



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**ASOCIACIÓN DE COVID-19 CON ENFERMEDAD
PERIODONTAL. ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: FLAVIO FERNANDO TROYA MORALES

DIRECTOR: DRA. JESSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

ASOCIACIÓN DE COVID-19 CON ENFERMEDAD PERIODONTAL.
ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA.

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: FLAVIO FERNANDO TROYA MORALES

DIRECTOR: DRA. JESSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Título en español: Asociación de covid-19 con enfermedad periodontal. Actualización de la literatura.

Título en inglés: Association of covid-19 with periodontal disease. Literature update

Resumen

Introducción: La enfermedad periodontal es una infección polimicrobiana y multifactorial que aparece ante la acción de agentes patógenos microbianos en la biopelícula oral, y se caracteriza por la inflamación y destrucción del tejido periodontal, la presencia de los periodonto patógenos desencadena ciertos procesos inflamatorios como liberación de citocinas inflamatorias, situación que se incrementa si además el paciente se encuentra infectado de SARS-CoV-2, debido a que las dos afecciones comparten un entramado mecanismo de liberación de citocinas inflamatorias. Por ello, el objetivo del presente estudio es estimar la asociación que tiene la periodontitis con el SARS-CoV-2. Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica donde se obtuvieron a través de una exhaustiva búsqueda, artículos con una antigüedad máxima de 5 años que aborda información acerca de la enfermedad periodontal y su relación con la COVID-19. Conclusión: Una vez revisada toda la literatura relacionada a la asociación de la COVID-19 y la enfermedad periodontal concluimos que existe una gran relación entre estas dos enfermedades. La asociación potencial de la periodontitis y el SARS-CoV-2 se da por la alteración en la expresión de receptores celulares que potencian la virulencia del virus y por bolsas periodontales que actúan como reservorios virales.

Palabras clave: Microbiota, Gingivitis, Periodontitis, Coronavirus, Citocinas.

Abstract

Introduction: Periodontal disease is a polymicrobial and multifactorial infection that occurs prior to the action of microbial pathogens in the oral biofilm and is characterized by inflammation and destruction of periodontal tissues. The presence of periodontal pathogens triggers certain inflammatory processes, such as the release of inflammatory cytokines, a situation that is exacerbated when the patient is also infected with SARS-CoV-2 because the two diseases share a common lattice mechanism for the release of inflammatory cytokines. Therefore, the aim of the present study is to assess the association between periodontitis and SARS-CoV-2. Materials and methods: A bibliographic review was performed, using an exhaustive search to find articles with a maximum age of 5 years that addressed information on periodontal disease

and its association with COVID -19. Conclusion: After reviewing all the literature managing the relationship between COVID -19 and periodontal disease, we concluded that there is a strong association between these two diseases. The potential link between periodontitis and SARS-CoV-2 is due to the altered expression of cellular receptors that increase the virulence of the virus and periodontal pockets that serve as virus reservoirs.

Keywords: microbiota, gingivitis, periodontitis, coronavirus, cytokines.

Introducción

La Enfermedad Periodontal (EP) es una infección polimicrobiana y multifactorial que aparece ante la acción de agentes patógenos microbianos en la biopelícula oral, y se caracteriza por la inflamación del tejido periodontal. Es una alteración local con afectación sistémica mediada por un fenómeno complejo inmunoinflamatorio crónico.^{1,2}

La pandemia de COVID-19 ha ocasionado distintas dificultades tanto de salud, económicas y sociales a nivel mundial. Este virus, SARS-CoV-2, genera una infección en el tracto respiratorio. Las afecciones graves generadas por la patología de COVID-19 están asociadas a personas que sufren de comorbilidades, entre las cuales están principalmente, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad y, además, influye la edad de la persona.^{3,4}

La enfermedad periodontal (EP) tiene una prevalencia más alta a partir de los 30 años con factores de riesgo tales como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad y embarazadas, una vez que los tejidos periodontales están destruidos, y tiene cierta incidencia en la propagación del coronavirus, cuyos estadios más graves son evidentes con la presencia de la EP.⁵

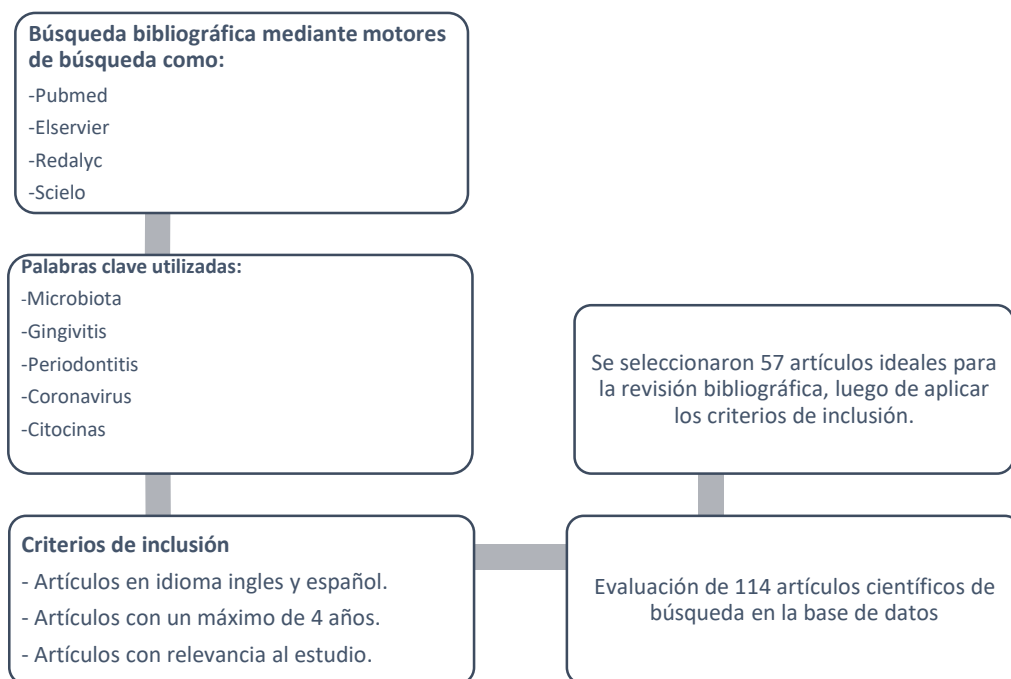
Los pacientes que son infectados con COVID-19 y que a su vez presentaban enfermedad periodontal, mostraron un mayor número de leucocitos, hallazgos respiratorios anormales y, además, niveles elevados de citocinas proinflamatorias en plasma. Las dos afecciones comparten un entramado mecanismo de liberación de citocinas inflamatorias. Por ello, el objetivo del presente estudio es estimar la asociación que tiene la periodontitis con el SARS-CoV-2, mediante una profunda revisión bibliográfica.^{6,7}

Objetivo: El objetivo es encontrar que tipo de asociación existe entre la enfermedad periodontal y el virus de la covid-19 y de qué manera puede afectar al cuerpo humano, ya que la relación entre enfermedades pulmonares y enfermedad periodontal esta biológicamente comprobada,

por lo tanto, la presencia del virus en pacientes que son portadores de enfermedad periodontal es más prolongada y puede ser un nicho potencial para el virus. De esta manera es de suma importancia conocer y comprender qué tipo de relación existe entre estas dos enfermedades y poder ayudar y brindar atención en las primeras etapas de la enfermedad.

Metodología

Los hallazgos más relevantes se obtuvieron a través de una profunda búsqueda bibliográfica mediante motores de búsqueda, donde se encontró los artículos con la información más importante y precisa del tema. La metodología se puede evidenciar en la figura 1.



ENFERMEDAD PERIODONTAL

La EP es una infección inflamatoria polimicrobiana, multifactorial crónica que involucra tanto al huésped como a factores ambientales, que no solo causa destrucción de los tejidos de soporte de los dientes, sino que tiene efectos sistémicos adversos como enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, etc., los cuales están también asociados con infecciones graves por COVID-19.⁸

Por lo general, los pacientes que sufren de gingivitis y periodontitis no perciben que han adquirido la enfermedad, especialmente en la fase temprana, debido a que los síntomas orales tienden a ser indoloros y subclínicos; por lo tanto, el diagnóstico temprano es de suma

importancia para controlar, así como también prevenir la EP. Es la sexta enfermedad humana más común y de mayor prevalencia a nivel mundial, teniendo en cuenta que es una de las principales razones de pérdida de dientes en adultos mayores, pues afecta entre el 10% y 50% de este grupo poblacional, por lo que representa una importante carga sanitaria, social y económica. La EP aumenta progresivamente con la edad, con un incremento mayor entre 30 y 40 años.⁹

La cavidad oral alberga la segunda microbiota más grande del cuerpo humano y puede incluir bacterias, hongos, virus y arqueas, generalmente más de 700 especies entre las que han detectado una diversidad de patógenos y algunas de las especies poseen una gran variedad de genes de resistencia a los antibióticos. La cavidad oral es un reservorio ecológico para patógenos sumamente potenciales tanto para la mucosa oral como para el organismo en general.

10

Hay que tener en cuenta que todo el tracto respiratorio cuenta con la presencia de microorganismo propios la mucosa, empezando por la cavidad oral hasta vías respiratorias bajas. Los principales patógenos asociados a la EP son: *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythia* y *Treponema denticola* (complejo rojo), en enfermedades locales y sistémicas los principales géneros bacterianos, presentes dentro de la cavidad bucal normal incluyen *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* y *Capnocytophaga*. Los géneros dominantes de pulmones sanos incluyen *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Prevotella* y *Capnocytophaga*, colonizando también la cavidad oral.⁸⁻¹¹

La EP afecta en mayor medida a los adultos mayores que se encuentran entre los principales grupos de riesgo, debido a que es común que presenten los siguientes factores: malos hábitos de higiene bucal, enfermedades crónicas, el uso de medicamentos, tabaquismo y falta de tratamiento odontológico oportuno, esto altera el microbiota gingival y permite el desarrollo de EP e incluso de infecciones respiratorias.¹¹

Mucha evidencia da un respaldo a estas asociaciones, centradas principalmente en las enfermedades sistémicas y sus complicaciones con la EP; sin embargo, se han hecho importantes avances, no solo en nuestra comprensión de la etiopatogenia de la periodontitis, o sobre la creciente evidencia de las asociaciones independientes entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas, incluidas las enfermedades metabólicas y la obesidad, la artritis

reumatoide, ciertos tipos de cáncer, enfermedades respiratorias y trastornos cognitivos, incluida la enfermedad de Alzheimer.¹²

El microbioma oral podría ser una fuerza que impulsa a los cambios del bacterioma al regular la inmunidad de la mucosa, lo que afecta directa e indirectamente la patogenicidad de la EP.¹³

¿Cómo se produce la Enfermedad Periodontal?

La enfermedad periodontal es una condición inflamatoria crónica producida por la alteración de la microbiota oral normal, en donde las estructuras blandas y duras que soportan los dientes son destruidas debido a la recidiva de infecciones bacterianas.⁹ Es así que las bacterias de la placa dental producen una reacción inflamatoria local; entonces, una red compleja de citocinas proinflamatorias generan un cúmulo de neutrófilos y otras células inflamatorias que destruyen el tejido periodontal ante la baja defensa inmunitaria del huésped contra las bacterias patógenas.^{14,15}

La EP tiene dos grandes etapas de evolución: gingivitis y periodontitis. La primera se caracteriza por edemas y enrojecimiento de las encías, mientras que la segunda ocurre en estadios avanzados de la enfermedad, la periodontitis se define por la pérdida del aparato de inserción del diente, en donde existe destrucción de las estructuras de soporte, hasta llegar a la pérdida del órgano dental.¹⁵ Esto genera la formación de bolsas periodontales, que son espacios ideales para las biopelículas bacterianas subgingivales que interactúan con la cavidad oral supragingival, con tejidos mucosos de la bolsa y el sistema circulatorio periférico.¹⁶

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus y causante de la pandemia de COVID-19, declarada como tal el 11 de marzo de 2020.¹⁷ La entrada principal de este virus es por la cavidad bucal, nariz u ojos, mediante gotas diminutas que conducen a un primer contacto, una posterior colonización de células y a síntomas variables. Los síntomas clínicos aparecen después de un periodo de incubación de aproximadamente cinco a quince días, van desde fiebre (98,6 %), fatiga (69,6 %), tos seca (59,4 %), mialgia (34,8 %) y dolor de garganta (17,4 %).¹⁸

Uno de los síntomas típicos de la COVID-19, la hipoxia pulmonar, favorecería el crecimiento de anaerobios facultativos provenientes principalmente del microbiota bucal. El SARS-CoV-2 se propaga de una manera mucho más rápida que otras infecciones respiratorias y esto puede estar relacionado con el tiempo de incubación a largo plazo, llevando al virus a sostener una

alta capacidad para contaminar a través de la tos y las gotitas esparcidas durante la interacción social. ¹⁹

La capacidad de propagación que tiene el coronavirus (SARS-CoV-2) es uno de los más grandes determinantes del estado de la pandemia de COVID-19. Hasta junio de 2020, los casos globales de COVID-19 superaron los 10 millones de personas. Se cree que ciertos tipos de pacientes, en especial los pacientes asintomáticos, sin ningún tipo de problema respiratorios, son los responsables de más del 80% de la transmisión. ^{20,21}

Factores de riesgo como el aumento de la mala higiene bucal y la infección viral están relacionados con la aparición de infecciones respiratorias. ²²

Además, pacientes que tienen enfermedades sistémicas tales como la diabetes mellitus, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, etc, que pueden llevar a un pronóstico desfavorable del COVID-19, están sumamente relacionados con la enfermedad periodontal, lo que hace posible una gran asociación entre la enfermedad periodontal y COVID-19. ²³

Los pacientes con estas enfermedades tienen una mayor tasa de agravamiento y por ende de mortalidad por COVID-19. Debido a que la aspiración de bacterias periodontógenas inducen a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, el principal receptor del SARS-CoV-2, y la producción de citocinas inflamatorias en el tracto respiratorio inferior, además, la mala higiene bucal puede provocar un agravamiento de la COVID-19. Por otro lado, el cuidado de la salud oral, incluido el tratamiento periodontal, previene la aparición de neumonía e influenza y la exacerbación de la EPOC. ²⁴

En pacientes hospitalizados la probabilidad reducida de recibir cuidado oral profesional debido al largo plazo de pacientes con COVID-19 puede aumentar el riesgo de agravamiento de infección en el tracto respiratorio inferior. ²⁵

Cabe indicar que entre el 10% y 15 % de las personas menores de 60 años sin factores de riesgo suelen estar en una fase moderada del virus y, además, puede ocurrir una respuesta hiperinflamatoria sistémica con una liberación exagerada de citocinas. ²⁶

El SARS-CoV-2 puede llegar a agravar la enfermedad pulmonar al interactuar con el pulmón o el microbiota oral, esto a través de mecanismos que implican cambios en las citocinas, las respuestas de las células T y los efectos de las condiciones del huésped, como el envejecimiento y los cambios en el microbioma oral debido a enfermedades sistémicas.

Existen factores de riesgo tales como la mala higiene oral, la tos, el aumento de la inhalación en condiciones normales o anormales y la ventilación mecánica proporcionan una gran vía para que los diferentes microorganismos orales ingresen al tracto respiratorio inferior y, por lo tanto, causen las enfermedades respiratorias.²⁷

Personas que padecen infecciones graves tienen un recuento de neutrófilos notablemente más alto y de linfocitos significativamente más bajo en contraste con pacientes con infecciones leves. Un recuento alto de neutrófilos es anormal para una infección viral, pero muy común para una infección bacteriana; por ende, en casos severos de COVID-19 la sobreinfección bacteriana podría ser común.^{3,28}

Los linfocitos suelen ser la principal línea de defensa contra las infecciones virales, un nivel bajo de los mismos puede indicar agotamiento funcional de las células o que una super infección bacteriana reemplaza a la infección viral original (en los casos más severos). Además, en las infecciones por COVID-19 el mecanismo de acción está representado por la capacidad del virus para unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2).^{9,29}

Se ha identificado a la ACE2 como el principal receptor del SARS-CoV-2, uniéndose a la proteína espiga (S) del virus, que infecta a nuestras células, pues se encuentra en gran medida en la cavidad oral, en donde existe altas concentraciones del virus en la saliva. Por otro lado, las enfermedades de las encías causan ulceración del epitelio gingival y debilitan la función protectora de la mucosa bucal, por lo que esta superficie aumenta el riesgo de invasión por SARS-CoV-2.^{30, 31,32}

RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SARS-CoV-2

La enfermedad periodontal se considera una pandemia por derecho propio, y la cantidad de casos notificados supera la de COVID-19. El proceso de la enfermedad, aunque no es fatal y es de naturaleza crónica, juega un papel de suma importancia, no solo en la determinación de la salud oral, sino también como un gran contribuyente a la fisiopatología de una serie de condiciones sistémicas, por ende, existe la suficiente evidencia en la literatura para poder justificar una asociación entre la presencia de EP con el desarrollo y curso de enfermedades respiratorias.³⁴

Estos vínculos van desde la aspiración directa de estos patógenos hacia los pulmones y hasta mecanismos más indirectos en los cuales los factores de virulencia y las enzimas liberadas por los periodonto patógenos pueden modificar las diferentes superficies mucosas para hacerlas

mucho más susceptibles a la colonización, y de esta manera destruir la película salival bacteriana para poder inhibir su eliminación posterior o modificar la epitelio respiratorio a través de citocinas con el fin de promover la infección.³⁵

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN que expresa una proteína espiga (proteína Spike o S), la cual media la adhesión e invasión de células huésped. La proteína S se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), este receptor se puede encontrar en varios sitios orales, como la lengua, las células epiteliales de los conductos de las glándulas salivales, el tejido periodontal, evidenciada también en los pulmones, riñones y miocardio. Es de esta forma como esta enzima es considerada como el principal receptor para la entrada del virus a las células diana Fig 2.^{36,37}

El receptor ACE2 también se expresa en los tejidos periodontales en fibroblastos, además, se evidencia que el aumento de los niveles de proteasa en la EP, principalmente en la periodontitis crónica podría aumentar de manera potencial el riesgo de un coronavirus mediado por la mucosa oral.³⁸

En las primeras etapas de la infección viral, la penetración del virus en la capa epitelial activa una respuesta inmunitaria. Cuando el virus logra ingresar a los tejidos infecta a macrófagos, células dendríticas y hasta neutrófilos, lo que conlleva a una mayor propagación viral. Es de esta forma que aumenta la permeabilidad vascular, existe mayor infiltración de células efectoras y, por lo tanto, intensifica a la liberación de citocinas proinflamatorias. Las quimiocinas que son una familia de citocinas de naturaleza quimiotáctica y provocan el reclutamiento de células de inflamación.^{25,39,40}

La periodontitis y la mala higiene bucal perturban las relaciones simbióticas entre microbios, promueven la liberación de citocinas proinflamatorias, el virus se replica y, afecta a diferentes áreas de la cavidad oral, de esta forma se mezcla con la saliva y es capaz de migrar a otras partes del cuerpo.⁴¹

Las más probables fuentes de infección podrían ser las células epiteliales gingivales expuestas en la cavidad oral y la migración del virus a través del torrente sanguíneo. Se ha planteado una gran hipótesis acerca de que la bolsa periodontal podría ser un nicho potencial para el nuevo coronavirus, debido a que tiene un entorno favorable para la replicación y para migrar sistémicamente utilizando el complejo periodontal capilar.^{42,43}

Los principales nichos o albergues del virus donde se facilitan su replicación son el fluido crevicular gingival (GCF) y las bolsas periodontales. El GCF, que es un exudado inflamatorio generado en los tejidos periodontales y liberado para “lavar” el espacio subgingival, contiene varios tipos de componentes bioquímicos derivados de leucocitos, células estructurales del periodonto, anticuerpos, citocinas, enzimas y productos de degradación tisular.²⁴ En vista de que tiene una composición rica en células epiteliales, inmunitarias, anticuerpos, metabolitos microbianos, biomarcadores, etc.; por ende, tiene la capacidad de albergar el SARS-CoV-2, el GCF podría servir también para el diagnóstico del virus causante de COVID-19.^{44,45}

Las bolsas periodontales favorecen a la replicación de virus patógenos, por ejemplo, se han detectado varios tipos de genomas virales del herpes simple (HSV), Epstein-Barr (EBV) y Citomegalovirus humano (HCMV) en los tejidos gingivales, placa subgingival y líquido crevicular gingival (GCV); en el caso del SARS-CoV-2, este ingresa a la circulación sistémica desde las bolsas periodontales, a través de GCF, y luego se mezcla con la saliva; aunque también puede ingresar mediante los capilares periodontales y luego al torrente sanguíneo sistémico, infectando de esta manera a células inmunitarias.^{2,46}

La periodontitis y su fisiopatología está basada en una respuesta inflamatoria de citocinas. Se ha informado que la reciente pandemia de la COVID-19 tiene varios resultados adversos relacionados una tormenta de citocinas, por lo que muchos de sus componentes son comunes con el perfil de expresión de citocinas de la periodontitis.⁴⁷

El aumento de la producción de citocinas proinflamatorias es la causa principal de los eventos adversos relacionados con COVID-19, debido a que promueve y de esta manera facilita la replicación viral, dando como resultado que el virus no se elimine del cuerpo afectando a las células inmunitarias.⁴⁸

El aumento de la producción de citocinas mejora los niveles sistémicos de C-reactivo proteína (PCR), haptoglobina, fibrinógeno, amiloide sérico A y α 1-antitripsina, pero su producción excesiva puede inducir una proliferación de monocitos/macrófagos y una apoptosis excesiva de linfocitos, lo que lleva a inmunodeficiencia.⁴⁹

Por lo que la EP en sus diferentes grados conlleva a una hiperreactividad del huésped y da como resultado la incrementación de la liberación de citocinas inflamatorias. Esto puede ocurrir de manera directa, mediante la aspiración de los patógenos a los pulmones, o de manera indirecta, por factores de virulencia y enzimas liberadas por los periodonto patógenos.⁵⁰

La interleucina (IL); interferón (IFN); factor de necrosis tumoral (TFN); tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPP) y el fibrinógeno, se ven afectados cuando el virus del SARS-CoV-2 se encuentra sistémicamente.⁵¹

Los niveles elevados de citocinas en pacientes con periodontitis podrían exacerbar los efectos inflamatorios de la infección por SARS-CoV-2. Se han propuesto una serie de mecanismos fisiopatológicos para explicar este comportamiento. Uno de los cuales, que es de suma importancia es que sus síntomas parecen estar relacionados con una tormenta de citocinas que se manifiesta como niveles séricos elevados de IL-1 beta, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL- 8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-gamma, TNF alfa, MIP1A, MIP1B, MCP1 e IP10.

Los diferentes pacientes que presentan una forma exagerada de síntomas que requieren ingreso en la a hospitales y a UCI muestran niveles aún mayores de IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 y TNF alfa. También se han observado respuestas elevadas de la vía Th17 en pacientes con SARS-CoV y MERS-CoV.^{52,53}

Se ha demostrado que un aumento de células productoras de IL-17 en el tejido gingival de pacientes que padecen de EP, tanto gingivitis como periodontitis en comparación con pacientes sanos, además, también se han encontrado niveles elevados de IL-17 en la saliva de pacientes que padecen enfermedad periodontal. Esto da un mayor aporte al hecho de que los niveles altos de citocinas que son detectados en el tejido gingival localmente inflamado reflejan los niveles de citocinas en la circulación sistémica.^{54,55}

Todos estos factores juntos aumentan la liberación de citocinas y llegan a alterar el epitelio respiratorio y haciendo que el virus no sea eliminado del cuerpo, lo que predispone a la inflamación, infección y complicaciones respiratorias.^{56,57}

Conclusiones

Una vez investigada toda la literatura relacionada a la asociación de la COVID- 19 y la enfermedad periodontal concluimos que existe una gran relación entre estas dos enfermedades. Por un lado, las personas con comorbilidades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales, etc. tiene un riesgo aumentado a sufrir una enfermedad por coronavirus mucho más agresiva y es el mismo caso que la enfermedad periodontal.

La asociación potencial de la periodontitis y el SARS-CoV-2 se da por la alteración en la expresión de receptores celulares que potencian la virulencia del virus y por bolsas periodontales que actúan como reservorios virales.

En las EP las bacterias pueden aumentar la colonización oral por SARS-CoV-2 y, en consecuencia, la cavidad oral actúa como reservorio para el virus: las bolsas periodontales y la placa dental pueden albergar patógenos. Es así que la hemorragia gingival y la acumulación de placa dental son más frecuentes en pacientes con COVID-19, por lo que la prevalencia, gravedad de la EP y la mala higiene oral contribuyen a empeorar el estado de la persona contagiada con el virus, haciendo que la estadía del mismo sea mucho más duradera.

El aumento de la producción de citocinas proinflamatorias es la causa principal de los eventos adversos relacionados con la COVID-19. El aumento de citocinas pro inflamatorias por enfermedad periodontal en una persona que tiene COVID-19 hace que el virus tenga una mayor actuación dentro de nuestro cuerpo infectando a todas las células y llevándolo a un estado de deficiencia por el acúmulo de citocinas proinflamatorias.

Debido a que el microbioma oral está estrechamente asociado con las diferentes coinfecciones por SARS-CoV-2 en los pulmones, se necesitan medidas sumamente eficaces de atención de la salud bucal para reducir todo tipo de infecciones, especialmente en pacientes graves con COVID-19.

Esperamos que esta revisión llame la atención de las comunidades científicas y clínicas sobre el papel de la enfermedad periodontal y su fuerte asociación con la COVID-19.

Resultados y discusión

Se relacionaron 10 publicaciones principales que permitieron identificar el tipo de asociación entre enfermedad periodontal y la Covid-19 que según los autores indican una asociación principal con aumento de citocinas inflamatorias y la presencia de bolsas periodontales como principal albergue del virus SARS-CoV-2 que se describen en la tabla 1.

Discusión

La fuerte asociación entre el COVID-19 y la enfermedad periodontal se da través del uso de bolsas periodontales como entrada viral para luego obtener una conexión de citocinas proinflamatorias que hacen que el virus del SARS-CoV-2 tenga una mayor estadía dentro del cuerpo humano infectando todo tipo de células y aspirando todo tipo de periodonto patógenos, lo que conllevan al aumento de enfermedades respiratorias. La información ayuda a la formación de una base para recomendar que el mantenimiento de la higiene bucal en la era del COVID-19 es de suma importancia y para señalar a aquellos pacientes con periodontitis que tienen un riesgo mayor de exhibir resultados adversos relacionados con el COVID-19.

Xu et al ⁴¹ menciona que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el principal receptor de la célula huésped del COVID-19 y tiene un papel de suma importancia en la entrada del virus para causar la infección final, argumento que coincide con Wang et al ³⁵ y Anand et al ⁵⁵ concuerdan que la ACE2, es el receptor potencial del SARS-CoV-2, e interviene en la infección por el virus al unirse a la proteína espiga S y además que los genes de entrada y procesamiento del SARS-CoV-2 se expresan en fibroblastos gingivales humanos, además, el tejido periodontal podría estar potencialmente infectado por el SARS-CoV-2.

Sena et al ⁴⁵ indican que la periodontitis está significativamente asociada con COVID-19, debido a que comparten una asociación con las condiciones sistémicas. Se ha demostrado que la COVID-19 es más grave entre pacientes con comorbilidades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales. Ruan et al ¹⁶ también señala que la periodontitis comparte factores de riesgo comunes con la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas que como se sabe influyen en la gravedad de la COVID-19.

Marouf et al ³⁸ menciona que la asociación de la edad, el sexo, el tabaquismo, y comorbilidades, tienen gran repercusión si existe presencia de la periodontitis en el curso de la infección por COVID-19, con asociaciones significativas de complicaciones por COVID-19, como muerte, aumento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la necesidad de ventilación asistida, de esta manera confirman aún más la asociación entre periodontitis y una progresión no favorable de la COVID-19.

Según Badran et al ⁵ en la cavidad oral en pacientes con EP, especialmente las bolsas periodontales, podrían actuar como un reservorio viral. Así mismo Botros et al ⁴⁴ coincide en que el albergue principal del SARS-CoV-2 son las bolsas periodontales y que probablemente un medio de transporte viral potencial es el fluido crevicular gingival.

Sukumar et al ⁵⁰ indica que el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias es la causa principal de los diferentes eventos adversos relacionados con la COVID-19. La EP podría aumentar aún más la liberación de citocinas a través de la expresión de múltiples receptores virales, la microflora alterada, sobreinfección bacteriana y la aspiración de patógenos periodontales.

Takahashi et al ⁵² menciona varios mecanismos que pueden explicar las asociaciones entre la periodontitis y la gravedad de COVID-19. Siendo como tal la más importante la aspiración de bacterias periodontopáticas y citocinas inflamatorias en el tracto respiratorio inferior. Además, se sugirió que las bacterias periodontopáticas aumentan la virulencia del SARS-CoV-2

Sahni et al ⁵³ sugirieron que la periodontitis severa podría exacerbar la tormenta de citocinas en COVID-19 existiendo un mayor riesgo de infección. Por otro lado, Larvin et al ⁹ menciona que no existen pruebas suficientes para vincular la enfermedad periodontal con un mayor riesgo de infección por COVID-19. Sin embargo, entre los participantes positivos de COVID-19, hubo una mortalidad significativamente mayor para quienes tenían enfermedad periodontal.

Referencias bibliográficas

1. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systematic health. *Periodontology 2000*. [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022] 65(6):185-192. Disponible en: doi: 10.1016.
2. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022];83(1):26-39. Disponible en: doi: 10.1111/prd.12297.
3. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, Guevara SLR, Echeverría LE, Glisic M, Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. [Internet]. 2021 [citado el 20 de octubre de 2022];190(1):161-175. Disponible en: doi: 10.1093/aje/kwaa191.
4. Räisänen IT, Umezudike KA, Pärnänen P, Heikkilä P, Tervahartiala T, Nwhator SO, et al. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Med. Hypotheses*. [Internet] 2020 [consultado el 1 de mayo de 2022];144. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110276>
5. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A

- potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med. Hypotheses*. [Internet] 2020 [consultado el 2 de mayo de 2022];143. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
6. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China, *J. Med. Virol.* 92 (4) [Internet] 2020 [consultado el 30 de junio de 2022] 441–447, Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>.
 7. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 [Internet] 2020 [consultado el 1 de julio de 2022] 497–506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 8. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *Br. Dent. J.* [Internet] 2020 [consultado el 2 de mayo de 2022]; 228(12):971–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1747-8>
 9. Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front. Med.* [Internet] 2020 [consultado el 2 de mayo de 2022]; 7:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980>
 10. Hayata M, Watanabe N, Tamura M. The periodontopathic bacterium *Fusobacterium nucleatum* induced proinflammatory cytokine production by human respiratory epithelial cell lines and in the lower respiratory organs in mice. *Cell Physiol Biochem.* [Internet]. 2019 [consultado el 5 de mayo de 2022];53:49-6. Disponible en: <https://doi.org/10.33594/000000120>
 11. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol* [Internet]. 2018 [citado el 7 de mayo de 2022];89(1):S46–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0576>
 12. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2019 [citado el 7 de mayo de 2022];63(1):69–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.005>
 13. Imber JC, Kasaj A. Treatment of Gingival Recession: When and How? *Int Dent J*

- [Internet]. 2021 [citado el 7 de mayo de 2022];71(3):178–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/idj.12617>
14. Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med. Hypotheses*. [Internet] 2020 [consultado el 4 de mayo de 2022];144. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>
 15. Genco R J, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, [Internet]. 2020 [consultado el 01 de octubre de 2022]. 83(1), 7–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12344>.
 16. Ruan Q, Yang, K, Wang W, Jiang L, Song J. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. *Medicina de Cuidados Intensivos*. [Internet] 2020. [consultado el 4 de octubre de 2022] 46 (5), 846 – 848 . Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 17. Curtis M, Diaz P, VanDyke T. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000* . [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022] 83(1), 14–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12296>.
 18. Kara C, Çelen K, Dede FÖ, Gökmenoğlu C, Kara NB. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Exp. Biol. Med.* [Internet] 2020 [consultado el 2 de mayo de 2022]; 245(16):1425-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370220953771>
 19. Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Tervahartiala T, Sorsa T, Sakellari D. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur. J. Dent.* [Internet]. 2022 [consultado el 4 de mayo de 2022]; (1). Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740223>
 20. Aquino-Martinez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J. Clin.* [Internet]. 2021 [consultado el 5 de mayo de 2022];10(2): 279. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10020279>
 21. Rodean IP, Biriş CI, Halațiu VB, Modiga A, Lazăr L, Benedek I, et al. Is There a Link

- between COVID-19 Infection, Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction? Life [Internet]. 2021 [consultado el 5 de mayo de 2022];11(10): 1050. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life11101050>
22. Daly J, Black EAM. The impact of COVID-19 on population oral health. Community Dent. Health. [Internet] 2020 [consultado el 5 de mayo de 2022]; 37(4): 236-8. Disponible en: https://doi.org/10.1922/CDH_Dec20editorialDalyBlack03
 23. Kadkhodazadeh M, Amid R, Moscowchi A. Does COVID-19 Affect Periodontal and Peri-Implant Diseases? J Long Term Eff Med Implants [Internet]. 2020 [citado el 3 de mayo de 2022];30(1):1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1615/JLONGTERMEFFMEDIMPLANTS.2020034882>
 24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA 323. [Internet]. 2020 [consultado el 5 de mayo de 2022] 1239-1242. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 25. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK, Singla V, Goyal K, Sahni V, et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. J. Dent. Res. [Internet] 2021 [consultado el 5 de mayo de 2022]; 100(2):187-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034520970536>
 26. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Global Health. [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022];16:57. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>
 27. Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? Front. Pharmacol. [Internet] 2022 [consultado el 5 de mayo de 2022]; 12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.789681>
 28. Lupia T, Scabini S, Mornese S, Di Perri, De Rosa F, Corcione S 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge J Glob Antimicrob Resist, [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022]pp. 22-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021>

29. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Heal* [Internet]. el 21 de enero de 2022 [citado el 6 de mayo de 2022];0:104. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/FROH.2021.801815>

30. Fernandes B, Dolhnikoff M, Maia GVA. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol.* [Internet]. 2020 [consultado el 14 de octubre de 2022] ;13:1848135. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>

31. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.* [Internet] 2020 [consultado el 5 de mayo de 2022]; 71(15):841-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>

32. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao, L, Li Y, Sun,J. . Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Frontiers in Microbiology,* . [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022]. 11, 1840. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840>.

33. Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Castro-Trindade S, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Godoy-Figueiredo ACM, et al. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral. Dis.* [Internet] 2020 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 26(2):439-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.13228>

34. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* [Internet] 2020 [consultado el 6 de mayo de 2022];53:25-32

35. Wang K, Chen W, Zhang Z. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Sig Transduct Target Ther* 5, 283 [Internet] 2020 [consultado el 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>

36. Subbarao K, Nattuthurai G, Sundararajan S, Sujith I, Joseph J, Syedshah Y. Gingival crevicular fluid: an overview. *J Pharm Bioallied Sci.* [Internet]. 2019 [consultado el 22 de mayo de 2022], pp. S135-S139. Disponible en: https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_56_19

37. Pfützner A, Lazzara M, Jantz J. Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?—A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *J Diabetes. Sci. Technol.* [Internet] 2020 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 14(4):769-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1932296820930287>
38. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J. Clin Periodontol.* [Internet] 2021 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 48(4): 483-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
39. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* [Internet]. 2020 [consultado el 25 de mayo de 2022], pp. 185-192. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
40. Paolantoni G, Rullo R, Andolfi E, Galano C, Sammartino G, Marenzi G. The effect of the COVID-19 outbreak on the periodontal status of patients with periodontitis in supportive therapy: a retrospective study. *Quintessence. Int.* [Internet]. 2022 [citado el 6 de mayo de 2022]; 53(3):210-6. Disponible en: <https://doi.org/10.3290/j.qi.b2407789>
41. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* [Internet]. 2020 [consultado el 5 de mayo de 2022]. 12, 8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
42. Donos N. The periodontal pocket. *Periodontol 2000* [Internet]. 2018 [citado el 7 de mayo de 2022];76(1):7–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12203>
43. Del Valle DM , Kim-Schulze S , Huang HH. Una firma de citocinas inflamatorias predice la gravedad y la supervivencia de COVID-19 . *Nat Med.* [Internet]. 2020 [citado el 6 de octubre de 2022]; **26** : 1636 - 1643. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
44. Botros N, Iyer P, Ojcius. ¿Existe una asociación entre la salud oral y la gravedad de las complicaciones de COVID-19? *Revista biomédica.* [Internet]. 2020 [citado el 19 de octubre de 2022] **43** (4), 325 – 327. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.016> .
45. Sena K, Furue K, Setoguchi F, Noguchi K. Altered expression of SARS-CoV-2 entry

- and processing genes by *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide, inflammatory cytokines and prostaglandin E2 in human gingival fibroblasts. *Arch. Oral Biol.* [Internet] 2021 [consultado el 7 de mayo de 2022];129 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105201>
46. Casillas-Santana AM, Arreguín-Cano JA, Dib-Kanán A, Dipp-Velázquez FA, Sosa-Munguía PDC, Martínez-Castañón GA, et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Med.* [Internet] 2021 [consultado el 8 de mayo de 2022]; 57(5):493. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina57050493>
 47. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson, J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* . [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022]. 395(10229), 1033–1034. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).
 48. Gupta S, Mohindra R, Singla M, Khera S, Sahni V, Kanta P, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin. Oral. Investig.* [Internet] 2022 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 26:1361-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04111-3>
 49. Kheur S, Kheur M, Gupta A, Raj A. Is the gingival sulcus a potential niche for SARS-Corona virus-2? *Medical Hypotheses.* . [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo de 2022]. 143, 109892. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109892>.
 50. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J. Int. Med. Res.* [Internet] 2021 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 49(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03000605211002695>
 51. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000* [Internet]. 2020 [citado el 7 de mayo de 2022];83(1):14–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
 52. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi, Iinuma T, Imai, K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Revista de ciencia oral.* [Internet]. 2020 [citado el 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.2334/josnusd.20-0388> .

53. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection, Medical Hypotheses. [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022] Volume 144,2020,109908,ISSN 0306-9877. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109908>.
54. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. V Dermatol. Ther. [Internet] 2021 [consultado el 6 de mayo de 2022]; 34(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dth.14578>
55. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, Kumar SR, Vijayalaxmi S, Anil S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). J. Periodontol. [Internet]. 2022 [consultado el 8 de mayo de 2022]; 93(4):584–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0272>
56. Hussin A. Rothan and Siddappa N. Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity, [Internet]. 2022 [consultado el 30 de junio de 2022] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
57. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 Periodontal disease . Hipótesis Médicas . [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022]144 , 109968 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109968> .

Tablas y figuras

Tabla 1.- Tipo de asociación entre enfermedad periodontal y Covid-19.

Título del artículo	Autor. Año	Tipo de asociación entre EP y Covid-19
Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study	Marouf N. 2021	Asociación de enfermedad periodontal con complicaciones de Covid-19 mediante niveles en sangre de glóbulos blancos y proteína C reactiva más altos
An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival	Del Valle D. 2020	Asociación mediante aumento de citocinas y aumento de IL-6, IL- 8 y TNF alfa.
Altered expression of SARS-CoV-2 entry and processing genes by Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide, inflammatory cytokines and prostaglandin E2 in human gingival fibroblasts	Sena K. 2021	Asociación por aumento en TNF alfa y de citocinas por presencia de fibroblastos gingivales.
The clinical association between Periodontitis and COVID-19	Gupta S. 2022	Asociación con adultos mayores y presencia de periodontitis y con mayor probabilidad de presentar neumonía.
Is the gingival sulcus a potential niche for SARS-Corona virus-2? Medical Hypotheses	Kheur S. 2020	Asociación entre personas que padecen de enfermedad periodontal con presencia de bolsas periodontales, albergando diferentes microorganismos patógenos incluyendo el SARS-CoV-2
Nexus between COVID-19 and periodontal disease	Sukumar K. 2021	Asociación mediante el aumento de citocinas proinflamatorias con respecto a eventos relacionados con el COVID-19, ya que la enfermedad periodontal aumenta aún más la liberación de citocinas mediante una microflora alterada.
	Takahashi Y. 2020	Asociación por aspiración de bacterias periodontopáticas que indican que la ACE2 quien es el receptor principal del

<p>Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19</p>		<p>virus de SARS-CoV-2 y la alta producción de citocinas influida por la enfermedad periodontal presente.</p>
<p>COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection</p>	<p>Sahni V. 2020</p>	<p>Asociación por presencia de enfermedad periodontal principalmente periodontitis con una respuesta alta de citocinas principalmente quimiocinas y alteración en IL-7, IL-8, TNF alfa, causando una respuesta inflamatoria con la presencia del virus del SARS-CoV-2, causando edema pulmonar y daño tisular por las infecciones pulmonares.</p>
<p>A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19)</p>	<p>Anand PS. 2022</p>	<p>Asociación significativa principalmente de la periodontitis y el COVID-19, por el sangrado gingival aumentado y la acumulación de placa bacteriana más frecuente en paciente portadores del virus SARS-CoV-2</p>
<p>The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease</p>	<p>Gupta S. 2020</p>	<p>Asociación por muerte celular de neutrófilos directa o por la activación de mecanismos autoinmunes, presente en la enfermedad periodontal y en la COVID-19.</p>

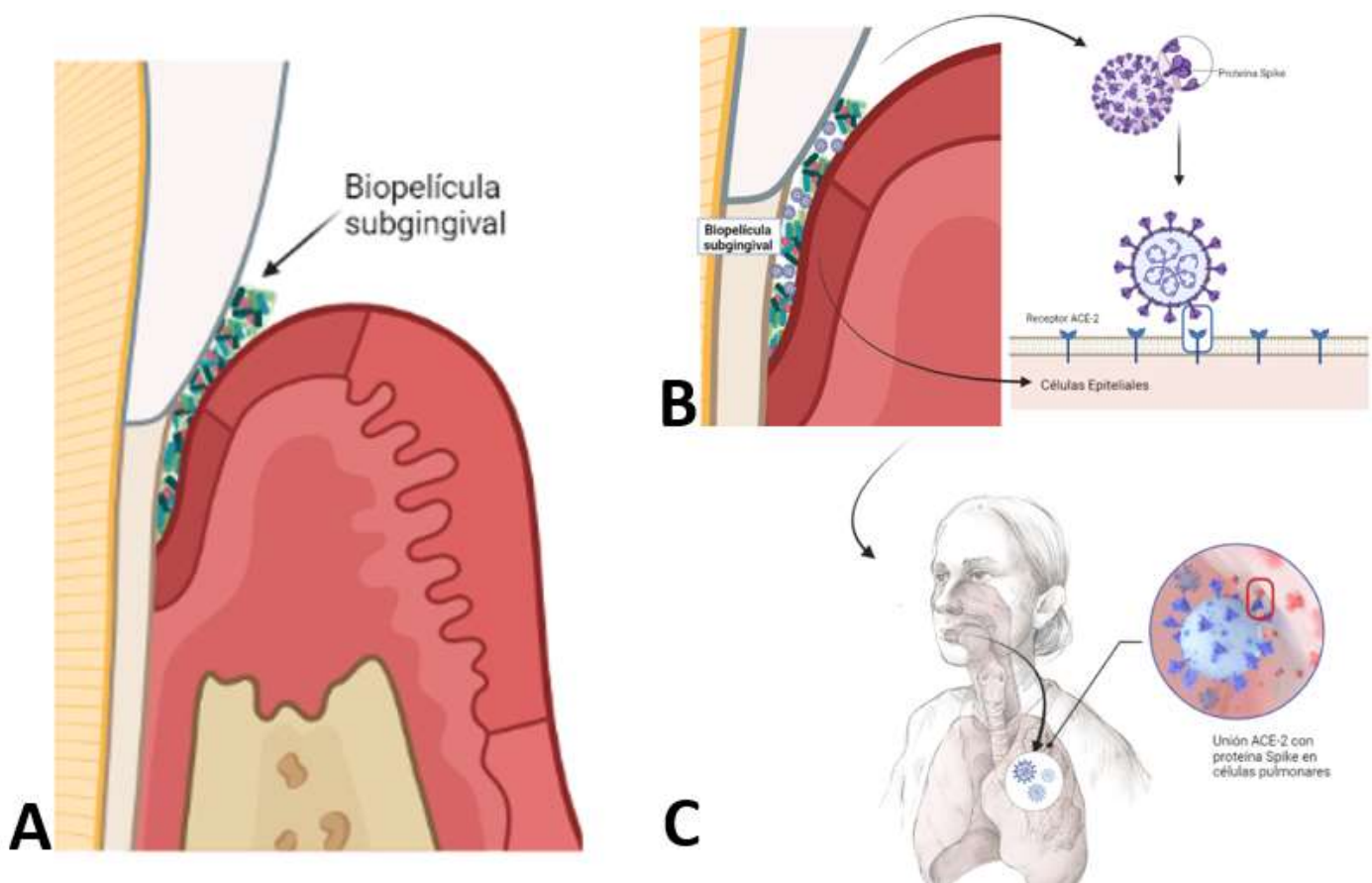
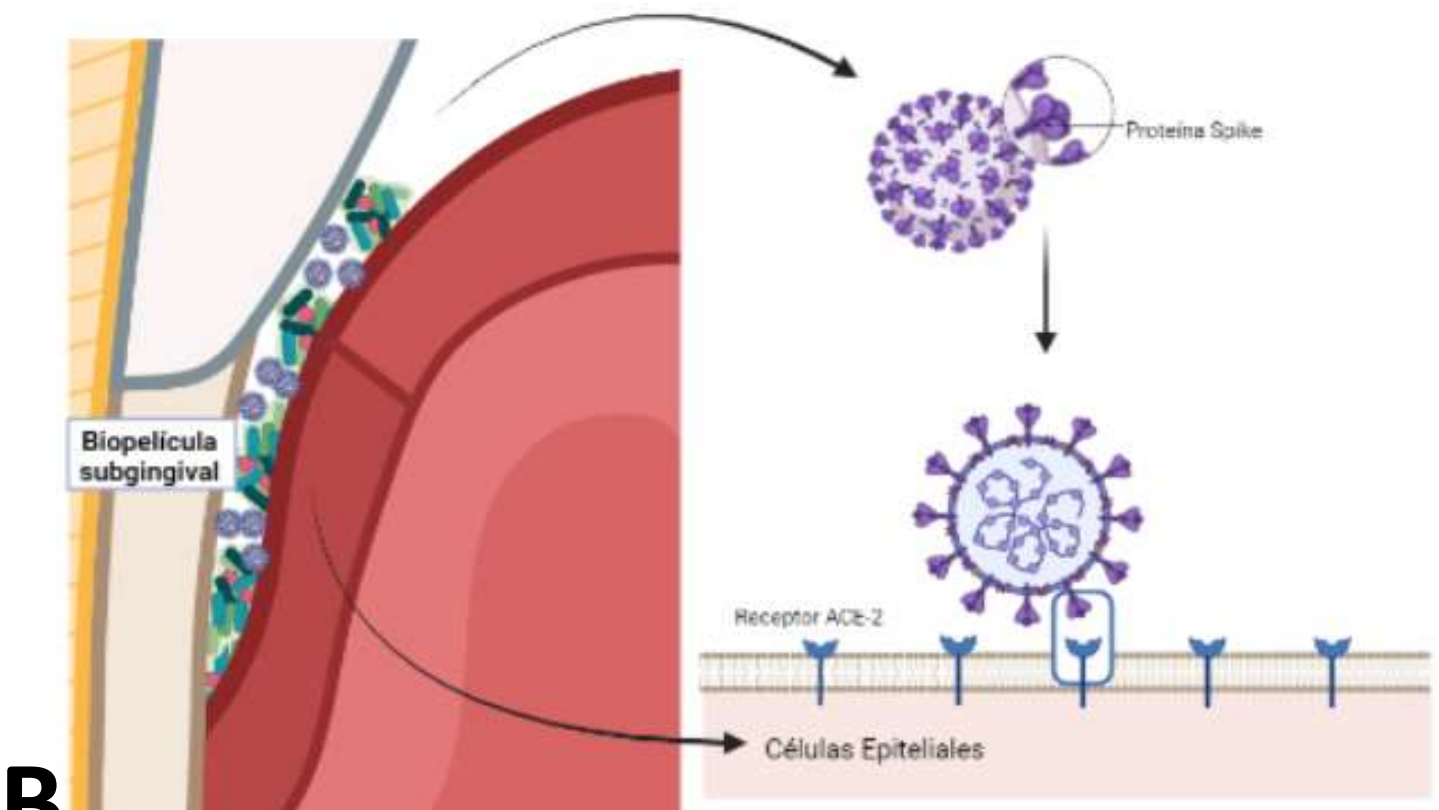
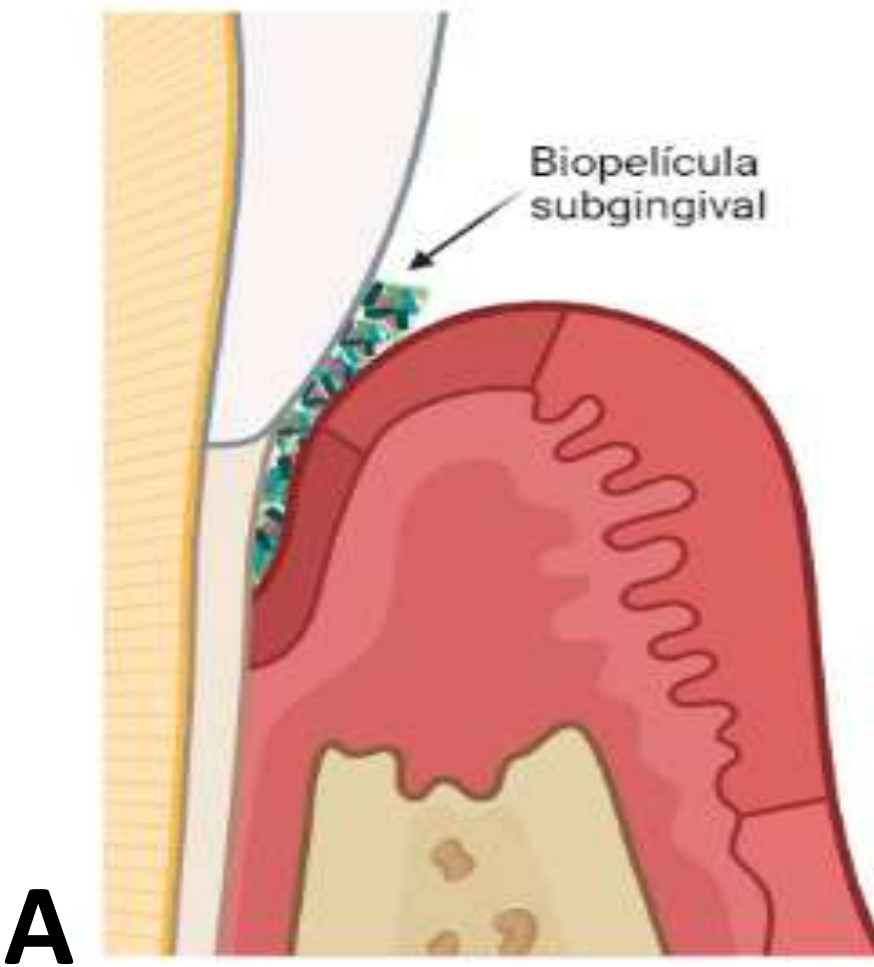


Fig. 2 A) Biopelícula subgingival en paciente con enfermedad periodontal. B) Adherencia y proliferación del virus Sars-Cov-2 al receptor ACE-2 de las células epiteliales del tejido gingival. C) Migración del virus desde la cavidad oral hasta las células pulmonares donde se adhiere de nuevo al receptor ACE-2 realizando el mismo proceso de replicación viral.



C

