



Fecha de recepción: 13 de abril de 2023
Fecha de aceptación: 8 de julio de 2023

ARTÍCULO REVISIÓN SISTEMÁTICA
<https://dx.doi.org/10.14482/sun.40.01.620.112>

Relación entre el virus herpes simple y la periodontitis estadio IV: Una revisión sistemática de literatura

Relationship of herpes simplex virus and stage IV periodontitis: A systematic review of the literature

MARTHA LEONOR REBOLLEDO-COBOS¹, FERNANDO VIAÑA BERMÚDEZ², LUCY ERAZO-CORONADO³, ANA MARÍA ERAZO-CORONADO⁴, MIURIKA RAMOS-LLANES⁵, DIANA CONTRERAS-NIETO⁶

¹.Profesor asociado Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-0488-2464>. mrebolledo@unimetro.edu.co

²Profesor asociado Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-0795-0343>. fviana@unimetro.edu.co

³ Profesor Universidad Metropolitana / Universidad Libre, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-5170-7263>. lerazoc@unimetro.edu.co

⁴ Profesor titular, Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-6696-4107>. aerazo@unimetro.edu.co

⁵ Especialización en Periodoncia, Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-1462-3017>. miurikaramos@gmail.com

⁶ Especialización en Periodoncia, Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-0005-6210>. dianarcontrerasn@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Este trabajo tiene como propósito determinar, mediante una revisión sistemática de literatura, la relación entre el virus del herpes simple (VHS) y la periodontitis estadio IV, con el fin de orientar la terapéutica para el tratamiento de esta entidad.

Metodología: Revisión sistemática de literatura en las bases de datos PubMed, Elsevier, Science Direct y SciELO, empleando la lista de comprobación PRISMA. Se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre diseños de estudios experimentales, estudios de biología molecular y estudios in vivo humanos acerca de la relación del herpes virus simple tipo 1 y la periodontitis estadio IV, publicados entre el 2017 y 2022, en español e inglés, en una búsqueda que se realizó entre el 8 y 22 de abril de 2022. Tres artículos resultaron elegibles, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, de un total inicial de 1.797.

Resultados: Las revisiones examinadas comprueban una relación más convincente del virus del herpes humano, aumentada por su presencia y asociación con la enfermedad periodontal en estadios avanzados, como la periodontitis estadio IV, en comparación con pacientes sanos y con gingivitis.

Conclusiones: El manejo farmacológico coadyuvante de la terapia periodontal en pacientes con periodontitis estadio IV, acompañado de terapia antibiótica y antiviral, puede reducir o erradicar el herpes simple en sitios con enfermedad periodontal.

Palabras clave: periodontitis crónica, estadio IV, herpes simple, terapéutica, antibiótica, antiviral.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to determine, through a systematic review of the literature, the relationship between the herpes simplex virus (HSV) and stage IV periodontitis to guide therapeutics for the treatment of this entity.

Methodology: The method was a systematic review of the literature in PubMed, Elsevier, Science Direct and SciELO databases, using the PRISMA checklist. Systematic review documentation and meta-analysis about experimental study designs, molecular biology studies, and in vivo studies on the relationship between herpes simplex virus type 1 and stage IV periodontitis, published between 2017 and 2022, in Spanish and English were obtained in a search conducted between April 8 and 22, 2022. Three articles were eligible after applying the inclusion and exclusion criteria, out of an initial total of 1.797.

Results: The reviewed articles show a more consistent relationship of the human herpes virus, increased by its presence and association with advanced stage periodontal disease, such as stage IV periodontitis, compared to healthy patients and patients with gingivitis.

Conclusion: Pharmacological management as adjuvant of periodontal therapy in patients with stage IV periodontitis, accompanied by antibiotic and antiviral therapy, can reduce or eliminate herpes simplex in sites with periodontal disease.

Keywords: chronic Periodontitis, stage IV, herpes simplex, therapeutics, antibiotic antiviral.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), se caracteriza por afectar todos los tejidos que rodean y sostienen a los órganos dentales, y por presentar diferentes signos clínicos, como sangrado e inflamación gingival; ha sido objeto de diferentes cambios en sus clasificaciones, con el fin de diagnosticar a cada paciente de modo individual, identificando su causa, patogenicidad, localización y progresión (2, 3).

De acuerdo con lo anterior, se puede decir que la enfermedad periodontal se presenta desde una fase inicial, como lo es la gingivitis, hasta en estados avanzados, en los que se produce pérdida del tejido de sostén de los dientes, causando una fase de la enfermedad crónica, como la periodontitis, la cual es clasificada según su progreso y severidad (4).

La periodontitis es una patología inflamatoria crónica de origen multifactorial, que afecta principalmente los tejidos que rodean y soportan los órganos dentales, presentando características como la pérdida de los tejidos de soporte, debido a la inflamación causada por restos de alimentos retenidos en las superficies de los dientes e inducidos por la mala higiene del paciente. Esto se evidencia en las pérdidas de inserción mayores de 3 mm, disminución de las crestas óseas, presencia de bolsas periodontales (>3 mm), las cuales presentan un medio adecuado para que se alojen múltiples microorganismos, como hongos, virus y bacterias, además de sangrado gingival y movilidad dental (5-8).

Las enfermedades periodontales han sido relacionadas con la presencia de otras entidades diferentes de las bacterias, hongos y virus, y es de ahí que se ha presentado una posible asociación de la presencia del virus del herpes simple con la enfermedad periodontal (9-12).

El virus del herpes simple (VHS) constituye un grupo grande y heterogéneo de virus con genoma DNA, el cual está clasificado por subfamilias, como el alphaherpesviridae, betaherpesviridae y

gammaherpesviridae (13); y desde la década de 1990 ha sido asociado a patógenos que se encuentran en diferentes enfermedades del cuerpo humano, inclusive en cavidad oral, donde se cree hay una posible relación con la enfermedad periodontal.

En particular, cabe destacar que hay estudios en los que se relacionan directamente el citomegalovirus humano (HCMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), ya que estos hacen parte importante en la etiopatogenia de la periodontitis estadio III y IV; su coexistencia, y la de otros virus periodontales, bacterias periodontopáticas y respuestas inmunes locales del huésped se considera como un equilibrio precario que tiene el potencial de llevar a la destrucción periodontal (14-27).

Muy pocos de estos individuos desarrollan la enfermedad, aunque sí excretan virus por períodos prolongados de tiempo. Desde la pubertad hasta los 30 años, el aumento de la actividad sexual se correlaciona con un aumento en la prevalencia del VHS; la mayoría de los seres humanos han contraído en cualquier etapa de sus vidas (infancia, adolescencia o adultez) algún tipo de virus, por contacto ya sea con saliva, sangre o secreciones genitales, que afectan la región orofacial, especialmente la zona labial y el periodonto, en el que se encuentra mayor relación del virus del herpes simple con bacterias periodontopatógenas que pueden estar asociadas con el desarrollo de la enfermedad periodontal (14).

Esto facilita que se puedan identificar los factores etiológicos causantes o relacionados con la enfermedad periodontal, como también lo hacen los avances en las técnicas inmunológicas para la comprensión de la inmunidad específica del VHS, tanto en salud como en enfermedad, identificando la importancia de la patobiología de estas, con fines diagnósticos o terapéuticos que faciliten el tratamiento y la prevención de infecciones orales (15, 16).

Se ha evidenciado un posible nexo entre la periodontitis y el virus del herpes, particularmente el herpes virus tipo I, el citomegalovirus, el Epstein-Barr virus (EBV), y las bacterias periodontopatógenas, por medio de una liberación de citoquinas y quimioquinas de las células inflamatorias y no inflamatorias, que pueden dar como resultado bacterias residentes con mayor virulencia (19, 20).

En cavidad oral, el VHS se caracteriza por formar lesiones cutáneas y bucolabiales herpéticas; se presenta en pequeñas vesículas en racimo rodeadas de un halo rojo, que son por lo general sintomáticas, y produce hormigueo, cosquilleo, dolor e irritación, durante un periodo de 7 a 14 días. (16)

El VHS es habitante frecuente de las lesiones periodontales y, gracias a su inmunidad celular, produce efectos citopáticos en fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias y células óseas y, así mismo, se genera la proliferación de bacterias periodontopáticas, cooperando con bacterias específicas en la etiopatogenia de la enfermedad, al tiempo que las citocinas proinflamatorias inducidas por la infección activan las metaloproteinasas de la matriz y los osteoclastos, llevando a la pérdida de ligamento periodontal y del hueso alveolar (21-29).

El VHS es un inmunosupresor y puede facilitar el establecimiento de patógenos subgingivales; una de las características de la secuencia genómica del virus es la detección en el líquido crevicular gingival en la periodontitis y la presencia de una doble cadena de ADN (22).

Según Slots, las investigaciones han establecido que el agente causal de la periodontitis es bacteriano; (21) sin embargo, a lo largo de la historia de la enfermedad periodontal se evidencia un vínculo causal entre el VHS y la periodontitis; diversos estudios han encontrado que mediante la recolección de muestras subgingivales y en algunas muestras de saliva, se obtuvieron resultados de posibles relaciones entre ciertos virus de la familia del VHS, la periodontitis y sus agentes bacterianos. (20, 23-26)

Con base en lo expuesto, este trabajo tuvo como propósito determinar, mediante una revisión sistemática de literatura, la relación entre el virus del herpes simple (VHS) y la periodontitis estadio IV, con el fin de orientar la terapéutica para el tratamiento de esta entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Es una investigación de tipo descriptivo cualitativo de revisión de literatura, utilizando la metodología PRISMA (30, 31).

Población y muestra: La unidad de estudio está constituida por investigaciones primarias disponibles en la revisión de la literatura científica (artículos), acerca de la presencia del herpes virus en pacientes con periodontitis estadio IV, en idiomas inglés y español. Se emplearon las bases de datos PubMed, Elsevier, Science Direct y SciELO; las palabras claves en español fueron: “periodontitis crónica”, “herpes simple” y “terapéutica”, según los descriptores para español DeCS, y en inglés fueron: “chronic periodontitis”, “herpes simplex” and “therapeutics”, según los descriptores para inglés contenidos en MeSH. Durante el período comprendido entre el 8 y el 22 de abril de

2022 se revisaron investigaciones que tuvieran máximo 5 años de haberse publicado, y la información se analizó de manera cualitativa, por medio de la lista de chequeo PRISMA (30).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre diseños de estudios experimentales, estudios de biología molecular y estudios *in vivo* humanos.

Criterios de exclusión: Estudios que incluyan otras infecciones virales, estudios de cohorte, estudios clínicos aleatorizados, estudios *in vitro* e investigaciones longitudinales.

Instrumentos de recolección de la información

Para la recolección de la información se planteó una matriz de procesamiento de artículos que se organizó así: año, autor, país, N (tamaño muestral), virus herpes simple presente (sí o no), medios de diagnóstico, resultado estadístico y conclusiones.

Extracción de datos

Como punto de partida se formuló la siguiente pregunta: *¿Existe relación entre el virus del herpes simple y la periodontitis estadio IV?*

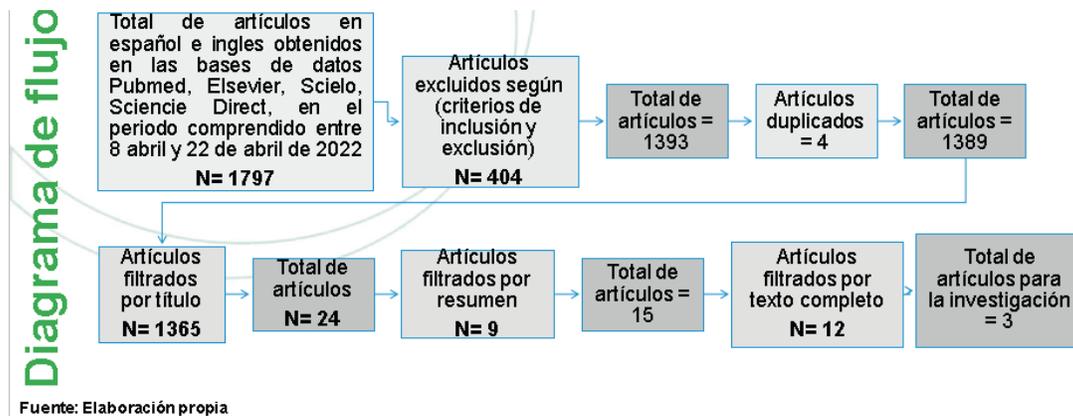
Con base en esta se realizó una búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas, teniendo en cuenta los descriptores MeSH para los términos en inglés y DeCS para los términos en español. Se utilizó el operador Boleano AND para la búsqueda, haciendo combinaciones del descriptor y se elaboró el diagrama de flujo para la presentación de resultados.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda arrojó inicialmente un total de 1797 artículos, obtenidos en las cuatro bases de datos antes mencionadas. A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión pre-establecidos, que arrojaron un total de 404 artículos excluidos; posteriormente se eliminaron los registros duplicados, quedando un total de 1389 artículos. Los títulos y resúmenes de estos últimos fueron revisados y se eliminaron 1374 artículos, para un total de 12 artículos restantes.

De estos, sólo tres cumplieron con los criterios de elegibilidad para el análisis final, a saber: una revisión sistemática (32) y dos metaanálisis (33, 34), tal como se ilustra en la figura 1. Todos fueron analizados según las listas de chequeo PRISMA indicadas para revisiones sistemáticas y metaanálisis (30, 31).



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

Estudios identificados

De los 3 artículos identificados para el análisis final de la revisión (32-34), se evidenció uno de Arabia Saudita (32), otro de Italia (33) y el último de China (34); ninguno de Colombia. De los estudios consultados, n=1 hacía referencia a que los niveles del virus del herpes humano (HSV, CMV y EBV) han aumentado, y se considera que el rango de prevalencia de CMV, HSV y EBV en sujetos con periodontitis estadio IV, según la revisión de los estudios incluidos, fue de 0 % a 72,7 %, 1,5 % a 86,7 % y 7,5 % a 72,2 %, respectivamente. Estas variaciones en la frecuencia de los HHV dificultan la correlación de la presencia de virus particulares (HSV, CMV, EBV) con el proceso de enfermedad (ver tabla 1).

En el estudio de Italia (33), los resultados obtenidos indicaron que el HSV-1 está asociado a la periodontitis, mientras que los datos sobre la gingivitis no son concluyentes y, finalmente, según la investigación china, los niveles del virus del herpes humano (HSV, CMV y EBV) han aumentado y se encuentran asociados con AgP y AP, en comparación con pacientes sanos. Este metaanálisis sugiere que HCMV y HSV-1 están significativamente asociados con AgP. Sin embargo, debido a la heterogeneidad entre los estudios, estas conclusiones deben interpretarse con cautela (ver tabla 2).

Tabla 1. Resultados revisión sistemática

| AÑO | AUTOR | PAÍS | N= | VHS SÍ O NO | DX | RESULTADOS ESTADÍSTICOS | CONCLUSIÓN | NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA |
|------|-------------------------|--------------|----|-------------------|--|--|---|-------------------------------------|
| 2016 | Ahmed Abdullah Alzahran | Saudí Arabia | 12 | 3 | PCR anidada, en tiempo real y múltiple | 7 de 12 estudios incluidos evaluaron los niveles porcentuales de HSV en periodontitis crónica y controles periodontalmente sanos; 3 de los estudios informaron niveles elevados porcentaje de portadores de HSV1 en pacientes con periodontitis crónica, mientras que dos estudios informaron niveles porcentuales comparables de HSV1 entre pacientes periodontitis crónica y pacientes periodontalmente sanos. | Los niveles del virus del herpes humano (HSV, CMV y EBV) han aumentado y se encuentran asociados con periodontitis crónica y agresiva, en comparación con pacientes sanos. Sin embargo, una posible implicación de los HHV en la patogenia de la periodontitis crónica justifica una mayor investigación. | 59.5 % |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Resultados metaanálisis

| AÑO | AUTOR | PAÍS | N= | VHS SÍ O NO | DX | RESULTADOS ESTADÍSTICOS | CONCLUSIÓN | NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA |
|-------------|--|--------|----|-------------|--|---|--|-------------------------------|
| 2021 | Arduino PG, Cabras M, Lodi G, Petti S. | Italia | 12 | 11.8 | Estudios de casos y controles y transversales, placa subgingival /líquido crevicular y estado periodontal. | Estas estimaciones fueron estadísticamente significativas, con exclusión de periodontitis crónica, resultando marginalmente significativa ($p = .05$). 11,8 (95CI, 5,4–25,8) para periodontitis estadio IV | Los resultados obtenidos indicaron que el HSV-1 está asociado a la periodontitis, mientras que los datos sobre la gingivitis no son concluyentes. | 80.9 % |
| 2015 a 2017 | Li F, Zhu C, Deng FY, Wong MCM, Lu HX, Feng XP | China | 12 | 2 - 4 | Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR en tiempo real, PCR anidada o multiplex PCR. | La asociación entre el VHS y la periodontitis crónica no fue concluyente (OR = 2,81 IC del 95 % = 0,95–8,27, P = 0,06). El virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) tuvo una asociación significativa con periodontitis agresiva, 4 estudios para HSV-1: ($p < 0,001$, OR = 19,19, IC 95% = 4,16 - 79,06). | Los niveles del virus del herpes humano (HSV, CMV y EBV) han aumentado y se encuentran asociados con AgP y AP, en comparación con pacientes sanos. Sin embargo, una posible implicación de los HHV en la patogenia de la AgP justifica una mayor investigación. Este metaanálisis sugiere que HCMV y HSV-1 están significativamente asociados con AgP. Sin embargo, debido a la heterogeneidad entre los estudios, estas conclusiones deben interpretarse con cautela. | 73.8% |

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este trabajo demuestran, en primer lugar, que la relación entre el virus del herpes simple (VHS) y la periodontitis estadio IV no ha sido lo suficientemente investigada, por lo cual esta revisión sistemática de literatura no sólo constituye un valioso aporte al conocimiento de este fenómeno en particular, sino que evidencia la necesidad de profundizar en el estudio de esta temática.

Si bien varios estudios han analizado la asociación entre el herpesvirus y la periodontitis crónica y agresiva (20-27, 35-40) y obtenido una variabilidad en resultados, con diferencias significativas en el número de copias de herpesvirus, las revisiones recientes examinadas en este trabajo (32-34) han proporcionado una relación más convincente del virus del herpes humano, aumentada por su presencia y asociación con la enfermedad periodontal en estadios avanzados como la periodontitis estadio IV, en comparación con pacientes sanos y en la presencia de gingivitis. Ello evidencia una mayor asociación e implicación en subgrupos como el HVS, CMV y EBV, y manifiesta un aumento de la pérdida de tejido periodontal en pacientes con periodontitis estadio IV, mediante una infección activa en las células, dando como resultado un sistema del huésped indefenso y proporcionando el medio idóneo para el crecimiento excesivo de bacterias patógenas que irrumpen en otras células de modo más fuerte (41).

Los metaanálisis revisados reafirman la asociación y relación de la infección de HSV-1 debido al efecto sinérgico con los patógenos periodontales y, en resumen, las revisiones predicen una posible influencia de la coinfección por virus del herpes simple en el progreso de la pérdida del tejido periodontal y la respuesta inflamatoria del sistema inmune en pacientes con periodontitis estadio IV, coincidiendo con los resultados de algunos estudios, según los cuales los herpesvirus desempeñan un papel en la etiopatogenia de la periodontitis crónica (42, 43).

En síntesis, los resultados reportados en la revisión y los metaanálisis abordados comprueban que sí existe relación entre el virus del herpes simple (VHS) y la periodontitis estadio IV, debido a que los herpes virus, por medio de la infección de las células estructurales del periodonto, disminuyen la capacidad de defensa del tejido periodontal, generando una inducción en las anomalías metabólicas y supresión de la respuesta; los monocitos/ macrófagos, linfocitos T, B y otras células inmunitarias dejan de ser efectivas para combatir infecciones generadas por bacterias periodontopáticas (44).

No obstante, se ha establecido que durante la fase sistémica del tratamiento periodontal, se puede disminuir la carga de herpesvirus periodontal y/o la destrucción de reacciones inmunitarias de las infecciones, a través del uso de antiherpesvirales inmunoterapéuticos como las vacunas profilácticas o vacunas terapéuticas, con lo cual habrá un estímulo del sistema inmunológico para atacar los virus y las enfermedades existentes (45). Seguido de la fase sistémica, la fase I de la terapia mostró disminución en el nivel de detección de HSV-1 en pacientes con gingivitis y periodontitis crónica, lo cual ocasiona una entrada reducida de células infectadas por HSV-1, la disminución de la inflamación gingival y la reducción de la profundidad de la bolsa periodontal, debido a la contracción del tejido gingival, que causa la reducción de los recuentos de copias del virus del herpes subgingival que puede durar varios meses (46). Según Slots, la supresión de las infecciones periodontales se puede lograr mediante la aplicación subgingival, de yodopovidona o hipoclorito de sodio diluido como antisépticos, y durante la primera semana de tratamiento con valaciclovir, como complemento del raspaje y alisado radicular supragingival y subgingival, generó disminución del sangrado al sondaje, que ayudó a prevenir o detener la periodontitis (21, 47, 48).

En las investigaciones acerca de la patogénesis de la enfermedad periodontal se ha comprobado la presencia del virus del herpes simple tipo 1 en la progresión de la enfermedad periodontal, y se encontró en muestras de placa supragingival y subgingival, a través de las biopsias de fluido cervical del surco gingival o bolsa periodontal, tanto en pacientes sanos o con periodontitis estadio IV (49).

Los herpes virus humanos tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) se caracterizan por alojarse en los ganglios nerviosos y permanecer latentes, siendo estos un reservorio entre los períodos de recurrencia de las infecciones herpéticas (50); un tercio de los individuos infectados se vuelven propensos a las recurrencias clínicas, y la reactivación puede ser sintomática o asintomática. Muchos de los estudios evidenciaron que el HSV-1 se detecta con gran prevalencia en lesiones periodontales, ya que infectan y destruyen directamente las células epiteliales gingivales y su carga viral es relacionada positivamente con la severidad de la enfermedad, lo cual demuestra que la profundidad de la bolsa periodontal es influyente en la presencia y frecuencia de herpes virus en la periodontitis (51).

Finalmente, conviene resaltar que los resultados obtenidos en este estudio reflejan el escaso número de artículos con evidencia científica para su análisis, lo cual puede atribuirse al período de elegibilidad determinado (cinco años) y a su enfoque en diseños investigativos tipo revisiones

sistemáticas y metaanálisis. No obstante, ello en modo alguno le resta validez, puesto que los tres artículos que cumplieron los requisitos de elegibilidad son bastante completos y detallados, y su análisis se llevó a cabo utilizando una rigurosa metodología científica. Por el contrario, esto corrobora la importancia y el aporte de este trabajo, siendo el primero de su tipo realizado en Colombia. Este estudio permite al clínico afianzar su conocimiento sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con recidivas en tratamientos periodontales.

Futuras investigaciones podrán ahondar y complementar el conocimiento de este fenómeno, abordando otros aspectos de interés, como, por ejemplo, la posibilidad de que la eliminación de los factores que inducen a la enfermedad periodontal pueda reducir significativamente las cargas virales de la cavidad oral, con la consecuente disminución del riesgo de transmisión entre individuos, causado por los virus del herpes simple que se encuentran suspendidos en el ambiente por el aerosol de la saliva.

CONCLUSIONES

El manejo farmacológico coadyuvante de la terapia periodontal en pacientes con recidiva de periodontitis estadio IV puede estar acompañada de la terapia antibiótica y antiviral, con el fin de reducir o erradicar el herpes simple en sitios con enfermedad periodontal, que den como resultado mejora en el estado de la salud del periodonto, disminuir la frecuencia de la virulencia del herpes simple y la transmisión salival con el riesgo de enfermedades sistémicas, aunque aún no se ha demostrado una relación de causa y efecto que ayude a mejorar el diagnóstico, y un plan de tratamiento más específico y preventivo de la enfermedad. El virus del herpes simple 1 y la periodontitis estadio IV están en relación causal por diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en la literatura; al final del proceso de la investigación, la asociación entre estas presentó diferentes niveles de evidencia científica en el consenso de los artículos revisados; por lo cual es importante recordar que no se basó en estudios experimentales ni casos clínicos y, por lo tanto, todavía faltan pruebas definitivas para asegurar que los herpes virus realmente juegan un papel importante en el desarrollo de la periodontitis, requiriendo de estudios que proporcionen información adicional de dicha relación y nexos entre estas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Salud bucodental [Internet]. Who.int. [citado 2 junio 2022]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
2. Cárdenas-Valenzuela P, Guzmán-Gastelum D, Valera-González E, Cuevas-González J, Zambrano-Galván G, García-Calderón A. Principales criterios de diagnóstico de la nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales. *Int. J. Odontostomat*. 2021; 15(1): 175-180.
3. Zerón A. La nueva clasificación de enfermedades periodontales. *Revista ADM*. 2018; 75(3): 122-124.
4. Gómez-Moreno G. Patogenia y tratamiento de las enfermedades gingivo-periodontales. *RCOE*. 2018; 23(1): 9-16.
5. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Periodoncia Clínica*. 2018; 1(9): 94-110.
6. Díaz Zúñiga J, Yáñez Figueroa J, Melgar Rodríguez S, Álvarez Rivas C, Rojas Lagos C, Vernal Astudillo R. Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2012; 5(1): 40-45.
7. Guilarte C, Perrone M. Bacterias periodontopatógenas: Bacilos anaerobios Gram Negativos como agentes etiológicos de la enfermedad periodontal. *Acta odontológica venezolana*. 2005; 43(2): 198-204.
8. Benza-Bedoya R, Pareja-Vásquez M. Diagnosis and treatment of aggressive periodontitis. *Odontoestomatología*. 2017; 19(30): 29-39.
9. Naqvi A, Shango J, Seal A, Shukla D, Nares S. Herpesviruses and MicroRNAs: Pathogenesis Factors in Oral Infection and Disease. *Front. Immunol*. 2018; 9:2099.
10. Uanl.mx. [citado 8 abril 2022]. <http://eprints.uanl.mx/5561/1/1020150667.PDF>.
11. Slots J, Slots H. Periodontal herpesvirus morbidity and treatment. *Periodontol 2000*. 2019; 79 (1): 210-220.
12. Alarcón D, Ojeda R. Virus: pequeños gigantes que dominan el planeta. *Ciencia*. 2018; 69(2): 64-69.
13. Arduino P, Porter, S. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. *Journal of oral pathology & medicine*. 2008; 37(2): 107-121.

14. Bascones-Martínez A, Pousa-Castro X. Herpesvirus. Av Odontoestomatol [Internet]. 2011 [citado 8 mayo 2022];27(1):11-24. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-12852011000100002.
15. Retamal-Díaz, Angello R et al. Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simplex. Revista chilena de infectología. 2015;32 (1): 58-70.
16. Moss P, Khan N. CD8+ T-cell immunity to cytomegalovirus. Human immunology. 2004; 65: 465-464.
17. Olivares Sánchez P, Hernández E (Dir.) Periodontitis, virus y aportaciones de las plantas medicinales como antivirales. Trabajo de grado. Madrid, Universidad Complutense; 2018 [citado 8 marzo 2022]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PALOMA%20OLIVARES%20SANCHEZ.pdf>.
18. Gupta R, Tripathi A, Gupta I, Sharma S. Viruses as Culprits of Periodontal Disease: A Hypothesis or a Possibility. Rama Univ J Dent Sci. 2015; 2 (3):12-2.
19. Contreras A, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. Oral Microbiol Immunol. 2000; 15(1): 15-18.
20. Slots J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. Periodontology 2000. 2015; 69(1): 28-45.
21. Contreras A, Slots J. Typing of herpes simplex virus from human periodontium. Oral Microbiol Immunol. 2001; 16(1): 63-64.
22. Saygun I, Kubar A, Özdemir A, Yapar M, Slots J. Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. J Periodont. 2004; 39(4): 207-212.
23. Ting M, Contreras A, Slots J. Herpesviruses in localized juvenile periodontitis. J Periodont. 2000; 35(1): 17-25.
24. Hanookai D, Nowzari H, Contreras A, Morrison J, Slots J. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in trisomy 21 periodontitis. J Periodont. 2000; 71(3):376-384.
25. Ivanovska M, Popovska M, Anastasovska V, Kocova M, Zendeli L, Dimova C, et al. Detection of Virus Herpes Simplex Type 1 in Patients with Chronic Periodontal Disease. J Med Sci. 2018; 6(9):1737-1741.

26. Escalona L, Veitía D, Correnti M. Detection of EBV, CMV and HSV-1 in subgingival samples of HIV positive and negative patients with chronic periodontitis. *J Oral Res* 2016; 5(4): 168-174.
27. Mattera A, Barrios P. Herpesvirus. *Bacteriología y virología médica* 2008; 30:535-566.
28. Echeverría A, Vignoletti F, Fabrizi S, Matesanz P. Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal. *Av periodoncia implantol oral*. 2007;19(2):101-13.
29. Gómez M. Introducción a la metodología de la investigación científica. Editorial Brujas; 2006.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.; The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3): 372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71
31. Alzahrani AA. Association between human herpes virus and aggressive periodontitis: A systematic review. *Saudi J Dent Res*. 2017;8(1-2):97-104.
32. Arduino PG, Cabras M, Lodi G, Petti S. Herpes simplex virus type 1 in subgingival plaque and periodontal diseases. Meta-analysis of observational studies. *J Periodontal Res*. 2022; 57(2): 256-268.
33. Li F, Zhu C, Deng F-Y, Wong M.C.M, Lu H-X, Feng X-P. Herpesviruses in etiopathogenesis of aggressive periodontitis: A meta-analysis based on case-control studies. *PloS one*. 2017; 12(10): e0186373.
34. Sarduy-Bermúdez L, Rodríguez-Labrada M. Factor genético en la etiopatogenia de las periodontitis. *Acta Médica del Centro*. 2015; 9(1): 70-76.
35. Ortiz Pérez S. Prevalencia de los herpes virus en pacientes con enfermedad periodontal crónica y enfermedad periodontal agresiva. *ODOVTOS Int. J. Dent. Sc*. 2016; 18 (3): 69-77.
36. Bastidas Legarda L, Beltrán E, Marín Gallón L, Castellanos J, Bohórquez S. Description of an in vivo oral mucosa HSV-1 infection model in mice. *Acta Odontol. Latinoam*. 2017; 30 (3): 109-112.
37. Ballyram R, Wood N, Khammissa R, Lemmer J, Feller L. Oral diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. *SADJ*. 2016; 71 (6): 253 - 259.
38. Imbronito A, Okuda O, Freitas N, Lotufo R, Nunes F. Detection of Herpesviruses and Periodontal Pathogens in Subgingival Plaque of Patients with Chronic Periodontitis, Generalized Aggressive Periodontitis, or Gingivitis. *J Periodontol*. 2008; 79 (12): 2313-2321.
39. Chen C, Feng P, Slots J. Herpesvirus-bacteria synergistic interaction in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2020; 82(1): 42-64.

40. Kazi MM, 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.
41. Contreras A, Zadeh H, Nowzari H, Slots J. Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14(4): 206–212.
42. Doncel Pérez C, Castillo Castillo A. Papel de los herpes virus en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura. *Rev haban cienc méd.* 2011; 10 (4): 458-464.
43. Shah R, Mehta DS. Prevalence of herpesviruses in gingivitis and chronic periodontitis: relationship to clinical parameters and effect of treatment. *J Indian Soc Periodontol.* 2016; 20(3):279-285.
44. Bilichodmath S, Mangalekar SB, Sharma DC, Prabhakar AK, Reddy SB, Kalburgi NB et al. Herpesviruses in chronic and aggressive periodontitis patients in an Indian population. *J Oral Sci.* 2009; 51(1):79-86.
45. Fu YW, Li XX, Gong Y Q, Xu HZ. Valacyclovir as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of advanced chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Shanghai J Stomatol* 2014; 23(1): 103–106.
46. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2007; 43: 294-315.
47. Preshaw PM. Host response modulation in periodontics. *Periodontol* 2000 2008; 48(1): 92-110.
48. Zuo Y, Whitbeck J, Haila G, Hakim A, Rothlauf P, Eisenberg R et al. Saliva enhances infection of gingival fibroblasts by herpes simplex virus 1. *Plos One.* 2019; 14(10): e0223299.
49. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F et al. Herpes virus, oral clinical signs and QoL: systematic review of recent data. *Viruses.* 2019; 11 (5): pii: E463.
50. Brenner N, Mentzer AJ, Butt J, Michel A, Prager K, Brozy J et al. Validation of multiplex serology detecting human herpesviruses. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0209379.