

Herpes simple tipo 1 en Periodoncia

Pablo E. Molano*

Palabras claves:

Herpesvirus, periodoncia

RESUMEN

El virus del herpes simple pertenece a la familia herpes virus y la subfamilia alfa herpesvirus. Ocasiona la enfermedad viral más común que afecta al hombre. Son virus cuyo genoma es DNA e infectan células hospederas quedando en un estado de latencia en el tejido nervioso y encontrándose además en las células epiteliales y fibroblastos. El virus del herpes simple tipo 1 afecta principalmente la mucosa oral y perioral, generando una infección primaria que se da por la exposición de mucosas contaminadas con la mucosa intacta, y una infección secundaria que es de tipo recurrente. Se revisan el patrón de fisiopatogenia, la implicación a nivel orofacial y periodontal y los métodos de tratamiento que se han utilizado para inhibir su acción, siendo estos tópicos algunos de los campos de la investigación en virología.

GENERALIDADES DE LOS HERPESVIRUS

El virus del herpes ocasiona probablemente una de las enfermedades virales de tipo infeccioso agudo más común que afecta al hombre, con excepción de la infección de las vías respiratorias. Los tejidos más afectados por éste, derivan del ectodermo y comprenden principalmente piel, membranas mucosas, ojos y sistema nervioso central.¹

Se encuentran en la naturaleza aproximadamente unos 100 géneros de herpesvirus de los cuales 6 se han aislado en humanos y son el Herpesvirus 1, Herpesvirus 2, el

Citomegalovirus humano, virus del Herpes Zoster, virus del Epstein Barr y el Herpesvirus 6.

Los herpesvirus alfa, tienen un espectro variable de huéspedes, muchos tienen un ciclo de duplicación relativamente corto, muchos son altamente citopáticos en las células cultivadas y con frecuencia determinan infecciones latentes en ganglios sensoriales. Su DNA tiene un peso molecular de 100×10^6 . Encontramos entre ellos los herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2 y el virus de la varicela zoster.

Los herpesvirus beta son menos citopáticos, tienen un espectro estrecho de huéspedes y un ciclo de duplicación relativamente largo y con frecuencia determinan infecciones latentes en glándulas salivales y en otros tejidos. Su DNA tiene un peso molecular de aproximadamente 150×10^6 . Encontramos en esta subfamilia al Citomegalovirus humano.

Los herpesvirus gamma tienen un espectro de huéspedes estrecho; una predilección por células linfoblastoideas a las cuales pueden transformar (o sea, que pueden causar tumores), y su DNA tiene un peso molecular de aproximadamente 100×10^6 . Encontramos dentro de esta subfamilia al virus del Epstein Barr.^{2,3,4}

PARTÍCULA DE HERPESVIRUS

La partícula de herpesvirus posee 4 elementos morfológicos distintos:

1. Un core electropaco que contiene un DNA lineal, de doble cadena, que puede circularizarse inmediatamente, una vez se libera de la cáspide dentro de las células

* Odontólogo. Ex-docente Escuela Odontología Estudiante de Postgrado Periodoncia. Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

infectadas. El DNA contiene alrededor de 120-130 pares de kilobases y su composición varía de 31 a 75 moles de G + C; es 30 veces más grande que el virus SV 40 y que el virus del poliomá y 4 veces más grande que el adenovirus.

El DNA extraído del herpes consiste en cuatro isómeros en los cuales la orientación de los componentes L y S está invertida entre sí.

2. Una cáspide icosaédrica que rodea al core de 100 nm de diámetro y alrededor de 162 capsómeros.

3. Material amorfo electodenso y asimétrico, denominado tegumento, que rodea la cáspide; que tiene una estructura fibrosa, y es característica única de los herpesvirus. Su cantidad varía enormemente de cepa a cepa, e incluso de partícula viral a partícula viral, poco se sabe de la composición proteica del tegumento.

4. Una envoltura de apariencia trilaminar, cuya superficie externa está tachonada con pequeñas espículas de alrededor de 8 glucoproteínas.

Las partículas de herpesvirus contienen muchas proteínas, no se sabe bien el número exacto, por la dificultad de purificar el herpesvirus, además muchas proteínas están presentes en poca cantidad.

Hay por lo menos seis proteínas en las nucleocáspides incluyendo el componente mayor, el hexon (peso molecular 155.000), y por lo menos 5 glucoproteínas se ubican en la superficie externa de la envoltura.

CICLO DE MULTIPLICACIÓN

No es clara la forma de multiplicación pero parece deberse a una fusión de la membrana viral con la membrana celular hospedera y la subsecuente liberación de nucleocáspides desnudas hacia el citoplasma. Una vez que el DNA se ha descubierto entra al núcleo donde comienza a duplicarse después de unas 4 horas. La velocidad máxima de duplicación ocurre entre 6-8 horas, pero el DNA continúa duplicándose con una velocidad que disminuye a las 36 horas. La replicación está mediada por una DNA polimerasa codificada por el virus, que es una proteína temprana y probablemente ocurre por un mecanismo de círculo rodante.

TRANSCRIPCIÓN DE LOS HERPESVIRUS

Se divide en dos periodos, uno temprano y uno tardío.

El estadio temprano se divide en dos: durante el primer estadio ocurre la ausencia de síntesis de novo de proteínas, aproximadamente un tercio del genoma viral es transcrito por la RNA polimerasa II dependiente del DNA de la célula

huésped, sólo un tercio de las secuencias llegan al citoplasma, en forma de moléculas de mRNA. Solamente 4 de las 10 ó 20 proteínas que pueden ser traducidas a partir de esta molécula de mRNA, han sido detectadas y mapeadas en el genoma de los herpesvirus. Se conocen a estas proteínas, como proteínas tempranas o inmediatas o alfa. Su tasa de formación, después de la infección, llega a un pico de 2 y 4 horas, luego declina.

El segundo estadio del período temprano ocurre sólo cuando se han sintetizado las proteínas alfas. Este estadio se llama beta o temprano verdadero. Durante este estadio, se transcribe aproximadamente el 40% del genoma viral, y los mRNA que son traducidos en el citoplasma, corresponden a aproximadamente una cuarta parte de la información codificada en el DNA del herpesvirus.

Se piensa que la transcripción es iniciada en nueve promotores, que son reconocidos por una nueva RNA polimerasa dependiente del DNA, quizá la RNA polimerasa II de la célula huésped, modificada por una proteína alfa.

Cuando ya se ha comenzado la replicación del DNA viral, el programa de transcripción cambia nuevamente. El período tardío del ciclo de multiplicación de los herpesvirus puede dividirse en dos estados: uno tardío o beta-gamma (se transcriben antes de la replicación del DNA y luego más fuertemente), o de goteo, y el estado tardío gamma.

Se están caracterizando las proteínas alfa, beta y gamma y actualmente se conocen 4 proteínas alfa, 10 beta y 6 gamma.

El herpesvirus tiene receptores Fc, cuya actividad se asocia con la glucoproteína E, que también parece estar presente en la envoltura de partículas de herpesvirus. Se piensa que la unión de inmunoglobulinas normales y de inmunoglobulinas de antivirales a los receptores Fc puede inferir un poco, con las reacciones inmunes citotóxicas, salvándose las células infectadas y, quizás, favoreciendo al establecimiento de la latencia^{3,4}

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Encontramos dentro de este género 2 tipos: los herpes simple tipo 1 y los herpes simple tipo 2.

El Virus del herpes simple tipo 1 (VSH-1) por lo regular afecta cara, labios, cavidad bucal y piel de la parte superior del cuerpo, ojo, faringe, nasofaringe y cerebro.

El virus del herpes simple tipo 2 (VSH-2) por lo regular afecta genitales y la piel de la parte inferior del cuerpo, éstos

son antigénicamente diferentes y afectan al hombre y gran variedad de animales, siendo el hombre el único huésped natural conocido.

La incidencia de infecciones por herpesvirus varía según el grupo de estudio, apreciándose mayor incidencia de grupos socioeconómicos bajos, así como una mayor incidencia del VHS-1 en los primeros años de vida y del VHS-2 en aquellos grupos con hábitos sexuales promiscuos. Un 30-90% de los adultos jóvenes son portadores de anticuerpos de uno o ambos tipos de herpes simple. El mecanismo de transmisión es a través de un contacto directo con secreciones infectadas. La infección se presenta en dos formas: primaria, si el paciente no ha sido infectado previamente con ninguno de los dos virus donde la sintomatología es mayor, y secundaria, en aquellos pacientes con incidencia de infección herpética previa, como se demuestra en la presencia de anticuerpos, sin embargo, estos dos subtipos son indistinguibles desde el punto de vista clínico.

Luego de la primoinfección el virus no se elimina del organismo, sino que migra a través de los nervios sensitivos hasta el ganglio correspondiente (ganglios trigeminales en el orofacial y sacros en el genital) donde permanece en estado de latencia, reactivándose en forma recurrente bajo estímulos diversos, muchas veces no determinados. En las recurrencias el virus migra en sentido inverso hasta llegar a piel o mucosas produciendo lesiones de menor severidad y duración².

VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1

MEDIDAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN OROFACIAL:

En niños, casi todas las primoinfecciones son causadas por el VHS-1 y en adolescentes y adultos un 30% por herpes simple tipo 2.

Aproximadamente un 90% de las infecciones causadas por VHS-1 y un 50% de las causadas por el VHS-2 pasan inadvertidas, debido a la ausencia o escasa presencia de signos y síntomas. La primoinfección se caracteriza por malestar general, fiebre, irritabilidad y lesiones vesiculares, sobre una base eritematosa, conjuntamente con placas blanquecinas y ulceraciones, que representan la gingivo estomatitis herpética. Su curso es usualmente benigno y autolimitado, de aproximadamente 8 a 10 días de duración. Igualmente puede ocasionar rinitis, queratoconjuntivitis, meningoencefalitis y herpes simple cutáneo generalizado. Las recurrencias, las cuales ocurren en un 10 a 20% de los individuos, se caracterizan por ser más leves y generalmente ocurren luego de estímulos diversos tales como estados febriles, trastornos metabólicos, exposición a rayos ultravioletas o menstruación.

Las lesiones son eritematovesiculares, usualmente en la cavidad oral, unión mucocutánea de los labios (originando lo que se conoce como herpes labial o febril), ojos y, en general, cualquier área de la piel por arriba de la cintura^{2,4,5}. La infección oral puede ser ocasionada por el VHS-1 y ocasionalmente por el VHS-2 y algunas infecciones genitales son debidas al virus del herpes simple tipo 1.⁴

TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Los períodos de incubación de infección del VHS-1 son de 7 días. La infección es contraída de lesiones o secreciones infectadas, como saliva. Desde un 0,75 a un 10% de los adultos, muestran periódicamente infección esparcida de VHS-1 en saliva o a nivel genital. Se ha encontrado que el VHS-1 puede sobrevivir por numerosas horas en fluidos o sobre superficies.^{1,4}

REACTIVACIÓN

Hay evidencia de que la prostaglandina E2, tiene un rol por deprimir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y aumentar producción de interleukina 2 que reactivan el virus. Los mutantes de herpesvirus deficientes en timidina kinasa, parece ser que son los menos probables de reactivarse.

GENÉTICA

Se han realizado muy pocos estudios de la asociación del VHS-1 con la tipificación de antígenos HLA, pero se ha encontrado que hay una alta frecuencia del HLA A1 y una frecuencia baja del HLA B35 en pacientes con enfermedad recurrente.⁴

Al investigar la frecuencia de antígenos HLA A-B y C en muestras de población siciliana, se encontró que el HLA B 35 fue significativamente de baja frecuencia en el grupo de pacientes que sirvieron como prueba. Consecuentemente, el alto riesgo relativo de desarrollar lesión herpética perioral, en un sujeto positivo para el HLA B 35 fue 20 veces más pequeña que en los sujetos que no llevan el B35.⁵

INMUNOLOGÍA

El epitelio intacto, constituye el medio de defensa del huésped hacia la infección por el VHS-1. El VHS-1 genera en el huésped una respuesta humoral y celular. Los anticuerpos median la neutralización viral y la citotoxicidad celular, mediada por anticuerpos. Estos y los mecanismos de inmunidad celular, son dirigidos hacia las glicoproteínas de la superficie viral. La respuesta hacia las proteínas estructurales y no estructurales IE, E y L, especialmente a la proteína IE, ICP4 e ICP0, son vistas tempranamente en la

infección, mientras los anticuerpos IgG a las proteínas internas de la cápside y un rango de proteínas estructurales (gB, gD, VP 19, VP 20 y VP 23) pero no a proteínas IE. Los anticuerpos tipo IgG hacia proteínas IE, aparecen más tarde y pueden ser usados en el diagnóstico diferencial. Los anticuerpos IgG de pacientes con infecciones recurrentes, son hacia proteínas no estructurales.

Los anticuerpos hacia glicoproteínas de herpesvirus, gB y gD especialmente, son involucrados en la inmunidad humoral. Un título incrementado de anticuerpos hacia gD, es asociado con reducción de recurrencias de herpes simple, mientras deficiencia de anticuerpos hacia VP 66, es asociado con incremento en la severidad de la enfermedad.

Las recurrencias son presumiblemente ocasionadas por inmunodepresión transitoria. Hay una reducida actividad celular citotóxica, alterada movilidad del neutrófilo, fluctuaciones en respuestas linfoproliferativas y niveles disminuidos de algunas linfoquinas, como son el factor de inhibición de migración de leucocito y el interferón inmune durante las recurrencias. El gamma interferón, ayuda a controlar la infección por herpes simple, y cerca de 30% de pacientes, quienes tienen herpes recurrente labial, son deficientes en interferón.

Múltiples poblaciones de inmunocitos, incluyendo varias subclases de células T, macrófagos, células NK, y células de citotoxicidad natural, están involucrados en la respuesta defensiva del huésped hacia VHS. El rol del neutrófilo no está claro.^{4,7}

ROL DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO I EN EL TEJIDO PERIODONTAL

Después de la infección primaria del huésped ocasionada por el virus continúa un periodo de espontánea donde el virus entra a un estado latente. Periódicamente, el virus que está latente, se reactiva generando en el huésped un periodo infectivo. La latencia, está caracterizada por la presencia de 2 productos de genes que son una proteína viral de la fase temprana inmediata (alfa) que es la VP 175, y una proteína transcrita posteriormente en el estado gamma. La persistencia de la infección ocurre en un 2.5% de la población asintomática sana, como se ha evidenciado por la presencia del virus, en las secreciones orales. El virus latente fue detectado en la raíz dorsal del ganglio trigeminal, y otras raíces sensoriales por medio de hibridación de DNA y cultivo. Los antígenos de herpesvirus, se han encontrado en el epitelio surcual de encía clínicamente sana. Los estudios, realizados en la presencia del herpesvirus en cavidad oral, tratan de demostrar la presencia del VHS-1 en encía, donde puede actuar como un reservorio. Estos antígenos virales, se detectaron tanto en

el citoplasma, como en el núcleo de células epiteliales, usando un antisuero dirigido hacia el antígeno viral aislado: glicoproteína de envoltura 59K o proteínas virales de envolturas extraídas. Anticuerpos específicos de herpes simple también fueron encontrados en el 84% de las muestras de fluido gingival examinadas. Las clases de anticuerpos encontradas, son del tipo IgG e IgA. Se pueden determinar, por tñido de inmunofluorescencia con anticuerpos hacia la extensión viral o antisuero contra polipéptido viral aislado. La presencia de anticuerpos hacia VHS-1 en este punto es importante para entender la patogénesis del virus. La presencia de antígenos virales y anticuepos, así como la sensibilidad del tejido del surco gingival a la infección con VHS-1 *in vitro*, realiza el gran potencial que tiene el epitelio del surco, como un sitio primario de replicación y de infección viral, y como un reservorio del virus latente, en adición al ganglio trigeminal. Se evidenció en el tejido gingival, por técnica de dot-blot hibridización, la secuencia de DNA viral.^{3,7}

Desde la localización (epitelio del surco gingival), el virus puede extenderse hacia el sistema nervioso central, a lo largo del nervio mandibular o maxilar, sobre el trigémino, iniciando encefalitis o queratitis, por la raíz olfatoria trigeminal. Otra ruta de extensión es la cavidad oral. Se ha encontrado que las hormonas están concentradas en los tejidos orales pudiendo ella aumentar el número de células epiteliales gingivales y activar el VHS-1. En estudios previos, se ha mostrado que los antígenos de herpes simple, son verdaderamente vistos por inmunofluorescencia presentes en el epitelio del surco de pacientes con encía clínicamente sana. Sin embargo, el punto exacto donde el virus es mantenido, no ha sido determinado. La presencia local del virus, puede ser reflejada por la producción de anticuerpos en el fluido gingival. El fluido gingival, contiene inmunoglobulinas, las cuales son de origen sérico o producidas localmente. Por lo tanto, se han detectado anticuerpos contra antígenos microbiales, esto también da una luz del rol que tiene el epitelio del surco como un reservorio de herpes simple.

Se ha evaluado la respuesta inmunológica del herpesvirus, en el fluido crevicular humano, básicamente la presencia de anticuerpos, comparando pacientes que sufren de lesión herpética ocasional, otros con lesión oral recurrente, otras con episodios infrecuentes de lesión oral y otros con historia clínica de no tener infección herpética, concluyendo que durante la fase aguda de la infección, no se evidencia IgG, 3 semanas más tarde, en el periodo de convalecencia se vio aumentada la concentración de IgA. Se ha evidenciado que en la fase aguda hay una mayor concentración de fluido crevicular. Se tomaron muestras de sangre en el paciente,

sin historia de lesión herpética, encontrando que no había anticuerpos hacia herpesvirus. El método para evidenciar los anticuerpos contra el virus, fue el tñido para inmunofluorescencia⁷. Se han encontrado los anticuerpos para herpesvirus, en fluido crevicular por técnicas de inmunofluorescencia en el 84% de las personas examinadas. Una mezcla de anticuerpos de IgG y IgA, se demuestra en el 52% de los especímenes, mientras sólo se encontró anticuerpos para IgG en el 47.7%. Se ha demostrado también, la neutralización de la infección del VHS-1, en células Vero por medio del fluido crevicular.⁸

Antígenos específicos de VHS-1 se han encontrado en las células epiteliales del surco gingival, en pacientes que reciben tratamiento odontológico, pero se genera la controversia de si la célula es capaz de sintetizar todos los productos virales necesarios para producir los viriones, pues al colocar antisuero hacia la envoltura viral, la nucleocápside y la glicoproteína viral 59K del virión CP-1, no se observó tñido nuclear en una de las células epiteliales y sólo el uso del anti ENV-1 y CP-1 resultó en total fluorescencia del citoplasma. De particular interés, se ha visto que la fluorescencia de las células, se observó en el estrato granuloso y espinoso y menos frecuentemente en el estrato córneo. El constante recambio de las células de epitelio surcular, dentro de la cavidad oral, hace que el virus esté presente en la saliva.⁹

Se ha realizado, *in vitro*, la sensibilidad del tejido oral al VHS-1. Se cultivan o extraen, células epitelial y fibroblástica, por medio de tratamiento mecánico y tripsinización del tejido, teniendo un tejido control positivo y uno negativo. Se usó la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Los fibroblastos, fueron sensitivos a la infección por VHS-1, demostrándose multiplicación viral, por cuerpos de inclusión nuclear y efecto citopático. Las células epiteliales fueron inicialmente desprovistas de antígenos del VHS-1, fueron luego infectadas por el VHS-1, como se demuestra por inmunofluorescencia y el daño posterior de las células por el herpes.¹⁰

La sensibilidad del fibroblasto gingival hacia el VHS-1 y su efecto citopático se ha determinado recientemente, donde se encontró que en las monocapas infectadas con VHS-1 había daño al examen microscópico entre las 12 y 48 horas, puesto que las células perdieron la típica forma elongada y fusiforme, para convertirse en redondeadas, con la aparición de racimos y las típicas alteraciones en la polaridad celular. Esto amplía el espectro de infección para este virus y genera otros posibles sitios extraneurales, para latencia o infección permanente, donde el fibroblasto gingival puede estar implicado en la fisiopatología de la infección,

porque al permitir la replicación viral, facilitarían el paso a tejidos más profundos del organismos.¹¹

TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR VHS-1

Hay un rango bastante amplio, de antivirales en la actualidad. Sin embargo, en general, los antivirales no son indicados y los pacientes, con lesiones orales inducidas por herpesvirus, son mantenidos con tratamiento de soporte; particularmente, el mantenimiento de entrada de fluidos, antipiréticos, analgésicos y antisépticos tópicos para prevenir la infección bacteriana. Los antivirales son indicados principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

ACICLOVIR

Es un portente derivado de guanosina acíclica, altamente activo hacia el VHS-1. Es inactivo, y se activa cuando fosforila intracelularmente y esto ocurre sólo cuando la timidina kinasa del herpes virus, está presente. La actividad fosforilativa del aciclovir, consiste en inhibir la DNA polimerasa, pero no tiene efecto sobre el metabolismo celular normal del huésped. Por lo tanto, es de baja toxicidad, los efectos adversos son raros y extremadamente menores, se pueden ocasionar náuseas, efectos gastrointestinales y otros menores. El aciclovir intravenoso puede producir una elevación en los niveles de urea y creatinina en sangre. Las formas farmacéuticas disponibles son tabletas, suspensión, infusión intravenosa y cremas.

PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

La reactivación viral genera esparcimiento del virus, dolor y duración de las lesiones virales, las cuales son grandemente reducidas con el aciclovir, administrado intravenosamente, a una dosis de adulto de 250 mg/m² cada 8 horas o tomada oralmente 400 mg 5 veces por día. Sin embargo, el tratamiento de lesiones establecidas en pacientes inmunocomprometidos, es menos satisfactoria que la profilaxis, la cual minimiza el riesgo de producción de lesión herpética. El uso oral profiláctico es de 200 mg 3 veces por día o aciclovir tópico.^{4, 12, 13}

Inicialmente, se vio que la resistencia al aciclovir por el VHS-1, era de menor importancia clínica, pero se ha evidenciado un incremento de resistencia al aciclovir, en pacientes inmunocomprometidos con leucemia, SIDA, y con trasplante de órganos y tejidos, aunque también se ha encontrado en pacientes no inmunocomprometidos, pero raramente representa un problema clínico mayor. La resistencia al aciclovir, se puede desarrollar, por alteración en la cantidad o función de la timidina kinasa viral o la DNA polimerasa. Muchos de los VHS-1 resistentes a aciclovir, son deficientes en timidina kinasa. Se ha asociado al mal manejo de la profilaxis de la infección por VHS-1, uso a

largo término de la darga antiviral, y una medicación del antiviral de dosis muy baja, lo que indica la necesidad de prudencia en el manejo de prescripción de antivirales.¹²

PACIENTES NO INMUNOCOMPROMETIDOS

Los pacientes de este tipo, con estomatitis primaria por VHS-1, generalmente inician el tratamiento, cuando la lesión está en un estado tardío y no es probable que el aciclovir tenga un especial valor. El aciclovir acorta la recurrencia del herpes labial. La terapia a corto término con 200 mg de aciclovir, tomado oralmente 4 veces por día, no sólo suprime las recurrencias, sino que además, no tiene efectos colaterales. Se ha encontrado que el aciclovir, es mucho más eficiente en inhibir el crecimiento *in vitro* del VHS-1, que la 5-iodo-2 desoxiuridina, pero el virus tiene una alta resistencia al aciclovir.¹³

OTRAS TERAPIAS

Hay numerosos agentes disponibles, pero de poco valor en el tratamiento. Dentro de estos encontramos el Intervir-A (IVA), que es un surfactante tópico, que tiene algún beneficio en la recurrencia de la infección herpética, pero sus resultados no son concluyentes en un período adecuado.⁴

El Phosphonoformate (foscarnet) es un inhibido de la DNA polimerasa viral, tiene una leve acción benéfica sobre el curso de la infección genital, tiene potencial nefrotoxicidad y se ha encontrado que el VHS-1 puede desarrollar resistencia grande a éste. Se ha encontrado un reporte de infección esofágica progresiva, causada por herpesvirus, resistente a aciclovir y foscarnet.¹²

Las terapias inmunomodulatorias pregonan el uso de interferón beta, el cual reduce la recurrencia, la severidad, los síntomas y la duración de las erupciones de herpes labial. El alfa interferón, se usa tópicamente, con un leve valor benéfico. Se ha observado recientemente que la cimetidina (una antagonista de receptores H2 de histamina) en infecciones por VHS-1 mucocutánea, tiene un gran efecto antiviral.⁴

Muchas investigaciones han mostrado que la clorhexidina, que es una molécula catiónica simétrica, es un agente antiplaca seguro y efectivo, es activo en una variedad de microorganismos como son la levadura, hongos, y organismos gram positivos y gram negativos, incluyendo anaerobios facultativos y aerobios. Además tiene una actividad antiviral, e indica un posible uso clínico, en la infección intraoral por herpesvirus. La clorhexidina inhibe *in vitro* moderada pero significativamente, la replicación y actividad citotóxica, en monocapas de células Vero, cuando se aplicó tópicamente, en una concentración de 0.2%, observándose que se reducía

moderadamente la infección de la piel de ratones, se ha demostrado su efecto antiviral *in vivo*.¹⁴

CONCLUSIONES

1. El virus del herpes simple 1 es un alfa herpesvirus que afecta las estructuras anatómicas mucosas orales y periorales.
2. Luego de la infección primaria se generan anticuerpos específicos para el herpesvirus los cuales decrecen al tiempo que el virus presenta recurrencia.
3. El virus del herpes simple tipo 1 no sólo queda en estado de latencia en el tejido nervioso, sino que se sugiere como sitio posible la célula epitelial.
4. Es discutida la asociación entre el virus del herpes simple tipo 1 con el HLA-B 35.
5. La terapia antiviral en pacientes no inmunocomprometidos es eficaz, siendo de amplio uso el aciclovir y últimamente la clorhexidina.
6. Se ha encontrado un aumento en la resistencia del virus del herpes simple en pacientes inmunocomprometidos al aciclovir y al foscarnet, constituyéndose esto en un problema terapéutico para este tipo de pacientes.

ABSTRACT

The object of this review work, is to show the reader the standard physiopatology of the herpes virus type one, the implication this one has in orofacial and periodontal level and treatment methodes that have been used to inhibit this action.

REFERENCIAS

1. W.G. SHAFER; B.M. LEVY. Tratado de patología bucal. 4 ed. nueva editorial Interamericana. S. A. de C.V. México, 1986.
2. FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M. Virology, second edition, edited by Raven press, ltd, New York, 1990.
3. JOKLIK, W. K.; WILLET, H. P.; MOS, B. A. Zinsser microbiología. 18 Ed. Editorial Médica Panamericana. 1989.
4. SCULLY, C. Orofacial herpes simplex virus infections: current concepts in the epidemiology, pathogenesis, and treatment, and disorders in which the virus may be implicated. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68:701 - 710, 1989.
5. AMIT, R.; MORAG, A.; RAVID, Z.; HOCHMAN, N.; EHRlich, J.; Z. ZAKAY-RONES. Detection of herpes simplex virus in gingival tissue. J. Periodontol. 63: 502 - 506, 1992.
6. GALLINA, G.; CUMBO, V.; MESINA, P. CAPRERA, V.; CARUSO, C. Lack of correlation between HLA-B35 resistance

- against herpes labialis and antibody titers to HSV-1 Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68: # 2; 167 - 170. 1989.
7. Z. ZAKAY-RONES; HOCHMAN, N.; RONES, Y. Immunological response to herpes simplex virus in human gingival fluid. J. Periodontol. 53 # 1. 42 - 45. 1982.
 8. HOCHMAN, N.; RONES, Y.; EHRLICH, J. LEVY, R.; Z. ZAKAY - RONES. Antibodies to herpes simplex virus in human gingival fluid. J. Periodontol. 52 # 6. 324 - 327. 1981.
 9. EHRLICH, J. COHEN, G. H; HOCHMAN, N. Specific herpes simplex virus antigen in human gingival. J. Periodontol. 54 # 9. 357 - 360. 1983.
 10. RONES, Y; HOCHMAN, N; EHRLICH, J; Z. ZAKAY-RONES. Sensivity of oral tissues to herpes simplex virus in vitro. J. Periodontol. 4 # 2. 91 - 94. 1983.
 11. CONTRERAS, A; PARRA, B. Sensibilidad de fibroblastos gingivales humanos a la infección por herpes simplex tipo 1 (in vitro). Revista Estomatología, 4 # 1, 37 - 40, 1994.
 12. EPSTEIN, J. B; SCULLY, C. Herpes simplex virus in immunocomprised patients: growing evidence of drug resistance. Oral Surg. Oral Med, Oral Pathol. 72: 47 - 50. 1991.
 13. KATZ, E, ROSENBLAT, O; PISANTY, S. Isolation and characterization of herpes simplex virus resistant to nucleoside analogs. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 72: 296 - 299. 1991
 14. PARK, J. B.; PARK, N-H. Effect of chlorhexidine on the in vitro and in vivo herpes simplex virus infection. Oral Surg. Oral Med. Oral Patholog. 67: 149 - 153. 1989.