enfermedad periodontal, en particular: ²²
 - Dietas altas en azúcar
 - Dietas bajas en vitamina C ²²
- Así como el estrés puede afectar la capacidad de su cuerpo para combatir otras infecciones, también puede obstaculizar la capacidad de su cuerpo para combatir la infección que provoca enfermedad periodontal. ²²

Algunas Condiciones Médicas.

En niñas y mujeres: condiciones que causan cambios en niveles hormonales, como

- Pubertad
- Embarazo
- Menopausia ²²

Algunas enfermedades sistémicas como:

- Cáncer
- SIDA
- Osteoporosis
- Herpes infecciones
- Diabetes

Enfermedades autoinmunes, incluyendo:

- Enfermedad de Crohn

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome CREST (un tipo severo de trastorno cutáneo)
- Síndrome de Down
- Granulomatosis de Wegener
- Amiloidosis
- Tuberculosis
- Sífilis

Medicamentos:

- Pastillas de control natal
- Antidepresivos
- Medicinas para el corazón
- Medicamentos usados para tratar ataques
- Quimioterapia, medicamentos para el tratamiento de cáncer
- Medicamentos usados para tratar SIDA
- Medicamentos inmunosupresores.²²

Edad

El riesgo de desarrollar enfermedad periodontal se incrementa a medida que envejecemos:

- El 25% de personas de entre 30-44 años de edad tienen al menos algún tipo de periodontitis.
- El 40% de personas de entre 45-54 años de edad tienen al menos algún tipo de periodontitis.
- El 50% de personas de entre 65-74 años de edad tienen al menos algún tipo de periodontitis.²²

Género

Las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar periodontitis, probablemente debido a los cambios hormonales que experimentan las mujeres a lo largo de su ciclo de vida.²²

Factores Genéticos

Parece haber una tendencia genética para que ciertas personas desarrollen periodontitis.²²

Raza

Las personas afroamericanas y las personas de origen hispano tienen un índice más alto de periodontitis que los americanos caucásicos.²²

Otros factores que podrían incrementar su riesgo de periodontitis incluyen:

- Vivir en la pobreza
- Rechinar los dientes y/o apretar su mandíbula
- Mala higiene dental
- Dentaduras postizas mal ajustadas y/o empastes o coronas que no están parejos
- Respirar por la boca habitualmente.²²

5.4 Histopatogenia:

Los estudios epidemiológicos revelan que la progresión de la enfermedad periodontal aumenta con la edad y la higiene bucal inadecuada.

La enfermedad periodontal está relacionada con cada sujeto; solo algunas personas experimentan una destrucción avanzada que afecta a varios dientes, con episodios breves de exacerbación y remisión localizados.¹⁶

Iniciación de la enfermedad periodontal:

La mayoría de los sujetos normales que mantienen una excelente higiene bucal no son propensos a padecer enfermedad periodontal, una vez que el individuo deja de realizar la limpieza mecánica de los dientes; en pocos días se evidencian signos clínicos microscópicos de gingivitis que se resuelven o revierten cuando se reanudan las maniobras de limpieza dentaria adecuadas.

Los cambios inflamatorios pueden permanecer confinados al área gingival durante varios años, pero en algunos sitios la gingivitis finalmente vira hacia una enfermedad periodontal destructiva que produce la pérdida de inserción conectiva y de hueso alveolar.¹⁶

Esta implícito que la mayoría de los tipos de enfermedad periodontal están asociados con trastornos causados por la placa bacteriana, se desconoce por qué en algunos pacientes las lesiones permanecen localizadas en la porción marginal de los tejidos gingivales, mientras en otros involucran la pérdida de inserción conectiva y del hueso alveolar.¹⁶

En la mayoría de las personas, a los 10-20 días de acumulación de placa se establecen los signos clínicos de gingivitis que se presenta como enrojecimiento gingival, edema y una tendencia aumentada al sangrado del tejido blando, ante las maniobras de sondeo. En este estadio, los signos clínicos son todavía reversibles una vez eliminada la placa bacteriana.¹⁶

En 1976, Page y Schroeder clasificaron la progresión de la inflamación gingival y periodontal basándose en la evidencia clínica e histopatológica de ese entonces. Dividieron la progresión de la lesión en cuatro fases: inicial, temprana, establecida y avanzada.¹⁶

Lesión inicial:

La inflamación se produce y a las 24 horas se evidencian cambios notorios en el plexo microvascular que está debajo del epitelio de unión, a medida que llega más sangre a la zona. Histopatológicamente, se observa la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas del plexo dentogingival. Se produce un incremento de la permeabilidad del lecho microvascular, de modo que se exudan líquidos y proteínas hacia los tejidos, las sustancias nocivas de los microorganismos se diluyen tanto en el tejido como en el surco. Las bacterias y sus productos pueden ser eliminadas del surco. El volumen del exudado es proporcional a la gravedad de la inflamación.¹⁶

Los leucocitos migran hacia el surco y reciben ayuda en sus movimientos de las moléculas de adhesión presentes únicamente en las células del epitelio de unión y la presencia de los factores quimiotácticos del huésped y de los microorganismos.¹⁶

La mayoría de los linfocitos tienen la capacidad de producir receptores CD4 en su superficie, lo que permite la unión de las células con el tejido conectivo, dentro de los 2-4 días de acumulación de placa bacteriana la respuesta celular está bien establecida.¹⁶

Lesión temprana:

Se produce aproximadamente a la semana de acumulación de la placa. La variación podría deberse a las diferencias entre los individuos, en cuanto a características como los niveles hormonales.

Los linfocitos y PMN constituyen el infiltrado leucocitario predominante en esta fase, además de la escasa presencia de células plasmáticas en el área lesionada.¹⁶

En este período, el infiltrado celular inflamatorio puede constituir el 15% del volumen del tejido conectivo. Dentro de la lesión los fibroblastos se degeneran, permitiendo así un mayor infiltrado leucocitario. También se produce la destrucción de colágena para que ocurra el desplazamiento de los tejidos y se acomode el infiltrado celular.¹⁶

En este periodo los cambios inflamatorios se detectan clínicamente, es posible encontrar una biopelícula localizada, subgingivalmente las células basales del epitelio de unión y del epitelio del surco ahora han proliferado. Esto representa un intento del organismo para reforzar la barrera innata frente a la placa.¹⁶

Lesión establecida:

Hay un aumento del estado inflamatorio a medida que continúa la exposición a la placa. Existe un incremento del exudado y migración de leucocitos hacia los tejidos y el surco. Clínicamente esta lesión exhibe mayor edema que la "gingivitis temprana" y puede considerarse una "gingivitis establecida", en donde predominan las células plasmáticas, aún después de 6 meses sin higiene bucal, la fracción celular plasmática en las muestras para biopsias, comprende sólo el 10 % de infiltrado celular y no es el tipo celular predominante.¹⁶

La pérdida de colágeno continúa tanto en dirección lateral como apical, a medida que el infiltrado celular inflamatorio se expande, el epitelio dentogingival continúa proliferando y las papilas dérmicas se extienden con mayor

profundidad en el tejido conjuntivo, en un intento por mantener la integridad epitelial y formar una barrera para impedir el ingreso microbiano. El epitelio de unión ya no está íntimamente adherido a la superficie dentaria. La bolsa epitelial recién formada posee un infiltrado leucocitario denso, con predominio de PMN, los que finalmente migran a través del epitelio hacia la bolsa gingival.

Parecen existir dos tipos de lesión establecida:

Una permanece estable y no avanza durante meses o años, mientras que la segunda se torna más activa y se convierte en una lesión progresiva y destructiva.¹⁶

Lesión avanzada:

A medida que la bolsa se profundiza, debido tal vez a la migración apical del epitelio en respuesta a la irritación provocada por la placa y, además a los episodios destructivos microscópicos y de corta duración, la placa continúa su descenso apical y la multiplicación de su nicho ecológico anaerobio. El infiltrado celular inflamatorio se extiende lateralmente y más apicalmente hacia el tejido conectivo. La lesión avanzada tiene todas las características de la lesión establecida, pero difiere de modo importante en cuanto existe pérdida del hueso alveolar, con daño a las fibras extenso y el epitelio de unión migra apicalmente desde el límite amelocementario. También existe daño tisular y la lesión ya no está localizada.¹⁶

Existen grandes similitudes entre la lesión establecida de “gingivitis crónica” y la lesión avanzada de “periodontitis crónica”.¹⁶

En resumen en la progresión de salud a gingivitis y a periodontitis existen factores desconocidos en relación con el tiempo de aparición.¹⁶

5.5 Microbiología:

Se puede considerar que la salud periodontal es un estado de equilibrio cuando la población de bacterias coexiste con el huésped y no hay daño irreparable de las bacterias ni de los tejidos del huésped. La ruptura de este equilibrio genera

alteraciones en el huésped y la biopelícula bacteriana y por último se destruyen los tejidos conectivos del periodoncio. ¹⁵

Estructura macróscopica y composición de la placa dental:

- *La placa dental*, depósito blando que forma una biopelícula adherida a la superficie dentaria u otras superficies duras en la boca, entre ellas las restauraciones removibles fijas. ¹⁵
- *La Materia alba*, se refiere a la acumulación blanda de bacterias y células hísticas que carecen de la estructura organizada de la placa dental. ¹⁵
- *El Cálculo*, es un depósito sólido que se forma por mineralización de la placa dental. ¹⁵
- *La placa supragingival*, se localiza en el margen gingival o por encima de este.
- *La placa subgingival*, se encuentra por debajo del margen gingival, entre el diente y el tejido del surco gingival. ¹⁵

La placa dental está compuesta sobre todo por microorganismos. Un gramo de placa contiene aproximadamente 2×10^{11} bacterias y se hallan más de 500 especies microbianas distintas. ¹⁵

Los microorganismos no bacterianos hallados en la placa incluyen especies *Mycoplasma*, hongos, protozoarios y virus. ¹⁵

La matriz intracelular, que corresponde al 20 a 30% de la masa de la placa, consta de materiales orgánicos e inorgánicos derivados de la saliva, el líquido gingival crevicular y productos bacterianos. Los componentes orgánicos de la matriz incluyen polisacáridos, proteínas, glucoproteínas y lípidos. ¹⁵

Los componentes inorgánicos de la placa son en esencia calcio y fósforo, con vestigios de otros minerales como sodio, potasio y fluoruro. La fuente de los elementos inorgánicos de la placa supragingival es sobre todo la saliva. El componente inorgánico de la placa subgingival proviene del líquido crevicular.

¹⁵

Estructura microscópica y propiedades fisiológicas de la placa dental:

La placa supragingival presenta una organización característica estratificada de morfotipos bacterianos. Cocos grampositivos y bacilos cortos predominan en la

superficie dental, mientras que la superficie externa de la placa madura predominan bacilos y filamentos gramnegativos, así como espiroquetas.¹⁵

La placa en contacto con el diente (adherida), se caracteriza por bacilos y cocos grampositivos, entre ellos bacterias como: *Streptococcus mitis*, *S. sanguis*, *A. viscosus*, *Actinomyces naeslundii* y especies de *Eubacterium*.¹⁵

Entre las bacterias de la región apical en contacto con el diente hay mayor concentración de bacilos gramnegativos, además de cantidades considerables de filamentos, bacilos flagelados y espiroquetas.¹⁵

Estudios realizados con placa que se halla sobre los tejidos blandos indican un predominio de especies como: *S. oralis*, *S. intermedius*, *P. micros*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Bacteroides forsythus* y *F. nucleatum*.¹⁵

Microorganismos relacionados con enfermedades periodontales:

Se analizó la microbiota existente en estados de salud y enfermedad del periodonto. Las comparaciones revelan poblaciones microbianas halladas en diferentes estados clínicos y reconocen un grupo limitado de bacterias que operan como patógenos periodontales.¹⁵

La cantidad total de bacterias en la placa, es dos veces mayor en sitios con enfermedad periodontal respecto de los sanos.¹⁵

Gingivitis:

La microbiota consiste en bacilos grampositivos y cocos grampositivos y gramnegativos. La transición a gingivitis se manifiesta por cambios inflamatorios registrados en los tejidos gingivales.¹⁵

Las bacterias identificadas inducidas por placa dental consisten en proporciones casi iguales de especies grampositivas (56%) y gramnegativas (44%), así como microorganismos facultativos (59%) y anaerobios (41%). Las especies grampositivas predominantes incluyen *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* y *Peptostreptococcus micros*. Los gérmenes gramnegativos son de modo predominante *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *V. párvula* y especies de *Haemophilus*, *Capnocytophaga* y especies de *Camphylobacter*.¹⁵

Periodontitis Crónica:

El rasgo sobresaliente de la periodontitis es la pérdida de inserción de tejido conectivo al diente.¹⁵

Cultivos de microorganismos de placa tomada en sitios con periodontitis crónica revelan porcentajes altos de especies bacterianas anaerobias (90%), gramnegativas (75%). Los gérmenes cultivados más a menudo en concentraciones altas incluyen *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *Eikenella corrodens*, *E. nucleatum*, *A. actinoagregobacter*, *P. micros* y especies de *Treponema* y *Eubacterium*. Cuando se comparan sitios periodontales activos con otros inactivos *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* y *B. forsythus* aparecen con valores altos en puntos activos. Asimismo, concentraciones identificables de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *C. rectus* y *A. actinoagregobacter* se relaciona con la progresión de la enfermedad.¹⁵

Investigaciones recientes documentaron que hay un nexo entre la periodontitis crónica y el virus herpes, en particular el virus de Epstein-Barr (EBV-1) y el citomegalovirus humano (CMVH). Además, la presencia del EBV-1 y CMVH subgingivales guarda relación con cantidades altas de patógenos periodontales putativos, incluidos *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia* y *T. denticola*. Estos datos apoyan la hipótesis de que la infección viral interviene en la patogenia periodontal, pero aún queda por establecer el papel potencial de los virus.¹⁵

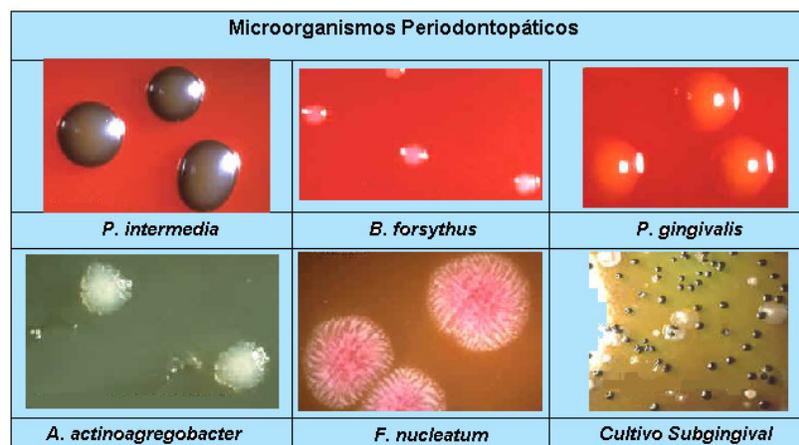


Figura 21. Principales microorganismos que se encuentran en las distintas enfermedades periodontales.¹⁵

Periodontitis agresiva localizada (PAL):

Se caracterizan por la pérdida rápida y grave de inserción en sujetos durante la pubertad o antes de ella. La microbiota de la PAL se integra de modo predominante con bacilos gramnegativos, *capnófilos* y anaerobios. Los ensayos indican los sitios de PAL albergan *A. actinoagregobacter* hasta 90%. Otros microorganismos hallados en valores relevantes incluyen *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *E. nucleatum*, *B. capillus*, *Eubacterium brachy* y especies de *Capnocytophaga* y espiroquetas. Los virus de herpes, incluidos EBV-.1 y HCMV tienen relación con la periodontitis agresiva localizada. ¹⁵

Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica:

La deficiencia inmunitaria subyacente varía e incluye, por ejemplo, defectos de neutrófilos y de adhesión leucocitaria. ¹⁵

Periodontitis Ulcerativa Necrosante (GUN)

Se presentan como inflamación aguda de la encía y los tejidos periodontales caracterizada por necrosis de los tejidos gingivales marginales y las papilas interdentes, suele vincularse con el estrés por infección del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en las lesiones de gingivitis ulcerativa necrosante hay gran cantidad de *P. intermedia* y espiroquetas. ¹⁵

6. VIRUS DEL HERPES EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad infecciosa en cuya etiología las bacterias tienen un papel esencial pero no único. Son numerosos los estudios que han demostrado una relación causal entre el acumulo de placa y el desarrollo de gingivitis. Sin embargo, a pesar de la evidencia de relación causal entre bacterias y enfermedad periodontal, existe una gran diversidad en la expresión de esta patología. En función de la edad, la raza, la situación socio-económica, las condiciones sistémicas o los hábitos del individuo, el desarrollo y progreso de la enfermedad periodontal serán muy diferentes, por lo que se considera que esta enfermedad tiene un origen multifactorial.²³

No se entiende porque, en huéspedes con niveles comparables de factores de riesgo, algunas infecciones periodontales resultan en pérdida de la inserción periodontal y hueso alveolar mientras que otras infecciones están limitadas a la inflamación de la encía con poca o ninguna consecuencia perceptible clínica.

Además, muchos pacientes con periodontitis no muestran los factores de riesgo clásicos.¹⁹

Desde mediados de la década de los 90', se ha estudiado el posible efecto que los virus de la familia herpes podrían tener sobre el inicio y el desarrollo de la enfermedad periodontal. En particular, el citomegalovirus humano (CMVH) así como el virus Epstein-Barr (VEB) parecen tener un papel esencialmente relevante en la etiopatogénesis de determinadas formas graves de la enfermedad. El genoma de estos virus se encuentra frecuentemente y en grandes proporciones en periodontitis crónica en adultos, periodontitis agresiva tanto generalizada como localizada, gingivitis ulcerativa necrosante, abscesos periodontales y algunos tipos de periodontitis asociadas a enfermedades sistémicas.²³

El herpes virus asociado a diferentes sitios periodontales también tiende a albergar niveles elevados de bacterias periodontópicas incluyendo *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *D. pneumosintes*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. denticola*, *C. rectus* y *A. actinoagregobacter*.¹⁹

A la luz de la estrecha relación estadística entre el virus de herpes y la periodontitis, es razonable suponer que en algunos casos la enfermedad periodontal tiene un componente herpes viral.¹⁹

En este capítulo se resume la evidencia que vincula a los virus herpes, con el desarrollo de los tipos más graves de periodontitis, y se muestran los posibles mecanismos por los cuales los virus herpes pueden contribuir a la destrucción del tejido periodontal. Se sugiere que la coexistencia de herpes virus periodontal, bacterias periodontopáticas y la respuesta inmune local del huésped deben considerarse como un equilibrio precario que tiene el potencial para llevar a la destrucción periodontal.¹⁹

6.1 Etiología del virus herpes con relación a la enfermedad periodontal.

Según Hill, para que exista una relación causal entre un posible factor de riesgo y una patología es necesario que se cumplan ocho postulados que se revisarán individualmente y que ayudarán a determinar el papel que los virus pueden tener en el proceso de la periodontitis.²³

1. Fuerza de asociación:

Las asociaciones fuertes suelen ser causales con mayor probabilidad que las débiles. Se ha demostrado que existe una asociación significativa entre VHS, CMVH, VEB-1, VEB-2, VHH-7 y periodontitis, cuando se compara la presencia de estos virus en localizaciones sanas y lesiones periodontales de los mismos individuos (Contreras y cols 2000).²³

Sin embargo, la relación más frecuente se produce entre CMVH, EBV y periodontitis agresiva. De hecho, la coinfección CMVH-EBV se asoció siempre a aquellas localizaciones que sangraban al sondeo y mostraban, de media, un ritmo de progresión más rápido que aquellas localizaciones en las que únicamente se aisló a uno de los dos virus (Kamma y cols 2001), también se observa una relación entre periodontitis agresiva, CMVH y EBV sobre todo si los dos virus se hallan asociados (Yapar y cols 2003).²³

La acción sinérgica de varios virus no es la única descrita en este campo. La presencia de CMVH y EBV también se asocia a una mayor presencia de determinadas bacterias periodontopatógenas, se observa que la presencia del virus se asocia a la de *P. gingivalis* y *D. pneumosintes* cuya coinfección también se relacionó con aquellas localizaciones sangrantes.²³

Finalmente, parece que la activación de CMVH junto con la presencia de *A. actinoagregobacter* constituye un rasgo patogénico importante en las lesiones periodontales agresivas. (Slots y cols 1991), también se ha encontrado relación entre la gingivitis ulcerativa necrosantes (GUN) y la presencia de CMVH.²³

Puesto que los virus se pueden encontrar tanto activos como en estado latente, se estudió si existía alguna relación entre la activación de CMVH y localizaciones enfermas estables o activas. Se seleccionaron 11 pacientes con periodontitis agresivas de entre 10 y 23 años. Todos aquellos individuos que sufrían procesos tempranos (10-14 años) presentaban CMVH activo en las bolsas profundas, mientras que solo uno de los tres pacientes mayores de 14 años, y ninguna de las bolsas superficiales, presentaban CMVH activo. Además, la presencia de la forma activa del virus se asoció a aquellas localizaciones donde radiológicamente no se observa la lámina dura de la cresta alveolar, un signo de posible progresión de la enfermedad periodontal. (Ting y cols 2000).²³

Finalmente, los pacientes con VIH suelen sufrir procesos periodontales más agresivos que los pacientes no VIH aunque no en todos los casos.²³

2. Consistencia de la Asociación:

Este postulado hace referencia a la observación repetida de una asociación en poblaciones diferentes y con otras circunstancias medioambientales distintas. En el artículo publicado acerca del papel de los virus en la enfermedad periodontal (Slots 2005) se muestran todos aquellos estudios en los que se valora la presencia de CMVH, EPV Y VHS en pacientes periodontales de diferentes países. Todos los estudios citados describen una prevalencia alta de herpes-virus en lesiones periodontales lo cual da fuerza a la asociación entre ambas variables.²³

3. Especificidad:

Este criterio requiere que una causa conduzca a un único efecto, no a efectos múltiples. Sin embargo se ha demostrado que causas únicas conducen a efectos múltiples y por lo tanto es un criterio actualmente en controversia y no aplicable en el caso de los virus y la enfermedad periodontal puesto que los virus actúan a muchos niveles causando diferentes patologías.²³

4. Temporalidad:

Se refiere a que necesariamente la causa debe preceder al efecto y nunca al revés.²³

La transmisión de virus puede ocurrir tanto verticalmente de la madre al hijo como horizontalmente por contacto persona-persona, el individuo es portador del virus que se mantendrá en estado de latencia hasta que algún estímulo provoque la activación del mismo. Dicha activación será o no sintomática en función del estado inmunológico del individuo. Queda por determinar si la reactivación del virus es la causa de la enfermedad periodontal o si por el contrario la actividad producida por el estímulo infeccioso propio de la enfermedad es lo que provoca la reactivación del virus (Slots 2005).²³

5. Gradiente Biológico:

Es la presencia de una relación dosis-efecto uniformemente creciente o decreciente.²³

Estudios indican una asociación positiva entre la cantidad de CMVH, VEB y la gravedad de la enfermedad. Los virus se hallaron en mayor proporción en aquellas localizaciones pertenecientes a pacientes con periodontitis agresiva que en pacientes con periodontitis crónica.²³

6. Plausibilidad Biológica:

El fenómeno (enfermedad) tiene que estar producido por el factor de estudio siguiendo las bases fisiopatológicas conocidas. Los virus afectan al sistema inmunológico del huésped desde muchos frentes 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.²³

7. Coherencia:

Los postulados nunca pueden contradecir los conocimientos universales que se tengan de esta enfermedad.²³

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 así como del regenerativo hacen posible la creencia de la existencia de una periodontitis asociada a herpesvirus (Slots 2005)²³

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.²³

Se ha demostrado que la terapia antimicrobiana es capaz de reducir significativamente la presencia de herpesvirus en el periodonto debido a que la persistencia de los mismos depende de la presencia de las células inflamatorias gingivales (Saygun y cols 2002). Se desconoce sin embargo, si la eliminación de herpesvirus se traduce en una mayor capacidad de cicatrización que si solamente se eliminasen las bacterias, 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 dichos virus entre individuos y posiblemente las enfermedades bucales asociadas a su presencia.²³

9 Analogía:

Si es verdad que los factores a estudio son la causa del fenómeno visto, es lógico suponer que situaciones parecidas darán efectos parecidos. Los virus de la familia herpes forman parte de la etiología de múltiples enfermedades siguiendo un patrón etiopatológico similar al caso de la periodontitis.²³

6.2 Patogénesis del virus herpes asociado a la enfermedad periodontal:

El virus del herpes puede causar patología periodontal como resultado directo de la infección y replicación del virus, o como resultado del daño viral mediado por las defensas del huésped. El virus herpes puede ejercer potencial periodontopático a través de al menos 5 mecanismos, que operen solos o en combinación.²⁴

1. En primer lugar, el virus del herpes puede causar efectos directos citopatogénicos en fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, inflamatorias y posiblemente osteoblastos. La capacidad fagocítica y bactericidas de los linfocitos polimorfonucleares se observan significativamente reducidas si se ven infectadas por herpes virus. Los fibroblastos infectados demuestran un recambio y capacidad de reparación reducidos.²³

Dado que las células son componentes clave de la inflamación de los tejidos periodontales el herpes virus induce efectos citopáticos que pueden obstaculizar la reparación tisular.²³

2. En segundo lugar, las infecciones por herpes viral periodontal pueden afectar a células involucradas en la defensa del huésped, lo que predispone a una superinfección microbiana. El CMVH y El VEB pueden infectar o modificar las funciones de los monocitos, macrófagos y linfocitos.²⁴

También son capaces de alterar tanto la respuesta celular como la humoral. Pueden influir en la producción de citoquinas, modulando de esta manera la respuesta inmune del huésped frente al ataque viral.²³

3. En tercer lugar, la infección por virus herpes puede promover la inserción subgingival y la colonización de bacterias periodontopáticas. En la periodontitis crónica, el CMVH y el VEB muestran asociaciones significativas con la presencia de los patógenos periodontales *P. gingivalis*, *P. forsythus*, *Bacteroides*, *P. intermedia*, *P. negriscens* y *T. Denticola*. Además, las lesiones por periodontitis agresiva localizada que presentan infección activa por CMVH tienden a producir mayores niveles de *A. actinoagregobacter*.²⁵

Los lipopolisacáridos de las bacterias patógenas gram-negativas pueden provocar la liberación de IL-1, factor de necrosis tumoral α , IL-6, interferones y prostaglandinas y otros mediadores que tienen el potencial de propagar la reabsorción ósea.²⁶

4. En cuarto lugar, las infecciones herpesviral pueden dar lugar a la alteración de los mediadores de la inflamación y las respuestas de las citoquinas.²⁴

En la periodontitis, el CMVH puede desregular a la interleucina 1-beta (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la expresión genética de los monocitos y macrófagos. Los lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas residentes también pueden inducir respuestas de las citoquinas en las células inflamatorias y pueden actuar sinérgicamente con el CMVH estimulando la transcripción del gen. A su vez IL-1 β y TNF- α pueden influir en la proliferación y diferenciación de las células secretoras de inmunoglobulina, característica asociada con la progresión de algunos tipos de enfermedad periodontal y mediar la destrucción del hueso alveolar.¹⁹

El CMVH puede alterar la respuesta inmune celular, consistentemente con la infección por virus herpes, la periodontitis agresiva se ha relacionado con recuentos bajos de CD-4, CD-8 y los linfocitos T.¹⁹

El VEB se considera también un potente activador de la proliferación policlonal de los linfocitos B, induciendo la proliferación y diferenciación de células secretoras de inmunoglobulinas. 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.²³

Contreras detecto VHS en linfocitos T, monocitos y macrófago. La infección por el VHS de estas células puede constituir un importante mecanismo de evasión inmunitaria. Al infectar a los linfocitos T, el HSV puede disminuir las funciones de los linfocitos, lo que puede aumentar el riesgo de infección periodontal agresiva.²⁴

5. En quinto lugar, el virus del herpes puede producir daño tisular como resultado de las respuestas inmunopatológicas de las células infectadas por el virus. El CMVH y el HSV puede producir inmunosupresión celular mediada por

la reducción de la expresión de MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) tipo 1 que interfieren en el reconocimiento de los linfocitos T.²⁴

El CMVH puede causar alteraciones metabólicas en los linfocitos y monocitos.

También, puede suprimir antígenos-específicos citotóxicos en las funciones de los linfocitos T lo que produce una disminución en el número de células CD4+ y el aumento de las células supresoras CD8+, que a su vez pueden llevar a un deterioro global de la inmunidad celular. El VEB puede desencadenar una proliferación de linfocitos T citotóxicos capaces de reconocer y destruir a las células infectadas por el virus.²⁴

La infección aguda por el VEB y la mononucleosis infecciosa puede inducir la activación de linfocitos B policlonales con la generación de anticuerpos anti-neutrófilos y neutropenia. Los linfocitos B infectados por EBV pueden eliminar a los antígenos virales estructurales que es el resultado de la producción de bloques de anticuerpos, formación del complejo inmune y la activación de células T supresoras. El VEB también puede suprimir las funciones de los linfocitos T.²⁴

6.3 Prevalencia del virus herpes asociado a la enfermedad periodontal en el Mundo.

Estudios en los últimos 10 años han asociado al herpes virus con la periodontitis humana. En Turquía, el CMVH se detecto en el 44% de las lesiones de periodontitis crónica y 14% en los sitios periodontales sanos, EBV en el 17% de las lesiones periodontales, 14% en los sitios sanos y VHS en el 7% de las lesiones periodontales, pero ninguna en sitios de estudio saludables.

¹⁹

En otro estudio de Turquía se identifico al CMVH en el 68% de las lesiones de periodontitis crónica y 33% en las lesiones con gingivitis.¹⁹

En 62 pacientes chinos se encontró VEB en el 58% en sitios activos de la enfermedad periodontal, pero solo en el 23% en sitios inactivos de la enfermedad y en el 19% de los sitios con gingivitis.¹⁹

En Japón se detecto VEB en el 49% de las lesiones de periodontitis crónica y en el 15% de los sitios periodontales sanos.¹⁹

Estudios de periodontitis en pacientes adultos Taiwanese mostraron infección subgingival por la coinfección entre VHS-CMVH asociada a mayor profundidad de bolsas periodontales, pérdida de inserción y elevada frecuencia de sangrado gingival, pero con relativa poca placa dental.¹⁹

En Italia, el VHS-1 y el HHV-7 han sido relacionados con la enfermedad periodontal. Sujetos de Israel revelaron antígenos de VHS en el 39% de las biopsias de la encía clínicamente sana.¹⁹

En Francia se detectó ADN de VEB en 8 de los 20 ejemplares gingivales, pero a pesar del potencial del EBV para replicarse en la mucosa bucal, solo se encontró una muestra de la mucosa nasal, laríngea y oral, lo que sugiere que la inflamación gingival sirve como reservorio de VEB.¹⁹

Se investigó la presencia de ADN de CMVH, VEB-1 y bacterias periodontales selectivas en 16 pacientes con periodontitis agresiva en Grecia en cada paciente, las muestras subgingivales fueron tomadas en dos sitios con periodontitis estable con la misma profundidad e inflamación gingival. El estudio reveló que el virus de herpes puede ser detectado en algunas, pero no en otras lesiones periodontales del mismo individuo.¹⁹

El CMVH, EBV-1 y VHS-1 en coinfección se asocian significativamente con la enfermedad periodontal activa. En todos los sitios con periodontitis se ha demostrado que CMVH-EBV en coinfección con *P. gingivalis* y *D. pneumosintes* revelaba sangrado al sondeo, un signo clínico de riesgo elevado de progresión de la enfermedad periodontal.^{27,28}

Los pacientes con CMVH-EBV-1 en coinfección mostraron una progresión más rápida de la periodontitis que los pacientes con una sola infección del virus herpes. Otros estudios también han demostrado una fuerte asociación subgingival entre *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* en la enfermedad periodontal activa.^{27,28}

En ratones experimentales, la infección combinada de CMVH-*P.gingivalis* produce distintos daños en el hígado en el bazo y una tasa de mortalidad más alta que una infección única por CMVH.¹⁹

La capacidad de los virus herpes para inducir una inmunosupresión puede sentar las bases para una mayor proliferación subgingival de *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* y otras bacterias periodontopáticas y aumentar el riesgo de la enfermedad periodontal.¹⁹

En otro estudio Saygun encontró que el desarrollo de la periodontitis puede depender de la interacción entre el virus herpes y bacterias patógenas específicas junto con los mediadores de la inflamación en la destrucción del tejido.²⁹

Una perturbación en el ecosistema periodontal en donde exista un cambio de un mayor número de bacterias gram-positivas facultativas a un predominio de una microbiota anaerobia gram-negativa puede ser la causa de la progresión de la enfermedad periodontal. Las especies gram-positivas inducen el desarrollo de gingivitis con una nutrición rica en exudado seroso y medía el ataque oral de las bacterias gram-negativas que son proteolíticas.²⁹

Los virus tienen la capacidad de alterar las funciones de los macrófagos que se encargan del equilibrio de las bacterias alrededor del tejido gingival.²⁹

La coinfección de CMVH y EBV junto con bacterias periodontopáticas tienen un efecto sinérgico en exacerbar el progreso de la enfermedad periodontal, sobretodo el CMVH es detectado en sitios con periodontitis crónica localizada, periodontitis agresiva, GUN y periodontitis asociada a enfermedades sistémica.³⁰

Recientes estudios muestran que el CMVH incrementa la adherencia de *A. actinoagregobacter* a células epiteliales orales.³¹

Kubar encontró un mayor incremento de profundidad de la bolsa periodontal y pérdida de inserción en sitios con periodontitis agresiva en presencia de CMVH, que en los sitios de periodontitis agresiva con similar grado de inflamación clínica, pero sin CMVH detectable.¹⁹

Yapar describe una estrecha relación entre virus del herpes y la periodontitis agresiva, detectando HCMV en el 65%, EBV-1 en el 71% y coinfección HCMV-EBV-1 en el 47% de los estudios en lesiones profundas, se observa una mayor predilección de los virus herpes a desarrollar periodontitis agresiva.¹⁹

Michalowicz estudió la presencia de CMVH, VEB-1, *P.gingivalis*, *A. actinoagregobacter* subgingival en 15 adolescentes con periodontitis agresiva localizada, 20 adolescentes con pérdida de inserción periodontal y 65 controles sanos seleccionados al azar. Los sujetos de estudio eran afro-caribeños que viven en Jamaica. Las probabilidades de tener periodontitis agresiva localizada se incrementaron cuando ambos CMVH y *P. gingivalis* se presentan juntos, los

dos agentes infecciosos parecen actuar de forma sinérgica para influir en el riesgo de la aparición y progresión de la enfermedad.¹⁹

Ting estudió la relación entre la activación del CMVH en la enfermedad periodontal activa contra el enfermedad periodontal estable en 11 pacientes con periodontitis agresiva entre edades de 10 a 23 años, viviendo en los Ángeles, encontró que la presencia de ARNm es importante ya que es indicativo de una infección activa y que la infección por CMVH en niños tiene el potencial de causar cambios en la morfogénesis de los dientes y estos afectados por la periodontitis agresiva localizada muestran hipoplasia del esmalte. Además el ADN del virus en las células odontogénicas de los dientes en desarrollo ha sido relacionada con lesiones osteolíticas, fibrolíticas en el ligamento periodontal y hueso alveolar adyacente.¹⁹

Existe también la hipótesis de que los pacientes con periodontitis agresiva localizada experimentan reactivación del herpes virus periodontal debido a la pubertad relacionada con los cambios hormonales, efecto del sobrecrecimiento de bacterias periodontopatógenas y ruptura del tejido periodontal.¹⁹

La Gingivitis Ulcerativa Necrosante (GUN) afecta a personas inmunodeprimidas, desnutridas y con estrés, en ocasiones la enfermedad puede progresar mas allá del periodonto y dar lugar a la infección potencialmente mortal Ulcera Gangrenosa.¹⁹

Se encontró ADN del virus VHH-8, del sarcoma de Kaposi, en lesiones periodontales del 24% de las personas infectadas por el VIH, que no tenían signos clínicos del sarcoma de Kaposi, pero no en los sitios de periodontitis de las personas no infectadas por el VIH.¹⁹

El CMVH y VEB-1 están presentes en otros tipos de enfermedad periodontal severa relacionada a el síndrome de Papillon-Lefe, La anemia de Fanconi en pacientes con síndrome de Down, leucemia y en pacientes que han sido trasplantados o que están comprometidos inmunologicamente.¹⁹

La tabla 8 muestra la presencia de ADN subgingival de CMVH, EBV y VHS en pacientes con periodontitis de diferentes países.¹⁹

Tabla 8

Prevalencia del Virus DNA en pacientes con periodontitis en varios países					
Estudio	País	Estado Periodontal	Herpes simple tipo-1	Virus Epstein-Barr	Citomegalovirus
Contreras y cols 2000	USA	Periodontitis Crónica Avanzada	57%(periodontitis) 9% (salud o ligera gingivitis)	79% (periodontitis) 27% (sanos o ligera gingivitis)	86%(periodontitis) 18% (salud o ligera gingivitis)
Ting y cols 2000	USA	Periodontitis Agresiva	55% (periodontitis) 9% (salud)	64% (periodontitis) 18%(salud)	73%(periodontitis) 18%(salud)
Michalowicz y cols 2000	Jamaica	Periodontitis Localizada	Sin datos	33%(agresiva) 45%(incipiente) 17%(Salud/gingivitis)	73%(agresiva) 40%(incipiente) 22%salud/gingivitis
Kamma y cols 2001	Grecia	Periodontitis Generalizada	35% enfermedad activa 9% enfermedad estable	44% (enfermedad activa) 13% (enfermedad estable)	59% (enfermedad activa) 13% (enfermedad estable)
Saygun y cols 2004	Turquía	Periodontitis Generalizada	78% (agresiva) 0% (salud)	72% (agresiva) 6%(salud)	72% (agresiva) 0% (salud)
Ling y cols 2004	Taiwan	Periodontitis Crónica	31%	4%	52%
Kubar y col 2005	Turquía	Periodontitis Generalizada	Sin datos	89% (agresiva) 46% (crónica)	78% (agresiva) 46% (crónica)
Li y cols 2004	China	Periodontitis Crónica	Sin datos	58% (enfermedad activa) 23% (quiescente) 19% (gingivitis)	Sin datos
Idesawa y cols 2004	Japón	Periodontitis Crónica	Sin datos	49% (saliva de pacientes periodontales) y 15% (saliva de sujetos sanos)	Sin datos

6.4 Reporte de casos en América Latina del virus herpes en la enfermedad periodontal.

En América Latina sólo en algunos países se han hecho estudios acerca de la relación del virus herpes con la enfermedad periodontal.³²

En Brasil se vinculó al VEB-1 y CMVH con la periodontitis agresiva en muestras de fluido crevicular en sitios periodontales con bolsas poco profundas y profundas de los pacientes. El estudio incluyó a 30 individuos con periodontitis agresiva (18 mujeres y 12 varones) de entre 18 y 45 años.³²

Los pacientes que mostraron presencia de VEB-1 en al menos un sitio con gingivitis o periodontitis se consideraron positivos, el 77% de los pacientes mostraron la presencia de ADN de VEB-1. Diez pacientes presentaron simultáneamente sitios con periodontitis positivos y sitios con gingivitis negativos. El ADN de CMVH se encontró en solo 6% pacientes.³²

En conclusión en el estudio el VEB-1 se detectó con mayor frecuencia en pacientes en los sitios con periodontitis que en los sitios con gingivitis. La incidencia elevada de ADN de VEB-1 en las bolsas periodontales de las lesiones con periodontitis en pacientes con periodontitis agresiva apoya una papel periodontopatógeno posible de este virus.³²

En Colombia se relaciona al CMVH y microorganismos periodontopáticos subgingivales en periodontitis cónica y agresiva. Treinta y tres pacientes con periodontitis fueron distribuidos en dos grupos: 28 sujetos con periodontitis crónica y 5 con periodontitis agresiva. Un grupo de 24 sujetos sin periodontitis fue como grupo control.³³

La frecuencia de detección de CMVH estuvo alrededor del 60% en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos. Los pacientes con periodontitis agresiva presentaron menor cantidad de copias (49.6c/ul) que sujetos con periodontitis crónica pero en mayor cantidad de sujetos sanos. La frecuencia de detección de *P. gingivalis*, *T. Forsythia* fue mayor en sujetos CMVH (+) en comparación con sujetos CMVH (-).³³

En Venezuela se exponen las evidencias que vinculan virus Epstein Barr (VEB) con la enfermedad periodontal y los posibles mecanismos a través de los

cuales las interacciones virus-bacteria-hospedero activan los procesos de destrucción periodontal.⁸

Este estudio sugiere que la presencia de los virus herpes juega un papel importante en la activación del proceso de enfermedad periodontal, a través de interacciones entre las bacterias y el Herpes virus, lo que puede explicar algunas de las características clínicas de la enfermedad. Una alteración, entre períodos prolongados de latencia interrumpidos por períodos de activación del Herpes virus, puede ser la responsable de los episodios de estallido y progresión de la enfermedad periodontal.⁸

7. CONCLUSIONES

En esta revisión se presentó un nuevo concepto de la patogénesis de la enfermedad periodontal en donde se implican a ciertos virus del herpes en la etiología y patogénesis de la enfermedad periodontal humana, basados en:

1. La presencia de secuencias de ADN de VEB-1, CMVH y otros virus herpes en periodontitis agresiva y crónica.
2. La asociación entre el herpes virus y la GUN en niños desnutridos y pacientes inmunodeprimidos.
3. La demostración de la expresión del gen del CMVH en el RNAm tardío en lesiones de periodontitis agresiva localizada y la aparente asociación con la progresión de la enfermedad.
4. La demostración de un incremento en la frecuencia de bacterias periodontopáticas en lesiones herpes viral positivas periodontales.
5. La detección de secuencias de ADN del virus herpes en células inflamatorias periodontales.
6. La capacidad de los virus herpes para aumentar la expresión de las citoquinas y quimiocinas que causan daño tisular en las células inflamatorias periodontales.

Se sugiere que la infección gingival con determinados virus del herpes disminuye la resistencia de los tejidos periodontales, permitiendo así el crecimiento excesivo subgingival de bacterias patógenas periodontales. La reactivación del virus herpes en el tejido periodontal resulta en la inmunosupresión transitoria que podría explicar en parte el carácter progresivo de la periodontitis episódica en humanos. El Tropismo de los tejidos en la infección del virus puede ayudar a explicar el patrón de destrucción localizada en muchos casos de la periodontitis.

Si algunos tipos de enfermedad periodontal destructiva son efectivamente el resultado del virus herpes mediado por una infección bacteriana oportunista, un nuevo enfoque de prevención y tratamiento de la periodontitis puede centrarse en el control del virus para disminuir la proliferación de bacterias periodontopáticas. La vacunación contra el virus herpes podría constituir un enfoque terapéutico en la profilaxis y el tratamiento periodontal.

La realización de más estudios utilizando nuevos métodos de identificación y análisis posiblemente abra el camino a una nueva concepción de la etiología de la enfermedad periodontal.

8. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Patrick R. Murray, Ken S, Michael A. Microbiología Medica 5ª.Ed. España Editorial: Elsevier Mosby, 2006. 6:47-67, 51: 513-518, 54: 541-563.
2. Lansing M. Prescott, P.Harley, A. Klein. Microbiología 5ª.Ed. España Editotial: McGraw-Hill / Interamericana 2008. 16: 409-417 18: 447-455.
3. Leslie Collier, J. Oxford Virologia Humana 3ª. Ed. España Editorial: McGraw-Hill / Interamericana 2008. 2: 7-16, 3: 19-27, 4: 31-38, 17: 137-139.
4. Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiología Medica 24ª ed. México DF. Editorial: El Manual Moderno 2008. 29: 390-392, 410-411.
5. A. Pumarola, A. Rodríguez, J. A. Garcia, G. Piedrola Microbiología y Parasitología Medica 2ª. Ed. Editorial: SALVAT 1987. 53: 583-584, 54: 601, 602.
6. Kenneth J. Ryan, C. George Ray Sherris Microbiología Medica 4ª Ed. México DF Editorial: McGraw-Hill / Interamericana 2006. 6: 95-106
7. Jorge Tay Zavala Microbiología y Parasitología Medicas 3ª. Ed. Méndez Editores 2006. 41: 226-228, 51: 365-368.
8. Escalona L. A, Limonchy M. E. Asociación del virus Epstein-Barr con la Enfermedad Periodontal, [www.actaodontologica.com /ediciones/2009/3 art.21 asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/3art.21.asp). 1-9.
9. Marta Negroni, Microbiología Estomatológica 2ª. Ed. Buenos Aires Argentina Editorial: Panamericana 2009. 8: 65.
- 10.[http://: www. wikipedia.org](http://www.wikipedia.org). Enciclopedia Virtual.
- 11.[http://: www.ictv.org](http://www.ictv.org). Comité Internacional de Taxonomía de Virus.
- 12.[http://: www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) Pagina de Microbiología.
- 13.[http://: www.textbookbacteriology.net](http://www.textbookbacteriology.net) Pagina de Microbiología.
- 14.[http://: www.adam.com](http://www.adam.com) Enciclopedia Medica.
- 15.Fermín A. Carranza, G. Newman, H. Takei, Periodontología Clínica 9ª. Ed. España Editorial: McGraw-Hill / Interamericana 2002. 6: 100-113,

16. Jan Lindhe, T. Karring, P. Lang, Periodontología Clínica e Implantología Odontológica 4ª. Ed. Buenos Aires Argentina Editorial: Panamericana 2008. 5:157-169, 8: 67-69.
17. Kinane Denis. Causation and Patogénesis of periodontal disease; Periodontology 2000; 15: 27-32.
18. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. transmission of periodontal bacteria and models of infection. J. Clin. Periodontology 2005; 32 (Suppl 6): 16-27.
19. Jorgen Slots Herpesviruses in periodontal disease, Periodontology 2005, Vol. 38: 33-54.
20. Bascones Martinez A, Figuero Ruiz E, Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004; 9 Suppl:S92-107. 147-155.
21. Guilarte, C, Perrone, M. Microorganismos de la placa dental relacionados con la etiología de la periodontitis, Acta odontológica venezolana, Volumen 42, N.3 2004 1-9.
22. [http://: www.helthlibrary.epnet.com](http://www.helthlibrary.epnet.com) Pagina de Microbiología.
23. 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.
24. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease, J. Periodont Res 2000; 35: 3-16.
25. Slots J. Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis?, Oral Microbiol Immunol 2000; 15: 277-280.
26. Perea M, Campo J, Escudero N, Bascones M. Papel del virus del herpes humano en la enfermedad periodontal, Cient Dent 2006; 3. 3: 197-204.
27. Naoyuki S, Kyoko I, Maiko O, Masataka I, Hajime T, Shuichi S, Koichi I, Relationship between *Porphyromonas gingivalis*, Epstein-Barr virus infection and reactivation in periodontitis. Journal of Oral Science 2004, Vol. 46 No. 4, 203-206.
28. Slots J, Sugar C, Kamma JJ. Cytomegalovirus periodontal presence is associated with subgingival *Dialister pneumosintes* and alveolar bone loss, Oral Microbiol Immunol 2002: 17: 369-374.

29. Saygun I, Kubar A, Sahin S, Sener K, Slots J, Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J. Periodont Res* 2008; 43: 352-359.
30. Lin Y-L, Li M, Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 243-248.
31. W. Teughels, I. Sliepen, M. Quirynen, S. Kinder, J. Van, P. Fives, Human Cytomegalovirus Enhances *A. actinomycetemcomitans* Adherence to cells *J. Dent Res* 2007; 86; 175-180
32. Almeida S, Correia J, Rebello M, Da Costa José, Santiago R. EBV- 1 and HCMV in aggressive periodontitis in Brazilian patients, *Bra Oral Res* 2007; 21 (4): 336-41.
33. J. Botero, B. Parra, A. Contreras, Citomegalovirus y microorganismos periodontopáticos subgingivales en periodontitis crónica y agresiva. *Revista Odontológica Mexicana* 2008 Vol. 12 Núm. 2 70-75.