

# ARQUEAS Y VIRUS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Archaea and viruses in periodontal disease. Literature review

Arcas e vírus na doença periodontal. Revisão da literatura

Fecha de Recepción: 1 de septiembre 2021

Aceptado para su publicación: 20 de octubre 2021

## Autores:

Rodolfo Javier Gutiérrez Flores <sup>1,a</sup>

Mercedes Elvira Marval Figueroa <sup>1,b</sup>

Carmen Peña Farías <sup>1,c</sup>

María Gabriela Ramírez <sup>1,d</sup>

Geraldine Xiomary Tapias Urbáez <sup>1,e</sup>

Gabriela Mercedes Zambrano Rodríguez <sup>1,b</sup>

1. Residentes. Programa de Especialización en Periodoncia. Comisión de Estudios de Postgrado. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

a. Odontólogo. (Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela)

b. Odontólogo. (Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela)

c. Odontólogo. (Universidad Santa María. Caracas. Venezuela)

d. Odontólogo. (Universidad Gran Mariscal de Ayacucho. Anzoátegui. Venezuela)

e. Odontólogo. (Universidad de Carabobo. Carabobo. Venezuela)

## Correspondencia:

Rodolfo Gutiérrez.

Avenida Los Ilustres, Ciudad Universitaria,

Edificio Facultad de Odontología

Caracas. Venezuela

+58 212 6053793

## Correo electrónico:

[odgutierrezrodolfo@gmail.com](mailto:odgutierrezrodolfo@gmail.com)

## Conflicto de intereses:

los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento:

autofinanciado.

## Resumen

La cavidad bucal posee la segunda microbiota más compleja del cuerpo humano, precedida por la perteneciente al colón. Alberga diversos microorganismos (arqueas, hongos, bacterias y virus) y su disbiosis podría estar relacionada con enfermedades como periodontitis. El objetivo de esta revisión de la literatura fue analizar la relación existente entre la enfermedad periodontal y microorganismos como arqueas y virus. Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal mediante una exploración electrónica para la selección de información científica detallada en PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS, en inglés y español. Las arqueas son microorganismos productores de metano, asociados al grupo de bacterias que se presentan en periodontitis. Realizan interacciones simbióticas con bacterias fermentativas que se encuentran en ambientes anaeróbicos naturales y constituyen sólo una parte menor de la microbiota bucal y la cantidad de especies es limitada en pacientes sanos. El origen de la enfermedad periodontal puede ser viral, causado por virus de la familia *Herpesviridae*, como el virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Herpes Simple tipo 1 (VHS-1), Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) y Varicela-zoster (VVZ). Originan un efecto citopático directo células de defensa debilitando así la respuesta inflamatoria del hospedero e iniciando el proceso destructivo propio de la enfermedad periodontal.

**Palabras clave:** periodontitis; arqueas; virus (fuente: DeCS BIREME).

## Abstract

The oral cavity has the second most complex microbiota in the human body, after the colon. It hosts diverse microorganisms (archaea, fungi, bacteria and viruses)

and its dysbiosis could be related to diseases such as periodontitis. This literature review aimed to analyze the relationship between periodontal disease and microorganisms such as archaea and viruses. A retrospective cross-sectional study was performed using an electronic scan for the selection of detailed scientific information in PubMed through the NCBI, Virtual Health Library and in databases (SciELO, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library and LILACS), in English and Spanish. Archaea are methane-producing microorganisms associated with the group of bacteria that occur in periodontitis. They have symbiotic interactions with fermentative bacteria found in natural anaerobic environments. They constitute only a minor part of the oral microbiota. The number of species is limited in healthy patients. The origin of periodontal disease can be viral, caused by viruses of the Herpesviridae family, such as Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex type 1 (HSV-1), Herpes Simplex type 2 (HSV-2) and Varicella-zoster (VZV). They have a direct cytopathic effect on defence cells. This weakens the inflammatory response of the host and initiates the destructive process of periodontal disease.

**Key words:** periodontitis; archaea; viruses (source: MeSH NLM)

## Resumo

A cavidade oral possui a segunda microbiota mais complexa do corpo humano, precedida pela do cólon. Abriga vários microrganismos (arqueias, fungos, bactérias e vírus) e sua disbiose pode estar relacionada a doenças como a periodontite. O objetivo desta revisão de literatura foi analisar a relação entre doença periodontal e microrganismos como arqueias e vírus. Realizou-se um estudo retrospectivo de corte transversal através de uma exploração eletrônica para a seleção de informação científica detalhada em PubMed através do NCBI, Biblioteca Virtual em Saúde e em bases de dados SciELO, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS, em inglês e espanhol. Archaea são microrganismos produtores de metano, associados ao grupo de bactérias que ocorrem na periodontite. Eles realizam interações simbióticas com bactérias fermentativas encontradas em ambientes anaeróbicos naturais e constituem apenas uma pequena parte da microbiota oral e o número de espécies é limitado em pacientes saudáveis. A origem da doença periodontal pode ser viral, causada por vírus da família Herpesviridae, como vírus Epstein-Barr (EBV),

Citomegalovírus (CMV), Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1), Herpes Simplex tipo 2 (HSV-2) e Varicela-zóster (VZV). Produzem efeito citopático direto nas células de defesa, enfraquecendo a resposta inflamatória do hospedeiro e iniciando o processo destrutivo típico da doença periodontal.

**Palavras-chave:** periodontite; archaea; vírus (fonte: DeCS BIREME).

## Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en nuestro cuerpo y pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos. En la cavidad bucal se desarrolla una microbiota característica que varía en las diferentes comunidades humanas, es habitualmente comensal y mantiene un equilibrio armónico con el hospedero (simbiosis). La cavidad bucal posee la segunda microbiota más compleja del cuerpo humano, precedida por la perteneciente al cólon y alberga diversos microorganismos (arqueas, hongos, bacterias y virus). Su disbiosis podría estar relacionada con enfermedades como periodontitis<sup>1,2</sup>.

La enfermedad periodontal es considerada una enfermedad infecciosa-inflamatoria, que de acuerdo al grado de compromiso puede llevar a la pérdida total de los tejidos de soporte del diente. Las bacterias tienen un papel esencial pero no único en su etiología, principalmente causada por diferentes agentes bacterianos, originado por especies como *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus oralis*<sup>3,4</sup>. Sin embargo, se ha establecido en la literatura científica que existe relación con otros microorganismos como arqueas y virus, que pueden estar presentes en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal<sup>3</sup>.

En este sentido, la presente revisión bibliográfica presenta una visión actualizada de la relación existente entre la enfermedad periodontal de origen bacteriano con otros microorganismos de tipo arqueas y virus a través de los factores de virulencia implicados en el desarrollo de la patología periodontal.

### Metodología

Estudio retrospectivo de corte transversal llevado a cabo mediante una exploración electrónica para la selección de información científica detallada en PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS. La selección de información actualizada y clásica se basó en revisiones de literatura, estudios *in vitro* e *in vivo* en idioma inglés y español, con base a la relación existente entre microorganismos de tipo arqueas, virus y enfermedad periodontal.

### Arqueas y enfermedad periodontal

El descubrimiento de *Archaea* por Woese y Fox, en 1977, desató una revolución en el ámbito de la evolución biológica, evidenciando que la vida no sólo estaba dividida en procariotas y eucariotas. Descubrieron que los procariotas se diferenciaban en dos tipos de organismos, *Bacteriae* y *Archaea*. En años siguientes los análisis moleculares filogenéticos indicaron que los eucariotas y *Archaea* son grupos hermanos en el árbol filogenético de la vida. Durante la era genómica, se evidenció que las células eucariotas no sólo poseen características propias específicas sino también una mezcla de características de las archaeas y bacterias<sup>5,6</sup>.

El dominio *Archaea* comprende microorganismos con características estructurales, fisiológicas y genéticas únicas. Los primeros organismos identificados como pertenecientes a este dominio se aislaron de hábitats hostiles, como los sistemas geo e hidrotermales, manantiales ácidos sulfurosos, lagos salados y campos de arroz. En un principio se impulsó la idea de que las arqueas estaban restringidas a ambientes extremos (extremofilos)<sup>6</sup>. Sin embargo, el uso de genes 16S rRNA para identificar microorganismos en ambientes naturales ha revelado que las arqueas son organismos ubicuos con roles esenciales en los ciclos biogeoquímicos globales<sup>7</sup>.

Se ha considerado que la cavidad bucal posee la segunda microbiota más compleja del cuerpo humano, precedida por la del colon, y proliferan en el intestino desde el período neonatal como entidad comensal<sup>1,6</sup>. Los miembros arqueas, fueron reportados por primera vez en el intestino mucho antes de su reconocimiento como dominio<sup>7</sup>. Estos organismos

también se han detectado en varios sitios del cuerpo humano como piel, vías respiratorias, vagina y cavidad bucal<sup>6</sup>.

Arqueas constituyen sólo una parte menor de la microbiota bucal y la cantidad de especies es limitada. Dentro de las especies encontradas tenemos *Thermoplasmatales*, *Methanobrevibacter*, *Methanobacterium*, *Methanosarcina* y *Methanosphaera*, todas metanógenos<sup>8</sup>. Difieren de las bacterias por su diversidad morfológica, pueden ser esféricas, espirales, cuadradas, planas o en forma de varilla. Pueden vivir aisladas o agregadas, ser Gram + y Gram -, aerobios y anaerobios opcionales o estrictamente anaerobias de acuerdo al medio donde se encuentre. Nutricionalmente pueden ser quimiolitotrófico a organotrófico, son mesófilas mientras que otras prosperan en ambientes hipertermófilos<sup>6</sup>. Se pueden observar en sujetos sanos, pero su prevalencia y número son elevados en individuos con enfermedad periodontal<sup>8</sup>.

En los últimos años, estudios han reportado la existencia de *Archaea* metanogénica en infecciones sistémicas, intestinales, obesidad, malnutrición, anorexia, aterosclerosis (*Methanosphaera satadmanae*, *Methano brevibacter smithii*, *Methanomassiliicoccus luminyensis*), asociadas a hipersensibilidad en rinitis y asma (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera satadmanae*), infecciones en el tracto urinario (*Methanobrevibacter smithii*) y en enfermedad periodontal y periimplantaria. Son menos diversos y menos abundantes que las bacterias en cavidad bucal. La mayoría de estos estudios coinciden en que *Methanobrevibacter oralis*, *Candidatus Methanobrevibacter*, *Methanobrevibacter massiliensis* y otros filotipos similares, son los representantes dominantes de esta especie en la cavidad bucal<sup>6,9,10</sup>.

La existencia de una relación establecida entre la severidad de la enfermedad periodontal, la presencia de microorganismos arqueas, por lo general, en sitios enfermos, además de la detección de metanógenos dentro de canales radiculares, sugieren que éstos juegan un rol en la etiología o al menos en la progresión de las infecciones en la cavidad bucal<sup>9</sup>, sin embargo, aún no están claros los factores de virulencia relacionados<sup>10</sup>.

Debido a su particular metabolismo, el consumo de hidrógeno molecular para luego generar metano, es posible que estos metanógenos ayuden al establecimiento o progresión de la enfermedad periodontal a través de bacterias patógenas anaeróbicas<sup>11</sup>. Esta presunción está dada gracias a las interacciones simbióticas de los metanógenos con las bacterias fermentativas (llamadas también interespecies de transferencia de hidrógeno) que se encuentran en ambientes anaeróbicos naturales<sup>11,12</sup>.

De acuerdo a las especies que se conocen, dos metanógenos, *Methanobrevibacter oralis* y *Methanobrevibacter smithii*, han sido detectados por medio de cultivos. Por su parte, *Methanobrevibacter massiliense* es uno de esos metanógenos aún no cultivados que se detecta al estudiar muestras de biopelícula dental subgingival y se ha aislado en pacientes con periodontitis. También, se ha informado presencia de estos microorganismos en biopelículas supra-gingivales, lengua, saliva, dentina cariada y cálculo dental<sup>7,9</sup>.

Los metanógenos tienen la capacidad de interactuar con bacterias fermentativas en biopelículas anaerobias de cavidad bucal mediante la transferencia de hidrógeno entre especies y, por lo tanto, pueden promover indirectamente la enfermedad periodontal y permitir la proliferación de bacterias patógenas<sup>13</sup>. Si aplicamos este conocimiento a los metanógenos presentes exclusivamente en sitios de biopelículas anaeróbicas polimicrobianas en la cavidad bucal (por ejemplo, sacos periodontales), es posible suponer que apoyan el crecimiento de bacterias fermentativas, que son patógenos oportunistas. Por lo tanto, los metanógenos, sí están activos, están involucrados en el proceso infeccioso general con la transferencia de hidrógeno entre especies como un mecanismo indirecto de virulencia<sup>13,14</sup>.

Es importante tener en cuenta que los metanógenos pueden formar metano independientemente del hidrógeno, por medio de otros donantes de electrones, como metanol, metilamina, acetato, etanol o formiato. De hecho, los metanógenos bucales pueden usar algunos de estos compuestos además de hidrógeno y dióxido de carbono. Por otro lado, pueden dañar al hospedero a través de la capacidad que tienen de transformar efectivamente metales

pesados o metaloides en derivados metilados volátiles, que se sabe son más tóxicos que los compuestos originales<sup>13</sup>. No se ha investigado hasta ahora si los metanógenos en la cavidad bucal también tienen el potencial o la oportunidad de tales transformaciones tóxicas, pero dada la gran cantidad y diversidad de materiales dentales que potencialmente liberan metales pesados (coronas, puentes, amalgamas), esto podría ser de gran importancia clínica<sup>14</sup>.

*Methanobrevibacter oralis* ha sido identificado por mucho tiempo en sacos periodontales y su aumento proporcional asociado a severidad de la enfermedad ha sido confirmado por varios estudios. Notablemente, *M. oralis* nunca se detectó en sitios sanos, por lo tanto, este organismo exhibe un valor predictivo positivo para la periodontitis de casi el 100%, que, según muchos estudios, no alcanza ninguna especie bacteriana involucrada en esta enfermedad. Esto se debe probablemente a su capacidad de crecer en ambientes con pH de 6.9 a 7.4 y bajo atmósfera con H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub><sup>13</sup>. Asimismo, esta arquea utiliza productos finales de bacterias anaerobias (acetato, metilaminas, H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>). Además, *M. oralis* desempeña un papel en la regulación del pH local mediante la fijación de protones de hidrógeno liberados por el crecimiento de bacterias anaerobias y por eso es involucrado en enfermedades periodontales destructivas<sup>15</sup>.

Aunque se necesita más investigaciones para obtener conclusiones definitivas, los datos indican que las moléculas antigénicas de *M. oralis* podrían tener el potencial de actuar como modificadores o incluso iniciadores de procesos inflamatorios como la enfermedad periodontal. El sistema inmune del ser humano parece estar genéticamente programado para considerar las arqueas como patógenos potenciales<sup>15</sup>.

La presencia combinada de arqueas (*M. oralis*) y bacterias se asocia a la prevalencia de más síntomas clínicos (por ejemplo, dolor), en comparación con el número de casos con presencia únicamente de bacterias. Asimismo, se observó una correlación positiva entre los niveles de arqueas y *Porphyromonas gingivalis*, así como *Tannerella forsythia* en las biopelículas subgingivales de periodontitis y se informó que la abundancia de *M. oralis* fue al menos 10 veces mayor en pacientes periodontales<sup>1</sup>. Por el contrario,



se encontraron grandes proporciones de poblaciones de *Treponema* en sitios periodontales que carecen de arqueas metanogénicas. Se ha demostrado que la presencia de arqueas en la lengua está asociada a salud, mientras que una mayor cantidad de los microorganismos se correlaciona con enfermedad periodontal. Esto sugiere que las arqueas pueden estar indirectamente vinculadas a sitios periodontales en la disbiosis<sup>7</sup>.

### Virus y enfermedad periodontal

Los virus constituyen una clase de agentes infecciosos únicos en biología. Son microorganismos intracelulares obligados, metabólicamente inertes fuera de la célula del hospedero. Estos microorganismos fueron clasificados según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus en 3 órdenes, 56 familias, más de 230 géneros y de 1500 especies tomando en consideración el tipo de ácido nucleico, número de cadenas y presencia o ausencia de envoltura lipídica. La envoltura de un virus es una membrana constituida por una doble capa lipídica asociada a glicoproteínas que pueden proyectarse en forma de espículas desde la superficie de la partícula viral hacia el exterior<sup>16</sup>.

El primer paso en toda infección viral es la unión de la partícula infecciosa a la superficie celular. Un requisito es el contacto entre el virión y la célula del hospedero, visto que los virus no tienen capacidad móvil. Esta es una reacción muy específica entre proteínas de unión del virión y receptores de la célula del hospedero. La unión proteína - receptor permite al virus penetrar su membrana y al mismo tiempo perder la cubierta membranosa de forma que sólo el nucleocápside pasa al citoplasma celular. El siguiente paso es la producción de mRNA específicos para el virus, que programan a los ribosomas celulares para sintetizar proteínas virales. Además, de las proteínas estructurales del virión, los virus deben dirigir la síntesis de enzimas y otras proteínas especializadas necesarias para la replicación del genoma, ensamblaje y liberación del virus. Tras la fase de replicación que aprovecha las polimerasas de ADN celulares, el proceso a continuación consiste en encerrar el nuevo genoma viral en una cápside de proteínas que se conoce como ensamblaje o encapsidación. Gracias a lisozimas o peptidasas que debilitan la pared celular, finalmente el virus se desplaza

al exterior de la célula infectada<sup>16,17</sup>.

La enfermedad periodontal es considerada una enfermedad infecciosa-inflamatoria, que de acuerdo al grado de compromiso puede llevar a la pérdida total de los tejidos de soporte del diente. La periodontitis es principalmente causada por diferentes agentes bacterianos, que interactúan con factores predisponentes (respuestas celulares y humorales interconectadas, en hospederos con réplicas inmunes determinadas)<sup>3,4,18,19</sup>. Sin embargo, también se reporta una posible relación con virus, causando un efecto citopático directo sobre fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias y posiblemente sobre los osteocitos. Los neutrófilos periodontales, son células de importancia clave en la defensa del periodonto, las cuales se observan significativamente debilitadas en aquellos individuos portadores de virus y células epiteliales bucales con respecto a otros individuos no portadores de virus<sup>20</sup>.

El origen de la enfermedad periodontal puede ser tanto bacteriano como viral. El bacteriano es originado por especies como *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus oralis*, y el viral es causado por virus de la familia *Herpesviridae*, como el virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Herpes Simple tipo 1 (VHS-1), Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) y Varicela-zoster (VVZ)<sup>21</sup>.

### Virus del Herpes Simple (VHS-1)

El Virus Herpes Simple (VHS-1), es el virus causante de la mayoría de las periodontitis víricas. Como todos los virus, es un microorganismo intracelular que, para infectar, comienza su ciclo fusionándose a la membrana de la célula del hospedero, llevándose a cabo una penetración de la cápside del virus al interior celular, dirigiéndose al poro del núcleo, descargando su material genético en el mismo<sup>21</sup>. El ciclo cuenta con varias fases: en la fase inicial se sintetizan proteínas, seguido de una fase latente, en la cual el material genético del virus se integra en el genoma del hospedero. En caso de que haya una reactivación del herpesvirus, lo que ocurre es que, gracias a las proteínas preformadas, se configuran las cápsides de los nuevos virus y el virión se transporta al exterior de la célula por exocitosis, dando lugar al cuadro clínico que constituye la periodontitis<sup>22</sup>. Actualmente, no está muy clara la razón de la reacti-

vacación del virus, pero se piensa que es consecuencia de una inmunosupresión causada por traumatismos, período menstrual, o por exposición a la luz UV, entre otras posibles causas<sup>23</sup>.

La transmisión del herpesvirus puede ser vertical, o por contacto directo de persona a persona mediante secreciones orofaríngeas, urinarias, cervicales, vaginales, por leche materna, heces, sangre<sup>22,23</sup>. La respuesta inmunitaria frente a este tipo de virus es tanto innata como adaptativa. En primer lugar, la respuesta innata es la primera línea de defensa frente al virus, mediada por células como los macrófagos y los neutrófilos. Esta respuesta es muy importante, porque limita la infección al degradar los macrófagos y presentarlos a los linfocitos T, facilitando una segunda respuesta adaptativa. La respuesta adaptativa es más específica, gracias a los linfocitos T y B, que tienen receptores capaces de reconocer estructuras características de los virus<sup>21</sup>.

Las células que se ven afectadas en el proceso de inmunosupresión, son los linfocitos-T citotóxicos y las Natural Killer (NK). Gracias a este mecanismo, el virus puede mantener el periodo de latencia<sup>21,22</sup>. El VHS-1, es un virus con capacidad de replicación baja, el cual, tras penetrar en la cavidad bucal, rebasa las terminaciones nerviosas, alcanzando el V par craneal (nervio trigémino), lugar donde permanece latente a lo largo de un tiempo, pudiendo ser años<sup>23</sup>. Se estima que el período de incubación es de aproximadamente una semana. Una primera infección puede llegar a ser asintomática, sobre todo si ocurre en niños. Cuando se trata de personas adolescentes o adultas, las manifestaciones típicas de la patología comienzan con una gingivostomatitis grave con dolor, cursando con enrojecimiento de la zona, producción de úlceras, edema y, en ocasiones, puede dar fiebre con adenopatías<sup>21</sup>.

Por otro lado, es posible que haya una reactivación del virus, causando una infección recurrente del mismo. Esta suele producirse en torno al 20-40% de los pacientes que hayan sufrido previamente una infección primaria. Este tipo de infecciones, generalmente, cursan con herpes labial, pudiendo también encontrarse lesiones intrabucales, entre las cuales, destaca la aparición de úlceras dolorosas alrededor de la encía y el paladar acompañadas de sangrado e

inflamación<sup>24</sup>.

Se ha estudiado que la presencia del virus en el periodonto, está correlacionada con la existencia de bacterias en el mismo. Así pues, cuando se detecta material genético de cualquiera de los virus que causan la periodontitis, probablemente exista una elevada presencia de bacterias como *Porphyromonas gingivalis*. Esto es importante tenerlo en cuenta, pues los efectos de ambos patógenos se potencian, existe un sinergismo entre los mecanismos de acción de los microorganismos patógenos<sup>23,25</sup>.

### Virus Epstein-Barr (VEB)

Virus Epstein Barr (VEB), contribuye de forma significativa al progreso de la enfermedad periodontal. El mismo se identifica con frecuencia en sitios anatómicos donde las bacterias periodontopatógenas (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) están presentes también. Debe considerarse, sin embargo, que el VEB establece infecciones latentes cerca del 90% de la población a nivel mundial, hecho que, sumado a exhibir un amplio tropismo, justificaría su presencia tisular aún en ausencia de enfermedad<sup>26</sup>.

La capacidad del VEB para suprimir la inmunidad del hospedero ha atraído mucha atención, a la consideración del VEB como agente causante de la periodontitis. Estudios representativos indican esta relación causal entre periodontitis y VEB. Primero, se encuentra más ADN del VEB en el líquido crevicular gingival y la saliva de pacientes periodontales que en grupos de control sanos<sup>27</sup>.

El VEB ha sido reportado con mayor frecuencia dentro de la población que presenta algún tipo de enfermedad periodontal, en comparación con aquellos que son periodontalmente sanos. A su vez, la infección del tejido periodontal por VEB, se asocia con una mayor destrucción tisular porque activa el linfocito-B policlonal induciendo la diferenciación y proliferación celular del sistema inmunológico<sup>28</sup>.

La presencia de este virus dentro de los sitios periodontales afectados, resulta correlativo con la profundidad de los sacos periodontales (profundidades de sondaje  $\geq 5$ mm) y por lo tanto con el grado de severidad de la enfermedad periodontal<sup>28</sup>. La

correlación referida se hace evidente a través de la pérdida de los niveles de inserción clínica >3mm, (prevalencia del 77,3%), la misma que resulta de la afectación de la respuesta inmune a nivel periodontal, a consecuencia de la infección viral y que se asocia con una mayor virulencia de las bacterias periodontopatógenas, con las que el VEB comparte su nicho. Respecto al género, el VEB resulta mayoritariamente prevalente en pacientes de sexo masculino, con enfermedad periodontal. Con relación a la edad, su detección resulta frecuente en individuos relativamente jóvenes, que padecen formas de enfermedad periodontal, que exhiben una mayor agresividad<sup>29</sup>.

Aunque los linfocitos B se han reconocido como células hospederas para la infección por VEB en humanos, también las células epiteliales del periodonto (pEC) están comúnmente infectadas con VEB y pueden servir como un importante reservorio bucal de células infectadas de forma latente con VEB. Mediante un procedimiento de muestreo de tejido simple y no quirúrgico, han encontrado una infección frecuente por VEB en el epitelio periodontal. Los linfocitos B positivos y las células epiteliales gingivales positivas para VEB se verifican en el periodonto con periodontitis. Estas observaciones sugieren una relación causal entre periodontitis y VEB, así como con bacterias periodontopatógenas. Por lo tanto, surge un posible nuevo término virus periodontopatogénico<sup>26,29</sup>.

### Citomegalovirus (CMV)

El CMV es capaz de regular IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , entre otras moléculas. Se ha estudiado que, a mayor nivel de citocinas, mayor susceptibilidad de padecer problemas a nivel periodontal. Además, CMV, activa los linfocitos-T, provocando un aumento de las células supresoras del CD8+. Una vez que se han reactivado un número considerable de células de CMV, tiene lugar el proceso de activación de sus respectivos linfocitos. Esta activación provoca el aumento en mediadores inflamatorios, tales como macrófagos, los cuales producen citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, diversas prostaglandinas, interferones), lo que desencadena finalmente las manifestaciones clínicas características de la patogenia de la enfermedad periodontal<sup>26</sup>.

### Virus Papiloma Humano (VPH)

Los VPH son epiteliotrópicos y tienen selectividad por el bloqueo de mecanismos inmunes e inflamatorios fisiológicos no solo en la mucosa bucal sino en los tejidos periodontales. El virus del papiloma humano en la actualidad se ha estudiado basándose en la relación directa que presenta con la aparición de carcinomas epiteliales en cavidad bucal, y otras mucosas<sup>19</sup>. El VPH tiene la capacidad de producir inestabilidad genética, mutar y generar la aparición de lesiones que pueden transformarse en cáncer bucal (CA)<sup>28</sup>.

El VPH participa en la activación y/o desarrollo de la enfermedad periodontal, permitiendo el sobrecrecimiento de bacterias periodontopatógenas, explicando en cierto modo como los tejidos periodontales podrían actuar como reservorio de estos virus. A pesar de esto, la presencia del VPH en la periodontitis no queda del todo claro, debido a que también se encuentran en la literatura estudios que niegan la relación de éstos con la enfermedad periodontal, haciendo necesaria la realización de investigaciones para determinar la presencia y el papel de los VPH en la periodontitis, con el fin de establecer un protocolo de tratamiento ideal e individual para los pacientes<sup>20</sup>. En otras partes del cuerpo, tales como el tracto genital, el VPH infecta exclusivamente las células basales del epitelio vía microlesiones, donde el virus permanece latente<sup>19,26</sup>.

### Virus Varicela Zoster (VVZ)

El virus Varicela-Zoster, produce, en su primoinfección, la varicela, una enfermedad que afecta principalmente a los niños, que, además está asociada a problemas en la piel, y provoca úlceras en la lengua, encías y paladar. El virus continúa latente en el ganglio de la raíz dorsal del nervio raquídeo, lugar donde puede ser reactivado con el paso de los años, causando una infección recurrente conocida como Herpes Zoster. La sintomatología de este es diversa, a nivel periodontal provoca manifestaciones clínicas, tales como dolor, parestesias y vesículas que, al romperse, provocan úlceras bucales<sup>30</sup>.

### Virus SARS-CoV-2

La enfermedad periodontal se caracteriza por el desarrollo de lesiones tisulares que provocan alteración en los niveles de inserción clínica (sacos

periodontales). Las células inmunes del hospedero contagiadas con el virus podrían desplazarse al tejido conectivo y migrar al área subgingival. El fluido crevicular, derivado del epitelio surcular contiene biomarcadores, células inmunes y epiteliales. Si este fluido pudiera servir como reservorio del SARS-CoV-2, sería transportado a través de células periodontales infectadas o por los capilares terminales complejos al tejido periodontal, de esta manera, alcanzaría la cavidad bucal por el extremo libre del saco periodontal y se mezclaría con la saliva<sup>31-34</sup>.

Como respuesta a la presencia de microorganismos (bacterias o virus) y otros antígenos, se secretan citocinas reguladoras que estimulan el crecimiento y diferenciación de los linfocitos, además de activar células efectoras para la eliminación de los mismos del surco periodontal a través de la mediación de la respuesta inflamatoria aguda. Existen publicaciones que sugieren que las citocinas segregadas por el proceso inflamatorio en pacientes que padecen enfermedad periodontal presentan un desnivel, favoreciendo la producción de las citocinas proinflamatorias, siendo más abundantes IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  y IL-17. Esta última, contribuye al proceso de cronicidad inflamatoria en lesiones periodontales severas actuando directamente en la destrucción de los tejidos mediante la activación de células residentes del periodonto como los fibroblastos y osteoclastos<sup>31,32</sup>. Existen publicaciones que exponen la asociación de pacientes con diagnóstico de periodontitis estadio II y IV con ausencia de tratamiento, y con enfermedad periodontal necrotizante en casos severos de COVID-19, probablemente, debido a un estado inflamatorio persistente que podría actuar como desencadenante en la cascada de la coagulación y asociarse con el incremento de niveles de productos de degradación de fibrinógeno<sup>35-39</sup>.

## Conclusiones

La periodontitis es una enfermedad infecciosa en cuya etiología las bacterias tienen un papel esencial. Los microorganismos bacterianos se han considerado indispensable para el desarrollo de enfermedad periodontal y su interacción con el hospedero, es la base de la etiopatogenia de esta enfermedad. Se reconoce la presencia de arqueas y virus en sacos periodontales, así como también la sinergia que estos microorganismos forman junto a las bacterias perio-

dontopatógenas. Las arqueas son microorganismos productores de metano, asociados al grupo de bacterias que se presentan en periodontitis y realizan interacciones simbióticas con bacterias fermentativas que se encuentran en ambientes anaeróbicos naturales. Constituyen sólo una parte menor de la microbiota bucal y la cantidad de especies es limitada en pacientes sanos.

El origen de la enfermedad periodontal puede ser tanto bacteriano viral, causado por virus de la familia Herpesviridae, como el virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Herpes Simple tipo 1 (VHS-1), Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) y Varicela-zoster (VZV). Originan un efecto citopático directo sobre fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias debilitando así la respuesta inflamatoria del hospedero e iniciando el proceso destructivo propio de la enfermedad periodontal.

## Referencias Bibliográficas

- Gutiérrez R, Salas E. Cepas de bacterias prebióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. Rev Odontol Los Andes. 2018;13(1):62-78. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/44578>
- Lira E, Ramiro F, Chiarelli F, Dias R, Feres M, Figueiredo L et al. Reduction in prevalence of Archaea after periodontal therapy in subjects with generalized aggressive periodontitis. Australian Dental J. 2013;58(4):442-447. doi: 10.1111/adj.12123
- Rojas T, Romero I, Dávila L, Lugo G, Yibrin C, Giménez X, et al. Periodontitis. Rev Odontol Los Andes. 2019;14(2):86-99. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/46474>
- Tonetti M, Greenwell H, Kornman K. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Clin Periodontol, 2018; 45 (Suppl 20): S149-S161. doi: 10.1111/jcpe.12945
- Eme L, Spang A, Lombard S, Stairs C, Ettema, T. Archaea and the origin of eukaryotes. Nat Rev Microbiol. 2017; 15(12):711-723. doi: 10.1038/nrmicro.2017.133
- Sereme Y, Mezouar S, Grine G, Mege JL, Drancourt M, Corbeau P, Vitte J. Methanogenic Archaea: Emerging Partners in the Field of Allergic Diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57(3):456-466. doi: 10.1007/s12016-019-08766-5
- Belmok A, de Cena J, Kyaw A, Damé-Teixeira N. The Oral archaeome: A scoping review. Journal of Dental Research.



2020; 99(6):630-643. doi: 10.1177/0022034520910435

8. Thauer R, Kaster A, Seedorf H, Buckel W, Hedderich R. Methanogenic archaea: ecologically relevant differences in energy conservation. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(8):579-91. doi:10.1038/nrmicro1931

9. Vianna M, Conrads G, Gomes B, Horz H. T-RFLP-based mcrA gene analysis of methanogenic archaea in association with oral infections and evidence of a novel methanobrevibacter phylotype. *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24 (5): 417-22. doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00539.x

10. Horz H, Robertz N, Vianna M, Henne K, Conrads G. Relationship between methanogenic archaea and subgingival microbial complexes in human periodontitis. *Anaerobe.* 2015;35(Pt A):10-2. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.02.008

11. Horz H, Conrads G. The discussion goes on: what is the role of euryarchaeota in humans? *Archaea.* 2010; 2010:967271. doi: 10.1155/2010/967271

12. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:883-893. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146

13. Huynh H, Pignoly M, Drancourt M, Aboudharam G. A new methanogen "Methanobrevibacter massiliense" isolated in a case of severe periodontitis. *BMC Research Notes.* 2017;657. doi:10.1186/s13104-017-2980-3

14. Horz HP, Conrads G. Methanogenic Archaea and oral infections - ways to unravel the black box. *J Oral Microbiol.* 2011;3. doi: 10.3402/jom.v3i0.5940

15. Nguyen-Hieu T, Khelaifia S, Aboudharam G, Drancourt M. Methanogenic archaea in subgingival sites: a review. *APMIS.* 2013;121(6):467-77. doi: 10.1111/apm.12015

16. Echeverría A, Vignoletti F, Fabrizi S, Matesanz P. Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia [Internet].* 2007 Ago [citado 2021 Oct 05]; 19(2): 101-113. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852007000300004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000300004&lng=es).

17. Sierra GQJJ. Taxonomía y Virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2004;51(1):37-41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt041h.pdf>

18. Lang N, Bartold M. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517

19. Zerón A. La nueva clasificación de enfermedades periodontales. *Revista ADM.* 2018; 75 (3): 122-124. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od183a.pdf>

20. Villagomez V, Paz D, Marino I, Ceseñas F. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Monte-rey: Cirugía y Cirujanos.* 2016; 84 (5): 363-368. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/662/66247013003.pdf>

21. Kazi MMAG, Bharadwaj R. Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. *Eur J Dent.* 2017;11(3):299-304. doi: 10.4103/ejd.ejd\_43\_17

22. Ortiz S. Prevalencia de herpes virus en pacientes con enfermedad periodontal crónica y agresiva. *Odovtos-Int J Dent Sc.* 2016;18(3):69-77. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijd163h.pdf>

23. Shah R, Mehta D. Prevalence of herpesviruses in gingivitis and chronic periodontitis: relationship to clinical parameters and effect of treatment. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(3):279-85. doi: 10.4103/0972-124X.179896

24. Kazi M, Bharadwaj R. Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. *Eur J Dent.* 2017;11(3):299-304. doi: 10.4103/ejd.ejd\_43\_17

25. Joshi VM, Bhat KG, Katti SS, Kugaji MS, Ingalgi PS. Prevalence of Herpesvirus and Correlation with Clinical Parameters in Indian Subjects with Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(11):915-20. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1781

26. Gao Z, Lv J, Wang M. Epstein-Barr virus is associated with periodontal diseases: A meta-analysis based on 21 case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5980. doi: 10.1097/MD.00000000000005980
27. Tonoyan L, Vincent-Bugnas S, Olivieri CV, Doglio A. New Viral Facets in Oral Diseases: The EBV Paradox. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5861. doi: 10.3390/ijms20235861
28. Koike R, Nodomi K, Watanabe N, Ogata Y, Takeichi O, Takei M, et al. Butyric acid in saliva of chronic periodontitis patients induces transcription of the EBV lytic switch activator BZLF1: A pilot study. *In Vivo*. 2020; 34(2): 587-594. doi: 10.21873/invivo.11811
29. Watanabe N, Nodomi K, Koike R, Kato A, Takeichi O, Kotani AI, Kaneko T, Sakagami H, Takei M, Ogata Y, Sato S, Imai K. EBV LMP1 in Gingival Epithelium Potentially Contributes to Human Chronic Periodontitis via Inducible IL8 Production. *In Vivo*. 2019;33(6):1793-1800. doi: 10.21873/invivo.11670
30. Hernández H, Fernandes A, Escalona L, Correnti M. Herpes Simplex Virus 1, Cytomegalovirus and Epstein Barr Virus Detection in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis. *OALibJ*. 2016;3:1-9. doi: 10.4236/oalib.1102557
31. Gutiérrez Flores R, Zambrano Rodríguez G. Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema. *Odontol. Sanmarquina*. 2020;23(4):419-423. doi: <https://doi.org/10.15381/os.v23i4.19104>
32. Aggarwal T, Lamba A, Faraz F, Tandon S. Viruses: bystanders of periodontal disease. *Microbial Pathogenesis*. 2017;102:54-8. doi: <https://doi.org/10.15381/os.v23i4.19104>
33. Subbarao K, Nattuthurai G, Sundararajan S, Sujith I, Joseph J, Syedshah Y. Gingival crevicular fluid: an overview. *J Pharm and Bioallied Science [Internet]*. 2019 [Citado el 4 de marzo de 2021]; 11 (6): 135-139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198325/>
34. Solís D, Pérez I, García A. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odontol Mex*. 2019;3(3):159-172. doi: <http://dx.doi.org/10.22201/fo.1870199xp.2019.23.3.75626>
35. Zerón A. Coronavirus has gone viral. *Rev ADM*. 2020;77(2):58-61. doi:10.35366/93096.
36. Mija Gómez JL. COVID-19 and its significance in dental care: review and update of the literature. *Odontol Sanmarquina*. 2020;23(3):1-10. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1116691/18130-texto-del-articulo-63188-2-10-20200804.pdf>
37. Vieira A. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Dis [Internet]*. 2020 [Citado el 04 de marzo de 2021]; 00:1-1. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13463>
38. Galván C, Catalá A, Carretero G, Rodríguez P, Fernández D, Rodríguez. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol [Internet]* 2020 [Citado el 4 de marzo de 2021]; 183:71-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
39. Gutierrez-Flores R, Rojas-Baron L, Davila-Barrios L, Molina-Barreto M. COVID-19: Implicaciones en la mucosa bucal y manejo de pacientes en la práctica clínica odontológica. *Revisión de la literatura. Acta Bioclinica*. 2021;11(21):288-312.