

Una asociación peligrosa: COVID-19 y enfermedad periodontal

A dangerous association: COVID-19 and periodontal disease

Raciel Jorge Sánchez Sánchez ^{1*} 

Cristian Roberto Sigcho Romero ¹ 

Rolando Teruel Ginés ² 

Baonelys Tamayo Ortíz ³ 

¹ Universidad Nacional del Chimborazo. Riobamba. Chimborazo, Ecuador.

² Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba. Chimborazo, Ecuador.

³ Policlínico Universitario Pedro del Toro Saad. Holguín, Cuba

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: racielsanchez64@gmail.com

Recibido: 12/01/2022

Aprobado: 24/02/2022

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica en Google académico (<https://scholar.google.com.cu>), SciELO (<https://search.scielo.org>) y PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) con descriptores obtenidos de Descriptores en Ciencias de Salud en: <https://decs.bvsalud.org/es>. Se seleccionaron COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedades de la boca, gingivitis y periodontitis (términos en español e inglés). Se revisaron artículos disponibles a texto completo, publicados en inglés y español, de revistas arbitradas por pares y repositorios de organizaciones internacionales de prestigio. La enfermedad periodontal se asocia a un pronóstico desfavorable de la COVID-19 debido a factores dependientes del huésped y del SARS-CoV-2. Este conocimiento es importante para tomar medidas preventivas y terapéuticas contra la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedades de la boca, gingivitis, periodontitis

ABSTRACT

A literature review was carried out at Google Scholar (<https://scholar.google.com.cu>), SciELO (<https://search.scielo.org>) and PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) with descriptors obtained from Descriptors in Health Sciences at: <https://decs.bvsalud.org/es>. The terms COVID-19, SARS-CoV-2, diseases of the mouth, gingivitis and periodontitis were selected (in English and Spanish). Available full-text articles published in English and Spanish from peer-reviewed journals and repositories of prestigious international organizations were reviewed. Periodontal disease is associated with an unfavorable prognosis of COVID-19 due to host- and SARS-CoV-2-dependent factors. This knowledge is important for taking preventive and therapeutic measures against COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, periodontitis, mouth diseases, gingivitis, periodontitis

Introducción

El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), agente infeccioso productor de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), apareció en Wuhan, China, a finales del 2019 y se ha convertido en una pandemia que hasta el 21 de enero de 2022 había afectado 340 543 962 casos y provocado la muerte a 5 570 163 personas según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS; <https://covid19.who.int>).⁽¹⁾

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la COVID-19 grave, la diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edad avanzada, género masculino, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular y tabaquismo, entre otros.^(2,3,4)

El impacto de la COVID-19 en la salud oral depende de factores del paciente, la farmacoterapia y la patogenia del virus.⁽⁵⁾

La cavidad oral puede sufrir la invasión por el SARS-CoV-2 debido a la afinidad del virus por receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este coronavirus puede afectar el equilibrio de la microbiota oral, lo que combinado con un sistema inmune deprimido permitiría la colonización por gérmenes infecciosos.^(5,6)

La enfermedad periodontal (EP) es una inflamación crónica multifactorial que afecta los tejidos de soporte del diente, donde el factor etiológico primario lo constituye el biofilm subgingival o biopelícula, formada por múltiples microorganismos.^(3,7,8,9)

Las enfermedades periodontales son gingivitis y periodontitis. La gingivitis se caracteriza por inflamación reversible gingival, sin evidencia de ruptura periodontal.⁽¹⁰⁾ En contraste, la periodontitis, se describe por inflamación gingival que sobrepasa la gingiva y causa la destrucción del tejido conectivo y del hueso alveolar y la formación de bolsas periodontales.⁽¹⁰⁾

Los principales factores de riesgo de EP son la mala higiene oral, tabaquismo, DM, el estrés, cambios hormonales, envejecimiento, factores hereditarios y algunos medicamentos.^(10,11)

La EP puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la COVID-19 grave, por factores de riesgo comunes a otras comorbilidades presentes, pero también por la síntesis excesiva de citocinas proinflamatorias y otros factores dependientes del huésped y del germen infeccioso.^(8,12,13,14,15)

A pesar de que existen resultados contradictorios,⁽¹⁶⁾ la mayoría de los estudios encuentran una asociación entre la EP y el pronóstico desfavorable de la COVID-19.^(7,17,18,19,20) Por tanto, es razonable suponer que el tratamiento de la EP y de sus comorbilidades asociadas es beneficioso para prevenir infecciones graves y la muerte por la COVID-19 cuando estos pacientes se infectan.

En esta revisión se pretende describir la asociación entre la EP y la COVID-19, con énfasis en los mecanismos que vinculan ambas enfermedades. Se aclara que la COVID-19 es una enfermedad nueva, estudiada intensamente a nivel mundial por sus implicaciones sociales y económicas, con aspectos polémicos y en desarrollo que pudieran cambiar algunos de los conceptos de este trabajo.

Desarrollo

Métodos

Se realizó una extensa revisión bibliográfica durante un periodo de 5 meses en:

- Google académico (<https://scholar.google.com.cu>)
- SciELO (<https://search.scielo.org>)
- PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>)

Los descriptores fueron obtenidos de Descriptores en Ciencias de Salud en: <https://decs.bvsalud.org/es>. Se seleccionaron COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedades de la boca, gingivitis y periodontitis. Los términos en español e inglés.

Se revisaron artículos disponibles a texto completo, publicados en inglés y español, de revistas arbitradas por pares y repositorios de organizaciones internacionales de prestigio.

Ciclo de vida del SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 es un β -coronavirus de una cadena de ácido ribonucleico (RNA).^(21,22,23) Los genes más importantes son estructurales: S (de *spike* o pico o espiga o espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside).⁽²¹⁾ Como un erizo contiene muchas espinas que se proyectan al exterior, cada espina está formada por la proteína S. El genoma viral codifica también proteínas no estructurales.

La proteína M le confiere forma y soporte a la partícula viral e interactúa tanto con la S como con la proteína N, que recubre el RNA, y la proteína E interviene en el ensamblaje del virión.⁽²⁴⁾ SARS-CoV-2 reconoce a su célula diana (a infectar) a través de la unión de la proteína S a su receptor de membrana, la ACE2, luego proteasas celulares como la furina y la proteasa transmembranal de serina tipo 2 (TMPRSS2) escinden a S en dos subunidades funcionales S1 y S2.^(21,25) Esto permite la fusión de las membranas del virus y la célula y la posterior entrada y replicación virales.^(21,23)

La subunidad S1 contiene un dominio N terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD).⁽²⁴⁾ La subunidad S2 contiene el péptido de fusión (FP), la repetición heptapeptídica 1 (HR1), el hélix central (CH), el dominio conector (CD), la repetición heptapeptídica 2 (HR2), el dominio transmembranal (TM) y la cola.

La mucosa oral presenta un potencial de alto riesgo de transmisión de SARS-CoV-2.^(25,26,27)

En la fig. 1 aparecen las rutas del SARS-CoV-2 en la cavidad bucal y en la fig. 2 una representación esquemática de su ciclo de vida.

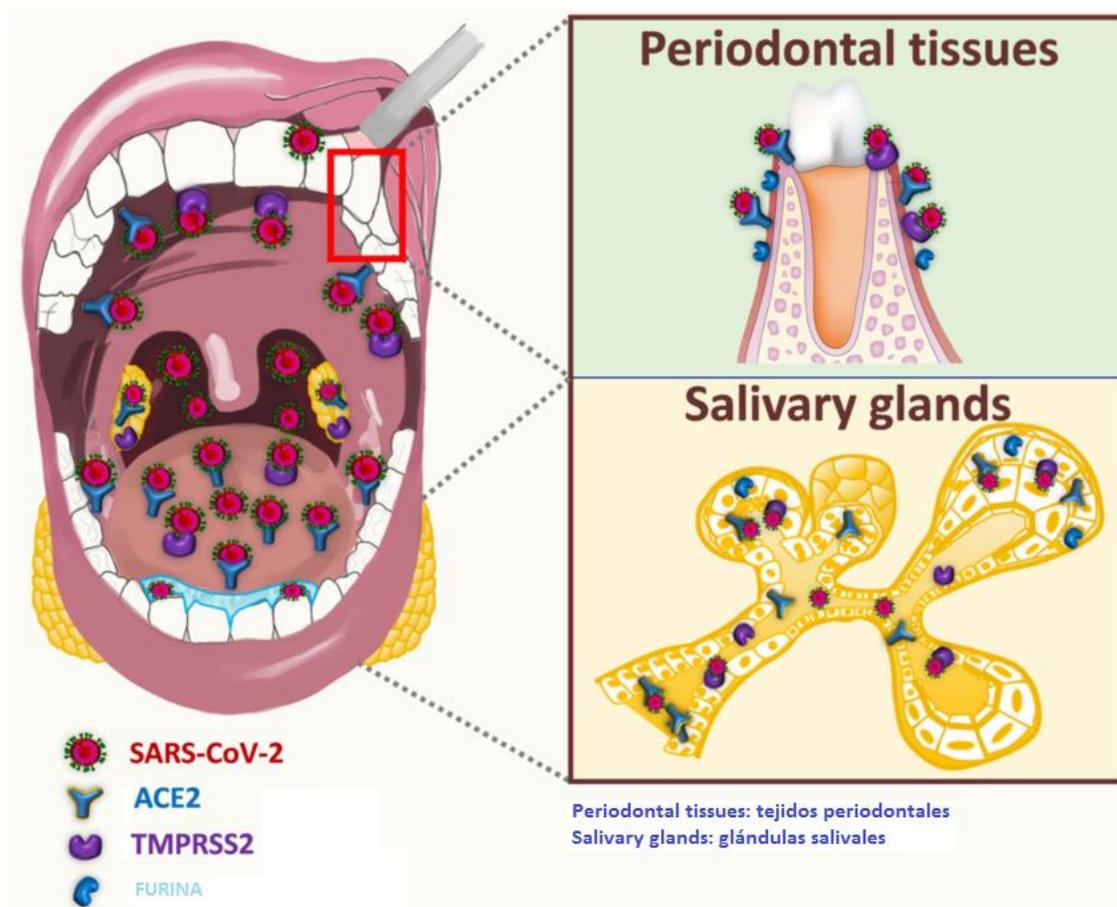


Fig. 1. Potenciales rutas para la infección bucal del SARS-CoV-2

Fuente: Derruau S, Bouchet J, Nassif A, Baudet A, Yasukawa K, Lorimier S, *et al.* COVID-19 and Dentistry in 72 Questions: An Overview of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10: 779.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10040779>

Secreción salival

La presencia de hiposalivación y xerostomía se reporta frecuentemente en infectados con SARS-CoV-2.^(5,25,28,29) La hiposalivación aumenta el riesgo de infección respiratoria severa, dado que al existir una menor secreción salival es posible que se altere la función de barrera de la mucosa de la vía aérea respiratoria, favoreciendo la adhesión y colonización viral.⁽⁵⁾

A su vez, la hiposalivación se relaciona con una disminución en proteínas salivales como mucinas, lisozima, catelicidina, lactoferrina, peroxidasa, aglutinina salival, alfa-defensinas, beta-defensinas y cistatinas, capaces de impedir la replicación viral.⁽⁵⁾ Es por esto, que la hiposalivación es un factor de riesgo para la COVID-19. En las infecciones por SARS-CoV-2, la

Una asociación peligrosa: COVID-19 y enfermedad periodontal

xerostomía se agrava por el aumento de la respiración bucal y el deterioro de la función salival.⁽²⁹⁾

La xerostomía y algunas manifestaciones orales como las úlceras linguales podrían relacionarse con factores de invasión del SARS-CoV-2 (como ACE2 y TMPRSS2).⁽²⁵⁾ Curiosamente, la expresión de ACE2 y TMPRSS2 en el epitelio gingival (relacionado con la EP) y la detección del SARS-CoV-2 en el líquido crevicular gingival plantean interrogantes sobre el posible papel de este epitelio en la infección viral.⁽²⁵⁾

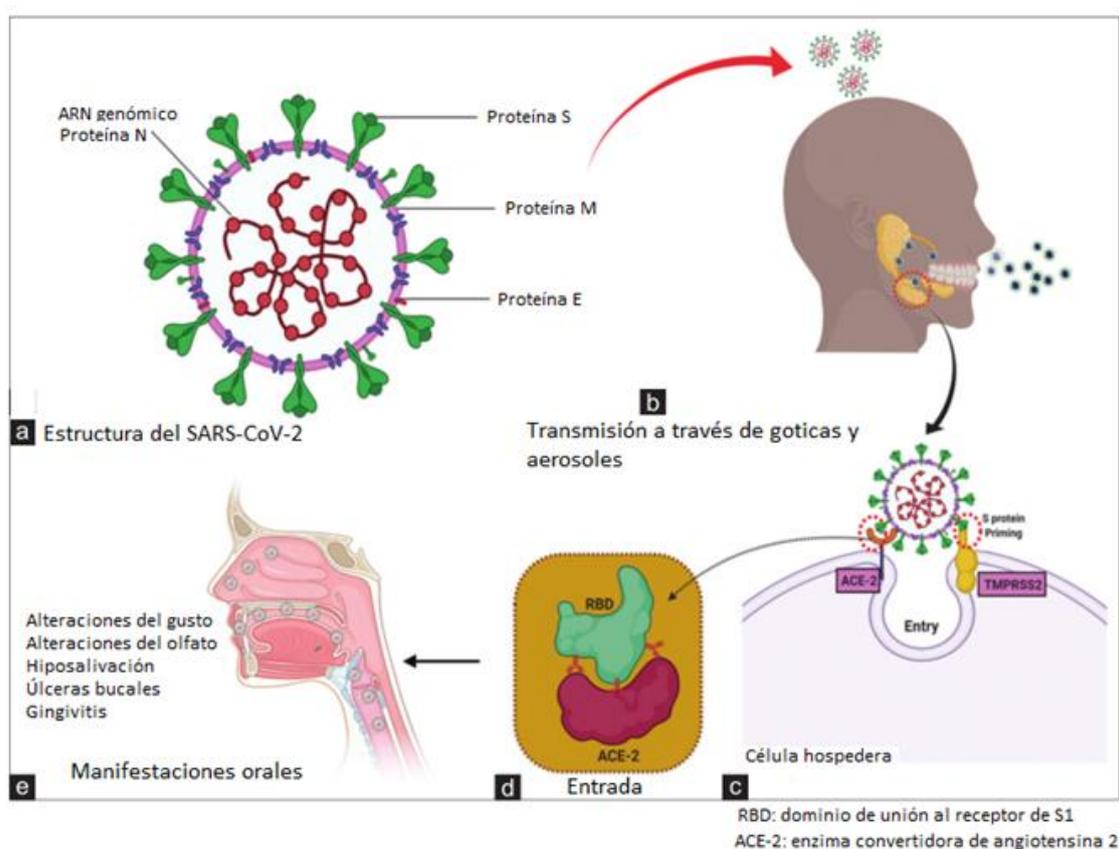


Fig. 2. Esquema del ciclo de vida del SARS-CoV-2

Fuente: Singh G, Priya H, Mishra D, Kumar H, Monga N, Kumari K. Oral manifestations and dental practice recommendations during COVID-19 pandemic. J Family Med Prim Care. 2021;10:102-109. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132769/pdf/JFMPC-10-102.pdf>

COVID-19 y enfermedad periodontal

Un estudio en 568 pacientes mostró una asociación entre la periodontitis y el aumento de los niveles de biomarcadores asociados a la enfermedad grave de la COVID-19.⁽⁷⁾ Sin embargo, un Correo Científico Médico (CCM) 2022; 26(2)

metanálisis de Espinoza-Espinoza *et al.*⁽¹⁶⁾ ni confirma ni refuta esos vínculos, aunque la mayoría de los estudios encuentran una asociación entre EP y pronóstico desfavorable de la COVID-19.^(7,17,18,19,20)

Una mala higiene bucal y la periodontitis pueden inclinar el equilibrio bacteriano hacia biopelículas disbióticas que promueven la liberación de citocinas.⁽³⁰⁾ Estas citocinas en el líquido crevicular gingival se mezclan con la saliva y, al ser aspiradas, pueden inducir una inflamación o una infección bacteriana secundaria en los pulmones.⁽¹³⁾

Este elevado nivel de citocinas puede tener efectos sistémicos proinflamatorios y puede desempeñar un papel en la propagación de las infecciones pulmonares.⁽³⁰⁾ Además, la propagación de bacterias patógenas de la cavidad oral al pulmón puede contribuir directamente a la infección pulmonar.

Las bacterias aspiradas pueden provocar la inflamación del tracto respiratorio inferior y agravar la COVID-19.⁽³⁰⁾ En los pacientes con la COVID-19 grave, la mitad mueren por infecciones bacterianas secundarias en lugar de por el virus. Esta sobreinfección bacteriana puede sustituir a la infección viral original.^(12,13,30)

La mala higiene bucal aumenta los patógenos periodontales, que pueden elevar la expresión de ACE2, aumentar las citocinas proinflamatorias y degradar la proteína S.^(9,30) *F. nucleatum* puede aumentar la transcripción de ACE2 e inducir la producción de interleucina 8 (IL-8) e IL-6 en las células epiteliales alveolares.⁽³⁰⁾ La degradación de la proteína S por las proteasas microbianas favorece la penetración del SARS-CoV-2.

La inflamación crónica provocada por la periodontitis también puede incrementar el riesgo de resultados más graves de la COVID-19.

La EP y las comorbilidades asociadas, como la EPOC, la DM, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, pueden empeorar el pronóstico de la COVID-19.⁽³⁰⁾

Las bolsas periodontales podría ser un nicho para la infección del SARS-CoV-2.⁽³¹⁾ El virus podría encontrar en las bolsas un entorno favorable para replicarse y mezclarse con la saliva o migrar sistémicamente utilizando los capilares periodontales.

Además, los productos inflamatorios pueden entrar a la sangre a través de las bolsas periodontales y dañar a otros órganos.⁽⁷⁾ Las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, implicados en el desarrollo de la EP están muy elevados entre los pacientes con COVID-19.

Los factores de riesgo como la mala higiene oral, la tos, el aumento de la inhalación y la ventilación mecánica son las principales vías de entrada de la microbiota oral en las vías respiratorias.⁽³²⁾

Además, la hipoxia pulmonar estimularía el crecimiento de anaerobios procedentes de es económicas, con aspectos polémicos y en desarrollo que pudieran cambiar algunos de los conceptos de este trabajo. ta microbiota.⁽³²⁾ En conjunto, estos factores dan lugar a una disbiosis respiratoria y, por tanto, causan enfermedades respiratorias.

Higiene bucal

Se detectan patógenos periodontales como *Treponema denticola*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Veillonella parvula*, en los pulmones de pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽³²⁾ El dorso de la lengua es un nicho de hábitat de los microbios orales, sobre todo de *Prevotella* y *Veillonella*, que se asocian a un mayor riesgo de muerte por neumonía en algunos pacientes.⁽³²⁾

Las bacterias orales y los patógenos periodontales pueden favorecer las enfermedades infecciosas virales como la COVID-19 y agravar el daño pulmonar.^(7,9,25) Citocinas como IL-1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), presentes en la saliva como consecuencia de la actividad bacteriana, pueden llegar fácilmente a los pulmones.⁽⁷⁾

Los estudios muestran que la EP que se produce debido a bacterias gramnegativas puede agravar los síntomas de la COVID-19.⁽²²⁾ La coinfección con el virus del SARS-CoV-2 y los patógenos de la cavidad oral desempeñan un papel fundamental en el aumento de la respuesta inflamatoria y la tormenta de citocinas.⁽²²⁾ La mala salud bucal muestra una conexión directa con la infección por la COVID-19.^(7,22)

Tos e inhalación

Dado que las bacterias dominantes en los distintos nichos ecológicos del organismo son diferentes, la microaspiración y la transcolonización pueden dar lugar a disbiosis y trastornos sistémicos.⁽³²⁾ Los microorganismos orales llegan al tracto respiratorio inferior principalmente a través de estos mecanismos en pacientes graves ubicados en hospitales y sanatorios, o en ancianos con disfagia.⁽³²⁾

Ventilación mecánica

La neumonía asociada a la ventilación se produce con frecuencia en los pacientes que requieren ventilación invasiva, lo que conlleva una elevada mortalidad, con una incidencia del 5% al 67% según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados.⁽³²⁾

En el proceso de intubación orotraqueal, las bacterias pueden migrar desde la cavidad oral y el tracto respiratorio superior a los pulmones. Otro factor de riesgo es que los pacientes con ventilación mecánica en la UCI tienen dificultades para eliminar las secreciones orales mediante la deglución o la tos.⁽³²⁾

Comorbilidades

La alta prevalencia de la EP entre los pacientes que padecen enfermedades como la obesidad, DM, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, también aumentan el riesgo de la COVID-19 grave.^(7,33) La asociación entre la EP y la COVID-19 grave podría identificar grupos de riesgo y establecer las recomendaciones pertinentes.

La mayoría de las afecciones comórbidas asociadas a la gravedad de la COVID-19 también exageran la EP.⁽¹³⁾ Aunque no existe una relación causal clara, la EP podría aumentar la gravedad de la COVID-19 al causar disbiosis microbiana, sobreinfección bacteriana, hiperreactividad del huésped y estimulación excesiva inmune. A modo de ejemplo se describirá a continuación los vínculos entre EP, DM y COVID-19.

Enfermedad periodontal, diabetes mellitus y SARS-CoV-2

En pacientes diabéticos aumenta en la expresión de ACE2 y de furina.⁽²⁾ Existe un vínculo entre el sistema renina-angiotensina, la exacerbación de la respuesta inflamatoria y la pérdida ósea en modelos de DM inducida, además de un aumento en la expresión de ACE2 en el tejido gingival luego de la inducción de EP.

Los pacientes con DM presentan niveles altos de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) en diferentes tejidos como el periodonto, mientras que los diabéticos presentan altos niveles de citocinas proinflamatorias en suero y surco gingival.⁽¹⁵⁾

La DM induce una inflamación exacerbada a las bacterias patógenas en la encía, altera la capacidad de resolución de la inflamación y produce daños periodontales.⁽¹⁵⁾ Estos procesos, mediados por la glicosilación avanzada producto de la hiperglucemia, se manifiestan en los tejidos periodontales.

Estas infecciones pueden propiciar resistencia a la insulina, favoreciendo la respuesta del sistema inmune y la inflamación.⁽¹⁵⁾ Estos fenómenos de la inflamación están influidos por factores ambientales (pero modificados por la genética), como son la escasa actividad física, una alimentación inadecuada, la obesidad o las infecciones.

El control glucémico deficiente en la DM contribuye a una peor condición periodontal al disminuir la cantidad de colágeno en los tejidos periodontales mediante la reducción de su síntesis y el aumento de su degradación.⁽¹⁵⁾

La DM conlleva un riesgo tres veces mayor de periodontitis en comparación con las personas no diabéticas.⁽¹⁵⁾ La pérdida de hueso alveolar resulta en una respuesta inflamatoria más persistente en los diabéticos y esto conduce a una mayor pérdida de inserción y alteración de la formación de hueso nuevo.

Cada vez hay más evidencia sobre una fuerte relación bidireccional entre la DM y la EP. Al ser la EP un estado inflamatorio crónico, la producción de citocinas proinflamatorias podría ser el vínculo entre la EP y la DM.⁽¹⁵⁾

La hiperglucemia afecta la fagocitosis de células mononucleares y polimorfonucleares, contribuyendo al crecimiento de la flora patógena.⁽³⁴⁾ Como resultado, la infección periodontal provoca una inflamación sistémica mediante la liberación de citocinas y se empeora la resistencia a la insulina. Además, la EP conduce a períodos más largos de hiperglucemia, perjudica el sistema inmunitario y aumenta la replicación viral.⁽³⁴⁾

La hiperglucemia puede inducir la glicosilación no enzimática de proteínas y los AGE estimulan a los macrófagos, haciendo que liberen citocinas.⁽³⁴⁾

Por lo tanto, la regulación de la glucemia es necesaria no sólo en los pacientes diabéticos con la COVID-19, sino también en aquellos graves con hiperglucemias agudas.⁽³⁴⁾

Además, los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos pueden inducirse por patógenos periodontales.⁽³⁴⁾ Este mecanismo tiene el potencial de causar estrés oxidativo y daños en el tejido periodontal. Si el estrés celular es grave, la capacidad de la respuesta adaptativa para resolverlo se verá desbordada.

Se necesitan más ensayos clínicos que evalúen el estado periodontal en pacientes con la COVID-19 para establecer con mayor firmeza los vínculos entre el SARS-CoV-2 y la EP. (fig. 1)

Tratamiento periodontal y medidas preventivas

Una higiene bucal óptima y el tratamiento de la EP reducen la expresión de ACE2, las citocinas inflamatorias y la neumonía por aspiración.⁽³⁰⁾ Por lo tanto, el mantenimiento de la salud periodontal puede disminuir la susceptibilidad a la COVID-19 y su agravamiento.

La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, no confundir con ACE2) podría aumentar los niveles de ACE2 y potenciar la respuesta antiinflamatoria.⁽¹³⁾ Las combinaciones de terapia periodontal e inhibidores de la ACE podrían reducir la progresión de la EP y, por tanto, minimizar el riesgo de resultados adversos a la COVID-19.

La terapia periodontal y los inhibidores de citocinas tienen efectos beneficiosos en los pacientes con la COVID-19 como el empleo precoz del antagonista de IL-6, tocilizumab.⁽¹³⁾ Otros agentes como anakinra y siltuximab se están utilizando en ensayos clínicos de personas infectadas por el SARS-CoV-2.⁽¹³⁾ Aunque los resultados son prometedores, se necesitan más ensayos para evaluar su eficacia y seguridad.

Los antisépticos orales son eficaces para reducir el riesgo de infección cruzada y la cantidad de bacterias en los aerosoles.^(13,30) Un meta análisis que evaluó la eficacia de los enjuagues informó una reducción del número de microbios en aerosol durante el tratamiento dental.⁽³⁰⁾ Otros estudios mostraron actividad antiviral in vitro de los antisépticos orales.⁽³⁰⁾

Entre los antisépticos orales utilizados se encuentran povidona yodada al 1%, cloruro de cetilpiridinio al 0,05-0,10%, clorhexidina al 0,12%, peróxido de hidrógeno al 1%, beta-ciclodextrina con citrox y los enjuagues bucales con aceites esenciales (por ejemplo, eucaliptol, timol, mentol).^(30,32)

Así pues, las gárgaras con enjuagues antimicrobianos o el uso de aerosoles nasales antimicrobianos en pacientes con la COVID-19 puede reducir la transmisión de la infección y proteger a los profesionales sanitarios; sin embargo, se necesitan más datos de los estudios en curso.

Algunas consideraciones de los autores

La COVID-19 es una enfermedad reciente con una evolución de apenas dos años, por lo que hay muchas interrogantes aún sin responder; además, es una enfermedad infecciosa aguda y la EP tiende a ser crónica.

Por sus implicaciones sociales y económicas, la COVID-19 se está investigando mucho en todo el mundo, lo que pudiera cambiar algunos conceptos y criterios emitidos en este trabajo.

Correo Científico Médico (CCM) 2022; 26(2)

La EP es una enfermedad multifactorial crónica que generalmente se acompaña de otras enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, DM, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, lo que dificulta el estudio por separado de cada una de ellas sobre la infección por el SARS-CoV-2.

El principal vínculo entre la EP y las comorbilidades asociadas es la inflamación crónica de bajo grado, que a su vez es exacerbada por la infección por el SARS-CoV-2.

La EP tiene un espectro amplio de manifestaciones clínicas que van desde gingivitis reversibles hasta periodontitis destructivas, cuyos efectos sobre la COVID-19 pudieran ser diferentes. Es probable que los efectos sean más acentuados en las periodontitis.

La mayoría de las revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios originales utilizan trabajos publicados en inglés, lo que conlleva a un sesgo de selección de los artículos que pudiera falsear los resultados. En esta revisión tratamos de presentar un equilibrio entre los trabajos escritos en inglés y español.

No obstante a los señalamientos anteriores, hay suficientes pruebas para afirmar que la EP se vincula a peores resultados en la infección por el SARS-CoV-2 en términos de morbilidad y mortalidad y que el tratamiento de la EP en pacientes infectados por este virus es beneficioso para la prevención y la terapéutica de la COVID-19.

Conclusiones

La EP constituye un factor agravante de la COVID-19 por tres razones fundamentales:

- 1- El tejido periodontal inflamado y las bolsas periodontales constituyen un reservorio de bacterias patógenas que pueden diseminarse a los pulmones y provocar sobreinfección bacteriana aguda, una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.
- 2- Al ser la EP un proceso inflamatorio crónico se sintetizan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias que puede favorecer la tormenta de citocinas, principal causa de agravamiento de la COVID-19 y de muerte por fallo múltiple de órganos e insuficiencia respiratoria aguda.

3- La presencia de otros estados inflamatorios crónicos como comorbilidades acompañantes de la EP entre las que se destacan la obesidad, DM e hipertensión arterial, representan conocidos factores de riesgo de la COVID-19.

Referencias Bibliográficas

1. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. Rev Med Virol. 2021[citado 25/08/2020];32(1):2248. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmv.2248>

2. Baltazar Díaz TA, Zamora Pérez AL. Enfermedad periodontal y COVID-19: factores de riesgo y mecanismos compartidos. Rev Mex Periodontol. 2021[citado 25/08/2020]; 12 (1-3):12-17.

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102954>

3. García Hernández SM, Jiménez Villegas J, Santos Oliva AS, Monjás Ávila AJ. Principales factores agravantes de enfermedad periodontal y SARS-CoV-2. Educación Salud.2021[citado 25/08/2020]; 10(19):110-115. Disponible en:

<https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/article/view/8194/8419>

4. Zhang J, Wang Z, Wang X, Hu Z, Yang C, Lei P. Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patient Based on Clinical Course: A Single Center Retrospective Case-Control Study. Front Immunol. 2021[citado 25/08/2020];12:581469. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7920984/pdf/fimmu-12-581469.pdf>

5. Nemeth Kohanszky ME, Matus Abásolo CP, Carrasco Soto RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. Int J Odontostomat.2020 [citado 25/08/2020];14(4): 555-560. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400555&lng=pt&tlng=es

6. Xiang Z, Koo H, Chen Q, Zhou X, Liu Y, Simon Soro A. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *J Oral Microbiol.* 2020[citado 25/07/2020];13(1):1853451.

Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20002297.2020.1853451>

7. Rusu LC, Cosmina Ardelean L, Tigmeanu CV, Matichescu A, Sauciu L, Bratu EA. COVID-19 and Its Repercussions on Oral Health: A Review. *Medicina.*2021[citado 02/02/2022];57(11):1189. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina57111189>

8. Martínez Pérez M, Camejo Roviralta L, Sánchez Sánchez RJ. Relación entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica. *CCM.*2019 [citado 23/02/2022]; 23 (4) .Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3345>

9. Sánchez Cárdenas M, Toledo Pimentel B, Zaita Ferrer Y, Fimia Duarte R. Virus SARS-CoV-2 y periodontitis. *PAIDEIA XXI.* 2021[citado 25/12/2021];11(1):247-254. Disponible en:

<https://doi.org/10.31381/paideia%20xxi.v11i1.3720>

10. Sánchez Artigas R, Sánchez Sánchez R, Sigcho Romero C, Expósito Lara A. Factores de riesgo de enfermedad periodontal. *CCM.*2021 [citado 23/01/2022];25 (1) Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3585>

11. 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.*2020[citado 25/07/2021]:114 109969. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720312846?via%3Dihub>

12. Hernández Viguera S, Aquino Martínez R. Potencial Rol de la Periodontitis en la Severidad de COVID-19. Revisión. *Int J Odontostomat.*2021 [citado 25/04/2022];15(2): 335-341.

Disponible en:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000200335&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

[381X2021000200335&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000200335&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

Correo Científico Médico (CCM) 2022; 26(2)

13. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. J Int Med Res.2021[citado 25/03/2022];49(3). Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989136/pdf/10.1177_03000605211002695.pdf

14. Martínez Pérez ML, Almaguer Mederos LE, Medrano Montero J, Frómata Delgado D, Cané Rodríguez A. Enfermedad periodontal y factores de riesgo aterotrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo. CCM.2020 [citado 11/05/2021]; 24(4).Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3577>

15. Morón Araújo M. La conexión entre la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021[citado 25/011/202];8(2). Disponible en:

<https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/621/903>

16. Espinoza Espinoza DAK, Dulanto-Vargas JA, Cáceres La Torre OA, Lamas-Castillo FE, Flores Mir C, Cervantes Ganoza LA, *et al.* Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. J Int Soc Prevent Communit Dent.2021[citado 25/02/2022];11(6):626-638. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8713491/pdf/JISPCD-11-626.pdf>

17. Wang Y, Deng H, Pan Y, Jin L, Hu R, Lu Y, *et al.* Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. J Transl Med. 2021[citado 28/04/2022]; 19(1): 528. Disponible en:

<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-03198-2#citeas>

18. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. Head Face Med.2021[citado 25/04/2022];17(1):16.Disponible en: <https://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13005-021-00267-1>

19. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021[citado 25/01/2022];11:766944. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8688827/pdf/fcimb-11-766944.pdf>

20. Basso L, Chacun D, Sy K, Grosogeat B, Gritsch K. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent.*2021[citado 25/01/2022];15(4):768-775.Disponible en:

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1729139>

21. Díaz Armas MT, Sánchez Artigas R, Matute Respo TZ, Llumiquinga Achi RA. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Rev Inform Científ.*2021 [citado 19/08/2021];100(5).Disponible en:

<http://revinformcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633>

22. Coke CJ, Davison B, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L, *et al.* SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J Clin Med.* 2021[citado 25/05/2021];10(1):156.Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/156>

23. Singh G, Priya H, Mishra D, Kumar H, Monga N, Kumari K. Oral manifestations and dental practice recommendations during COVID-19 pandemic. *J Family Med Prim Care.* 2021[citado 23/01/2022];10(1):102-109.Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132769/pdf/JFMPC-10-102.pdf>

24. Expósito Lara A, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Miguel Soca P. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *Medisan.*2021 [citado 19/08/2021];25 (6) Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3878>

25. Derruau S, Bouchet J, Nassif A, Baudet A, Yasukawa K, Lorimier S, *et al.* COVID-19 and Dentistry in 72 Questions: An Overview of the Literature. *J Clin Med.*2021[citado 23/01/2022];10(4): 779. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/779>

26. Chmielewski M, Załachowska O, Rybakowska W, Komandera D, Knura A, Albert A, *et al.* COVID-19 in dental care: What do we know? *J Oral Microbiol.*2021[citado 12/08/2021]; 13(1):1957351. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20002297.2021.1957351>

27. Bordea IR, Xhajanka E, Candrea S, Bran S, Onișor F, Inchingolo AD, *et al.* Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic: Future Challenges for Dental Practitioners. *Microorganisms.*2020[citado 25/08/2021];8(11):1704. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694165/pdf/microorganisms-08-01704.pdf>

28. Tsuchiya H. Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. *Dent J.*2021[citado 03/03/2022];9(3):32. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2304-6767/9/3/32>

29. Sewvandini Atukorallaya D, Ratnayake RK. Oral Mucosa, Saliva, and COVID-19 Infection in Oral Health Care. *Front Med.* 2021[citado 28/08/2021];8:656926. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100190/pdf/fmed-08-656926.pdf>

30. Ting M, Suzuki JB. SARS-CoV-2: Overview and Its Impact on Oral Health. *Biomedicines.* 2021[citado 25/02/2022];9(11): 1690. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/biomedicines9111690>

31. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses.*2020[citado 25/09/2021];143:109907. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720313694?via%3Dihub>

32. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol.*2020[citado 25/01/2021];11:1840. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7411080/pdf/fmicb-11-01840.pdf>

33. Guerra Duarte Y, Estrada Castillo M, Doncel Pérez C. Enfermedad periodontal como factor agravante de los pacientes con la COVID-19. Rev Cub Med Mil.2021 [citado 23 /01/2022]; 50 (4) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1321>

34. Casillas Santana MA, Arreguín Cano JA, Dib Kanán A, Dipp Velázquez FA, Sosa Munguía PC, 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. Medicina. 2021[citado 28/10/2021];57(5):493.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8153122/>

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren presentar conflicto de intereses.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)