



**DOI:** 10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.299-313

**URL:** <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1011>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIAMUC

**ISSN:** 2588-0748

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de revisión

**CÓDIGO UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**PAGINAS:** 299-313



## Mecanismos de asociación entre la periodontitis y el COVID-19

Mechanisms of association between periodontitis and COVID-19

Mecanismos de associação entre periodontite e COVID-19

Thalía Carolina Salgado Rosado<sup>1</sup>; Francisco Andrés Villamarín Flores<sup>2</sup>

**RECIBIDO:** 15/09/2022 **ACEPTADO:** 20/11/2022 **PUBLICADO:** 24/01/2023

1. Odontóloga; Universidad Central del Ecuador; Quito, Ecuador; [tcsalgado@uce.edu.ec](mailto:tcsalgado@uce.edu.ec);  <https://orcid.org/0000-0001-6376-2959>
2. Especialidad en Periodoncia e Implantología Quirúrgica; Odontólogo; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; [favillamarin@uce.edu.ec](mailto:favillamarin@uce.edu.ec);  <https://orcid.org/0000-0002-1009-6347>

### CORRESPONDENCIA

Thalía Carolina Salgado Rosado

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

Quito, Ecuador

## RESUMEN

**Antecedentes:** Actualmente el mundo atraviesa una pandemia que ha causado la muerte de millones de personas producido por el coronavirus COVID-19 y que ha causado el colapso de los sistemas de salud de todos los países; la severidad de la COVID-19 se asocia a comorbilidades como la hipertensión, diabetes o las enfermedades cardiovasculares caracterizados por estados inflamatorios crónicos. En febrero del 2021 el Journal of Clinical Periodontology publicó un artículo que demuestra una asociación entre la severidad de la periodontitis y complicaciones del Covid-19 evidenciando que el paciente con periodontitis tiene 8.8 veces más posibilidades de muerte, 3.5 veces más posibilidades de ingresar en una Unidad de cuidados intensivos (UCI) y 4.57 veces más de necesidad de ventilación asistida.

**Objetivo:** Identificar los mecanismos de relación entre la periodontitis como factor de riesgo y las complicaciones sistémicas en la infección por COVID-19 mediante la revisión de literatura.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda en la literatura de las bases de datos de PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCOPUS y GOOGLE SCHOLAR, limitándola a los siguientes términos de búsqueda: "Periodontitis" AND "covid-19", que incluye trabajos publicados desde el 2019 hasta agosto del 2022 en español e inglés; la búsqueda proporcionó un total de 265 artículos de los cuales tras leer sus títulos y resúmenes fueron seleccionados 32 artículos para su revisión completa y se complementó examinando citas bibliográficas de los artículos relevantes.

**Resultados:** La búsqueda aportó evidencia que demuestra la existencia de asociación entre las dos enfermedades, con un riesgo mayor de sufrir un COVID-19 severo relacionado a complicaciones como necesidad de ventilación asistida en los pacientes con periodontitis y nos presenta literatura de cómo la enfermedad periodontal esta relacionada con alteraciones del sistema inmune como el aumento de liberación de citoquinas, generación de especies reactivas del oxígeno, daño celular, el envejecimiento prematuro y cambios en los tejidos del tracto respiratorio inferior; las cuales son claves para promover una unión viral más fuerte a las células huésped que pueden aumentar la severidad y riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Además, se resalta la importancia del rol de los tejidos periodontales en la infección de SARS CoV-2, al confirmarse la presencia de los factores ACE2, TMPRSS2 y FURIN que favorecen la entrada y replicación del SARS CoV-2 en las células del huésped.

**Conclusiones:** La evidencia actual no apoya de forma concluyente una asociación entre la periodontitis y el riesgo de complicaciones y muerte de la COVID-19 debido a que el análisis de la literatura disponible sólo proporciona niveles bajos de evidencia y no ha podido confirmar los mecanismos que asocian a estas dos enfermedades, por lo cual sugerimos realizar estudios de mayor envergadura y con periodos de seguimiento más prolongados para validar una asociación causal entre las dos enfermedades. Esta información es importante para que la comunidad de la salud pueda identificar el mayor riesgo de sufrir complicaciones del COVID-19 en los pacientes periodontales.

**Palabras clave:** COVID-19, Periodontitis, SARS-CoV-2, Tormenta de Citoquinas, Inflamación.

## ABSTRACT

**Background:** Currently the world is going through a pandemic that has caused the death of millions of people produced by the COVID-19 coronavirus and has caused the health systems collapse in all countries; the severity of COVID-19 is associated with comorbidities such as hypertension, diabetes or cardiovascular diseases characterized by chronic inflammatory states. In February 2021 the Journal of Clinical Periodontology published an article demonstrating an association between periodontitis severity and Covid-19 complications evidencing that the patient with periodontitis is 8.8 times more likely to die, 3.5 times more likely to be admitted to an Intensive Care Unit (ICU) and 4.57 times more likely to need assisted ventilation.

**Objective:** To identify the mechanisms of relationship between periodontitis as a risk factor and systemic complications in COVID-19 infection through literature review.

**Methods:** A literature search of PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCOPUS and GOOGLE SCHOLAR databases was performed, limiting it to the following search terms: "Periodontitis" AND "covid-19", including papers published from 2019 to August 2022 in Spanish and English; the search provided a total of 265 articles of which after reading their titles and abstracts 32 articles were selected for full review and complemented by examining bibliographic citations of relevant articles.

**Results:** The search provided evidence demonstrating the existence of association between the two diseases, with an increased risk of severe COVID-19 related to complications such as need for assisted ventilation in patients with periodontitis and presents us with literature of how periodontal disease is related to alterations of the immune system such as increased cytokine release, generation of reactive oxygen species, cell damage, premature aging and changes in lower respiratory tract tissues; which are key to promote stronger viral binding to host cells that may increase the severity and risk of mortality in patients with COVID-19. In addition, the importance of the role of periodontal tissues in SARS CoV-2 infection is highlighted by confirming the presence of ACE2, TMPRSS2 and FURIN factors that favor the entry and replication of SARS CoV-2 in host cells.

**Conclusions:** The current evidence does not conclusively support an association between periodontitis and the risk of COVID-19 complications and death because analysis of the available literature provides only low levels of evidence and has not been able to confirm the mechanisms associating these two diseases; therefore, we suggest larger studies with longer follow-up periods to validate a causal association between the two diseases. This information is important for the health community to identify the increased risk of COVID-19 complications in periodontal patients.

**Keywords:** COVID-19, Periodontitis, SARS -COV-2, Cytokine Storm, Inflammation.

## RESUMO

**Antecedentes:** Atualmente o mundo está a atravessar uma pandemia que causou a morte de milhões de pessoas produzidas pelo coronavírus COVID-19 e causou o colapso dos sistemas de saúde em todos os países; a gravidade da COVID-19 está associada a comorbilidades como a hipertensão, diabetes ou doenças cardiovasculares caracterizadas por estados inflamatórios crónicos. Em Fevereiro de 2021, o Journal of Clinical Periodontology publicou um artigo demonstrando uma associação entre a gravidade da periodontite e as complicações da COVID-19, demonstrando que o paciente com periodontite tem 8,8 vezes mais probabilidade de morrer, 3,5 vezes mais probabilidade de ser internado numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e 4,57 vezes mais probabilidade de necessitar de ventilação assistida.

**Objetivo:** Identificar os mecanismos de relação entre periodontite como factor de risco e complicações sistémicas na infecção por COVID-19 através da revisão bibliográfica.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCOPUS e GOOGLE SCHOLAR, limitando-a aos seguintes termos de pesquisa: "Periodontitis" E "covid-19", incluindo artigos publicados de 2019 a Agosto de 2022 em espanhol e inglês; a pesquisa forneceu um total de 265 artigos dos quais, após a leitura dos seus títulos e resumos, foram seleccionados 32 artigos para revisão completa e complementados com o exame de citações bibliográficas de artigos relevantes.

**Resultados:** A pesquisa forneceu evidências que demonstram a existência de associação entre as duas doenças, com um risco aumentado de COVID-19 grave relacionado com complicações como a necessidade de ventilação assistida em doentes com periodontite e apresenta-nos literatura sobre como a doença periodontal está relacionada com alterações do sistema imunitário como o aumento da libertação de citocinas, geração de espécies reactivas de oxigénio, danos celulares, envelhecimento prematuro e alterações nos tecidos das vias respiratórias inferiores; que são fundamentais para promover uma ligação viral mais forte às células hospedeiras que podem aumentar a gravidade e o risco de mortalidade em doentes com COVID-19. Além disso, a importância do papel dos tecidos periodontais na infecção por SRA CoV-2 é realçada pela confirmação da presença de ACE2, TMPRSS2 e factores FURIN que favorecem a entrada e replicação da SRA CoV-2 nas células hospedeiras.

**Conclusões:** As actuais evidências não apoiam conclusivamente uma associação entre periodontite e o risco de complicações da COVID-19 e morte, porque a análise da literatura disponível fornece apenas baixos níveis de evidência e não foi capaz de confirmar os mecanismos que associam estas duas doenças; por conseguinte, sugerimos estudos maiores com períodos de seguimento mais longos para validar uma associação causal entre as duas doenças. Esta informação é importante para a comunidade sanitária identificar o risco acrescido de complicações da COVID-19 em doentes periodontais.

**Palavras-chave:** COVID-19, Periodontite, SRA -COV-2, Tempestade de Cytokine, Inflamação.

## Introducción

El coronavirus (COVID 19) es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, la cual fue declarada pandemia en marzo 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y ha ocasionado un sinnúmero de muertes en todo el mundo; la mayoría de los pacientes con COVID-19 presenta un cuadro clínico leve caracterizándose por tos seca, fiebre, mialgia; sin embargo, en casos severos de la enfermedad se puede presentar neumonía severa, daño multisistémico que requiere hospitalización, soporte de oxígeno y en un 5% una unidad de cuidados intensivos (UCI), con una tasa de mortalidad del 3-7% (1)(2).

El agente causal es un virus ARN monocatenario, oficialmente llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 o SARS-CoV-2, que se caracteriza por expresar la proteína S (spike protein) para adherirse a las células huéspedes; este virus necesita para unirse e invadir estas células: 1) receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), altamente expresada en las células pulmonares (células alveolares tipo II), células renales, células del miocardio, y a nivel intraoral altamente expresada en la mucosa oral y 2) la acción proteolítica de la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) y 3) FURIN (3).

La primera línea de defensa a la infección por SARS-CoV-2, es la respuesta inmune innata, que desencadena múltiples señales que producen citoquinas/quimiocinas proinflamatorias, pero en los pacientes con COVID-19 severo, se exhiben niveles más altos de citoquinas/quimiocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, CXCL-10, CCL2, CCL3, y TNF- $\alpha$ ); originando la llamada "tormenta de citoquinas", esto amplifica la respuesta inmune innata, y prolonga el reclutamiento de células monocitos-macrófagos, neutrófilos, células natural killers (NK) y eosinófilos; de esta forma se intensifica el daño celular asociado al COVID -19 (4).

Estudios actuales han demostrado la asociación entre la severidad del COVID-19 y enfermedades crónicas como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y enfermedades renales(5) ; incluyendo también enfermedades crónicas orales como la periodontitis, la cual también ha sido demostrada su asociación con las enfermedades crónicas antes descritas.

La periodontitis se caracteriza por la destrucción progresiva e irreversible del tejido de soporte de los dientes; que puede llevar a la pérdida dental o de la dentición en sus formas más avanzadas y severas; provocando un impacto negativo en la salud general y el deterioro en la calidad de vida de los pacientes; aunque en la mayoría de los casos es prevenible y tratable (6)(7).

Es una de las enfermedades crónicas inflamatorias no contagiosas más comunes en los seres humanos, la prevalencia se estima en 7,4% de periodontitis severas a nivel global y en sus formas más leves la prevalencia es de 50% según el estudio Global Burden Disease 2015 de enfermedades, lesiones y factores de riesgo de enfermedades orales (8).

La evidencia actual demuestra el impacto negativo de la periodontitis en la salud general de los pacientes; asociándola a enfermedades sistémicas incluidas: Diabetes, enfermedades cardiovasculares, artritis o adversidades del embarazo (8–11). Esta relación caracterizada por la activación del sistema inmune, la producción de citoquinas de manera local y su viaje a nivel de la sangre periférica, siendo estas, las que empiecen una producción alta de leucocitos polimorfonucleares (PMN), su movilización y su circulación; repercutiendo en efectos sistémicos que predisponen a una respuesta inmune innata exacerbada en otros sitios del cuerpo, esto se demostró en un estudio del 2020 en donde los PMN activados en la sangre periférica respondían de forma sinérgica a puntos inflamatorios simultáneos

y remotos, y no sólo en los sitios de inflamación, provocando daños colaterales en sitios secundarios no relacionados (13).

En un artículo coordinado por el Prof. Mariano Sanz publicado en el 2021 se demuestra la asociación entre el aumento de riesgo de complicaciones del Covid-19 y pacientes con periodontitis moderada a severa; con 8,8 veces más posibilidades de muerte, 3,5 veces más posibilidades de ingresar en UCI y 4,57 veces más de necesidad de ventilación asistida si tienen COVID-19 (14).

Este estudio de revisión bibliográfica tiene como objetivo buscar información basada en evidencia actual que permita identificar los mecanismos de conexión causal entre la periodontitis y la severidad COVID-19; basándonos en la vinculación biológica que se apoya en la hipótesis de la presencia de comorbilidades y de factores de riesgo comunes como fumar, edad y género(15); así también como su fisiopatología, en dónde pacientes con COVID-19 y con periodontitis activa se asocian a niveles altos de citoquinas proinflamatorias (16).

Esta información es indispensable para alertar a la comunidad de la salud y a los pacientes con periodontitis del aumento de riesgo en la severidad del COVID-19; finalmente resaltar la importancia de la salud periodontal en la salud general para mejorar la calidad de vida de los pacientes periodontales.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las bases de datos de PUBMED, SCIEDIRECT, SCOPUS y GOOGLE SCHOLAR utilizando las palabras claves "Periodontitis" AND "covid-19", esta búsqueda se complementó examinando citas bibliográficas de los artículos obtenidos para esta revisión. La búsqueda incluyó artículos desde 2019 hasta agosto del 2022 en español e inglés que registraban datos sobre la relación COVID 19 y la periodontitis. La búsqueda proporcionó un total de 265 artículos PUBMED (79), SCIEDIRECT (19),

SCOPUS (113) Y GOOGLE SCHOLAR (54), de los cuales tras leer sus títulos y resúmenes fueron seleccionados 32 artículos para su revisión completa.

## Desarrollo

### 1. LA CAVIDAD ORAL COMO PUERTA DE ENTRADA DEL SARS-COV 2

La ACE2, TMPRSS2 y FURIN son factores críticos en la entrada y transmisión del SARS-CoV-2, debido a la acción proteolítica de TMPRSS2 y FURIN que preparan a la proteína SPIKE del SARS-CoV-2 previo a su unión con el receptor ACE2; por lo tanto, la localización de estos receptores y proteasas son determinantes en la infección del virus a las células del huésped, asimismo su alta expresión aumenta la invasión del SARS-CoV2 a las células epiteliales del pulmón (3)(17).

Existe una creciente evidencia de que el virus SARS-CoV-2 puede infectar directamente y replicarse en la mucosa oral, incluyendo los tejidos periodontales (fibroblastos del ligamento periodontal y células epiteliales gingivales); basados en la expresión de ACE2, TMPRSS2U y FURIN de los tejidos epiteliales de la mucosa oral y del epitelio gingival, por consiguiente, la cavidad oral es susceptible a la infección del SARS-CoV-2 (18). Esto se comprueba en el estudio de análisis de perfiles públicos de ARN secuencial (32 tejidos) y el análisis de células únicas de datos independientes (22.969 células) que confirma la expresión de ACE2 en las células epiteliales de la mucosa oral, siendo las células epiteliales de la lengua las que presentan mayor expresión de ACE2 (17). Igualmente otro estudio también demostró la capacidad de infección y replicación del SARS CoV-2 en la mucosa gingival, mediante el análisis de secuenciación del ARN (RNA-Seq) de células únicas, estudios de inmunofluorescencia e hibridación in situ, que corroboraron la expresión de ACE 2 y TMPRSS2 en las células del epitelio de la mucosa oral y de las glándulas salivales mayores y menores, además confirmó que

la saliva de los pacientes con COVID-19 sintomáticos y asintomáticos contenían el SARS-CoV-2, recalcando la alta probabilidad de que la saliva sea un foco de transmisión del virus a otros individuos o a otras partes del cuerpo (19,20).

Otro estudio inmunohistoquímico confirmó la entrada del SARS-CoV-2 a los tejidos gingivales mediante una expresión más fuerte de ACE 2, TMPRSS2 y FURIN en el epitelio sulcular y de las bolsas periodontales (epitelio escamoso estratificado no queratinizado) comparado con el epitelio bucal de la superficie gingival (epitelio escamoso estratificado queratinizado), concluyendo que es posible que el epitelio de la bolsa periodontal sea un foco de infección del SARS-CoV-2 (21). Al mismo tiempo el estudio inmunohistoquímico y de GEO dataset (Gene Expression Omnibus) que analizó la expresión de ACE 2, FURIN y TMPRSS2 de 247 tejidos gingivales humanos con salud periodontal y otro grupo con periodontitis; demostró que los queratinocitos gingivales de tejidos con periodontitis presentan mayor expresión de TMPRSS2 y este estudio hace énfasis en que son los queratinocitos completamente diferenciados de la capa espinosa los que más expresan TMPRSS2 (22). Además de la mucosa oral, otro posible mecanismo de infección del SARS-CoV-2 a las células huéspedes es la presencia de SARS CoV-2 en el biofilm oral de pacientes COVID-19, que ha sido confirmado vía reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT- qPCR) (23).

## **2. MEDIADORES PROINFLAMATORIOS Y CITOQUINAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y AL COVID-19**

Durante el proceso de infección viral producido por el SARS-CoV-2, las células T y las células B disminuyen, mientras existe un aumento persistente de citoquinas proinflamatorias, por consiguiente, se produce daño en el tejido respiratorio que puede resultar en un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), secundario linfohistio-

citosis hemofagocítica (HLH) con síndrome hiperinflamatorio caracterizado por un fulminante y fatal hypercytokinaemia con daño multiorgánico; la HLH que está relacionado con una mayor severidad de COVID-19, se describe como un aumento de interleucinas IL2, IL7, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), proteínas inflamatorias de macrófago 1- $\alpha$  y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Además, el aumento de IL-6 en pacientes COVID-19, se asocia a supresión de la actividad de las células T que resulta en linfopenia; es importante notar que los pacientes en UCI tienen disminución de células TCD4+ y TCD8+, al mismo tiempo que presentan una concentración alta de TNF- $\alpha$  e IL-6 (24).

Un estudio demostró que pacientes con COVID-19 hospitalizados se asocian a niveles elevados de IL-6 y CRP (proteína C reactiva), por lo que concluyen que estos biomarcadores inflamatorios pueden ser considerados indicadores que nos ayuden a predecir la necesidad de ventilación mecánica asistida y aumento en la mortalidad en pacientes mayores así como pacientes con comorbilidades (25).

Asimismo, la iniciación y progresión de la periodontitis está relacionada con la respuesta inmune del huésped, siendo el rol de las citoquinas extremadamente importante en el mantenimiento de la homeóstasis, así como de la modulación y el proceso inflamatorio que conlleva al daño de los tejidos periodontales; esta respuesta inmune patológica del huésped hacia un microbioma disbiótico local inicia directamente entre el microbioma y las células del huésped como las células del tejido periodontal (células epiteliales de la mucosa y los fibroblastos gingivales), eventualmente por la continua estimulación del microbioma disbiótico, son recluidas células inmunes locales como las células mononucleares fagocíticas (MNPs), células presentadoras de antígeno (APC) y el subconjunto de células T como la Th17;

esta primera respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas en contra de las bacterias periodontales ocurre principalmente por la activación del reconocimiento de estas bacterias, siendo las citoquinas asociadas con esta respuesta la IL1, IL6 y el TNF- $\alpha$ , estas citoquinas proinflamatorias conducen a las rutas de activación y a la diferenciación de células del linaje linfocítico que van a secretar citoquinas adicionales que pueden actuar con efecto directo o con retroalimentación que activa y recluta subgrupos específicos de células inmunitarias y desencadena el daño tisular (24,26).

En la enfermedad periodontal establecida existe un infiltrado inflamatorio intenso en el tejido conectivo, caracterizado por la activación de células T y células B; esta irregularidad de células T en la periodontitis con activación del subtipo Th1, Th2 y Th17 resulta en el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-17E (IL-25) y IL-17, que activa otras células inmunes como los neutrófilos, las células dendríticas y las células B; estas células estimuladas son las que inducen a la liberación del ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) el cual promueve a los osteoclastos y causa la reabsorción ósea característica de la periodontitis (27). La periodontitis también se relaciona con aumento de niveles sistémicos de proteínas C reactiva (CRP), proteínas de la fase aguda, niveles de anticuerpos plasmáticos, factor de coagulación, recuento de células blancas totales, neutrófilos, citoquinas como TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL2 e IL6 y IFN- $\gamma$  (24).

El aumento de niveles circulantes de NETS (trampas extracelulas de neutrófilos) es otra característica de estas dos enfermedades en sus formas severas; los NETs son producidos por los neutrófilos activados en su estrategia para eliminar un patógeno, liberando estructuras en red de ADN y proteínas microbicidas al espacio extracelular (mieloperoxidasa, elastasa del neutrófilo (NE), catepsina G, lactoferrina, entre otros); la circulación de NETs tiene efectos proin-

flamatorios, que induce a inflamosomas, interferón y posteriormente a citoquinas proinflamatorias que terminan dañando el endotelio o que pueden ocluir el ducto de varios órganos, provocando el daño de los mismos, esto ocurre en los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2, en donde los NETs obstruyen pequeños y medianos vasos pulmonares y precipitan la patología del COVID-19; los pacientes con periodontitis presentan NETs circulantes, así como disminución en la degradación de NETs, que alteran la respuesta del huésped contribuyendo a la severidad de la COVID-19, especialmente en los vasos sanguíneos los NETs causan coagulopatías, daño de órganos e inmunotrombosis que caracteriza a los casos severos de COVID-19 (28,29).

Estudios mencionan que la enfermedad periodontal conduce al huésped a una respuesta hiper-inflamatoria con aumentos en la producción de citoquinas (IL1, IL6 y TNF- $\alpha$ ), elevación de marcadores inflamatorios como el CRP, por lo tanto, en presencia del SARS-COV2 que también es una enfermedad mediada por el sistema inmune, aumentan la producción de citoquinas sistémicas que alteran el epitelio respiratorio predisponiendo a una mayor inflamación, infección y complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en los casos de COVID-19 severos (12). Otro estudio menciona que esta asociación se basa en la carga viral oral, en la liberación de citoquinas y en la coexistencia de estas dos enfermedades que presentan biomarcadores inflamatorios elevados, interleucinas y quimioquinas que causan daño tisular en sus presentaciones más severas (30).

### 3. RELACION ENTRE EL MICROBIOMA ORAL Y EL SARS COV-2

La asociación entre el microbioma oral y las enfermedades respiratorias se ha establecido por la aspiración prolongada de microorganismos periodontales desde la orofaringe hacia la vía aérea inferior debido a factores de riesgo como pacientes que presentan

una higiene oral deficiente, aumento de la inhalación bajo condiciones normales o anormales, tos, y la utilización de ventilación mecánica asistida que pueden contribuir a las complicaciones de las enfermedades respiratorias (31). Otro estudio menciona cuatro mecanismos adicionales de asociación de cómo las bacterias periodontopatógenas colonizan las vías respiratorias: 1) Los biomarcadores asociados a la periodontitis que pueden cambiar la secreción y expresión de receptores de la superficie de la mucosa favoreciendo la adhesión y colonización de patógenos respiratorios, 2) las enzimas asociadas a la periodontitis que pueden alterar la película salival y bloquear la eliminación de las bacterias de la superficie oral y 3) los mediadores proinflamatorios y citoquinas asociados a la periodontitis que alteran el epitelio respiratorio y promueven la invasión de patógenos respiratorios y periodontales (32). Igualmente, una revisión bibliográfica postula que la hipoxia pulmonar producto de la infección del virus SARS-CoV-2 estimula el crecimiento de bacterias anaerobias estrictas y anaerobias facultativas que derivan del microbioma oral lo que resulta en una disbiosis respiratoria, este crecimiento de bacterias anaerobias en los pulmones originarias de la cavidad oral y sus metabolitos se asocian a una respuesta de células T-reg aumentada que resulta en enfermedades respiratorias más severas (33).

Con respecto a la capacidad de las bacterias periodontopatógenas de exacerbar la progresión de las enfermedades respiratorias a través de su capacidad de inducir a respuestas inflamatorias y aumentar la secreción de citoquinas proinflamatorias; un estudio in vivo en ratones utilizando técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) demostró que el *Fusobacterium nucleatum*, una de las bacterias anaerobias responsable de la enfermedad periodontal, puede estimular la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en las células epiteliales bronquiales de los órganos respiratorios inferiores (34). De igual importancia, en otro

estudio in vivo las bacterias periodontopatógenas especialmente el *F. nucleatum* fue responsable del aumento de la expresión del receptor ACE2 en las células epiteliales de los alveolos pulmonares humanos, al mismo tiempo que inducía a la producción de citoquinas IL-6 e IL-8 en las células epiteliales pulmonares; por consiguiente, estos estudios sugieren que las bacterias periodontopatógenas son estimulantes proinflamatorias del tracto respiratorio inferior (35).

Uno de los principales patógenos relacionados con la severidad y progresión de las enfermedades respiratorias es la *Porphyromonas gingivalis*, bacteria periodontopatógena que a través de su factor de virulencia gingipaínas, que es una proteasa, aumentan la expresión del receptor del factor activador de plaquetas (PAFR) resultando en el aumento de la adhesión de *S. pneumoniae* a las células epiteliales alveolares del tracto respiratorio inferior lo que permite la infección de neumonía bacteriana, esto se relacionada con la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades respiratorias (36,37). Por otra parte, la *P. gingivalis* presenta una habilidad para evadir el sistema inmune; un estudio menciona que en los primeros estadios de invasión a los tejidos gingivales, la *P. gingivalis* inhibe la expresión de IL-8 resultando en una demora del reclutamiento de neutrófilos, lo que afecta el sistema inmune local y aumenta el crecimiento de patógenos, pero una vez que existe el crecimiento de bacterias patógenas en número, un biofilm establecido, y al necesitar de la inflamación como fuente de nutrición, ellas de manera proactivas inducen a la inflamación, este tipo de mecanismo de evasión al sistema inmune del huésped puede no sólo promover su crecimiento local, pero también puede facilitar la colonización y replicación de otros patógenos en órganos distantes, como el SARS-Cov2 en las células epiteliales del pulmón (38,39).

#### 4. FACTORES DE RIESGO COMUNES A OTRAS COMORBILIDADES

Se han determinado grupos de riesgo para el desarrollo de COVID-19 severa, mencionados anteriormente, estando dentro de este grupo la enfermedad periodontal. Se señalará las posibles asociaciones entre estas enfermedades, COVID-19 severo y la enfermedad periodontal.

**El envejecimiento:** el proceso de envejecimiento celular ocurre de manera natural durante el proceso de envejecimiento de los humanos y otros seres vivos pero estas células pueden acumularse o bajo procesos de estrés producirse un envejecimiento prematuro de las células contribuyendo al daño celular y a la inflamación que pueden causar el desarrollo de enfermedades sistémicas; en general, la aceleración del proceso de envejecimiento celular es originado por especies reactivas del oxígeno (ROS) formados durante un proceso inflamatorio crónico, fumar cigarrillos o subproductos de bacterias Gram-negativos (38).

Un estudio señala que el contacto prolongado con lipopolisacáridos, un componente de la pared celular de las *P. gingivalis*, puede iniciar el envejecimiento celular prematuro de las células epiteliales del pulmón, los precursores de adipocitos y las microglías, a través del reclutamiento de neutrófilos, citoquinas proinflamatorias y células fagocíticas; esta respuesta del sistema inmune del huésped a las bacterias estimulan la formación de ROS, generando indirectamente el deterioro de los tejidos periodontales, incluyendo el ADN celular; este daño celular local resulta en una disfunción celular indirecta en el epitelio pulmonar; y al aumento de expresión de proteínas transmembranas y ACE 2; concluyendo que las bacterias periodontales de la cavidad oral tiene la capacidad de acelerar el envejecimiento de órganos distantes, como los pulmones; y este envejecimiento celular facilita la entrada y la replicación viral del SARS CoV-2 en las células del pulmón (40,41).

**Diabetes:** La relación de riesgo bidireccional de la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad periodontal ha quedado establecida por múltiples estudios, siendo los niveles de glicemia un factor biológico asociado con la progresión de la enfermedad periodontal; dentro de los mecanismos propuestos es la respuesta inmune deteriorada, el daño tisular por la hiperglicemia y la disbiosis; recalcando que las personas con periodontitis severa se asocian con aumentos de hemoglobina glicosilada (HbA1C) en pacientes con o sin diabetes tipo2 (42–44). Un estudio nos menciona que esta relación se debe a los niveles elevados de mediadores proinflamatorios y protrombóticos en suero (PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6) que presentan los pacientes periodontales, ya que la presencia de citoquinas periféricas es un factor patogénico central dentro de la diabetes, en conclusión, es posible que la inflamación sistémica asociada a la respuesta inflamatoria local inducido por la microbiota disbiótica periodontal conduzca a resistencia a la insulina (45). En cuanto a su asociación con la severidad del COVID 19, los pacientes DM tipo 2 con glicemias elevadas crónicas presentan aumento de la expresión de ACE2, así como altos niveles plasmáticos de FURINA que aumenta la entrada del SARS-COV 2 a las células, también presentan niveles aumentados de mediadores inflamatorios (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) y metaloproteinasas que alteran la respuesta inmune de los macrófagos y reducen la producción de colágeno de los fibroblastos resultando en lentitud de la reparación tisular; Por lo tanto, la hiperglicemia posiblemente aumenta el riesgo de desarrollar periodontitis y de iniciar la sobreexpresión de ACE2 en el tejido periodontal de los pacientes DM TIPO 2, eventos potencialmente esenciales para la infección del virus SARS-CoV- 2 y el desarrollo de formas severas del COVID-19 (46,47).

**Enfermedades cardiovasculares (ECV):** Las enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de procesos no contagiosos que afectan de forma primaria al corazón y los vasos sanguíneos, en el que se

incluyen: patologías cardíacas coronarias, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva y patologías arteriales periféricas. Las ECV se deben principalmente a aterosclerosis (48). La EFP y la Federación Mundial del Corazón (WHF) indican que dentro de los mecanismos de relación entre la periodontitis y la ECV son la disfunción endotelial que exhiben los pacientes con periodontitis y el aumento de la formación de ateromas que promueven los patógenos periodontales como la *P. gingivalis*, a través de secreción de citoquinas y moléculas de adhesión celular (11). Otros mecanismos propuestos son los niveles elevados de interleucinas en suero (IL-6) y metaloproteinasas, que se relacionan con ECV en la aceleración del proceso aterosclerótico y aumento de biomarcadores inflamatorios sistémicos como la CRP (11)(49). Un estudio nos indica que la posible asociación entre la ECV, la enfermedad periodontal y COVID-19 puede ser su patofisiología, representada en inflamación, donde participen citoquinas proinflamatorias y un estado de respuesta inflamatorio crónico sistémico con niveles séricos elevados de CRP; este biomarcador que se encuentra elevado en las formas severas del COVID-19 y de la periodontitis y representa un factor de riesgo cardiovascular (50).

**Obesidad:** La obesidad es un factor predictivo para el desarrollo de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, DM, entre otras. La asociación entre enfermedad periodontal (EP) y obesidad es bidireccional, entre los mecanismos de asociación está el aumento de la producción de adipocinas proinflamatorias evidentes en el fluido crevicular y el plasma sanguíneo, creando un ambiente que favorece a la inflamación que modifican la respuesta del huésped a las bacterias en el tejido gingival y conducen a la enfermedad periodontal; también el tejido adiposo disfuncional se asocia con el aumento de macrófagos, células B, T helper (Th1), Th17, eosinófilos y neutrófilos que liberan citoquinas proinflamatorias como

TNF- $\alpha$  e IL-6, que además de hallarse aumentados en pacientes obesos estimulan la producción de metaloproteinasas; esta inflamación sistémica asociada con la obesidad aumenta la inflamación periodontal y el proceso destructivo causado por el microbioma oral disbiótico que los hace más susceptible a infecciones virales y bacterianas (51)-(52). La obesidad también es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de COVID-19 severa, uno de los mecanismos que los asocian es la inflamación crónica, causada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad, que en presencia del virus SARS-COV 2 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes (53). Al mismo tiempo, los niveles de expresión del receptor ACE2 son más elevados en el tejido adiposo que en los pulmones; no obstante, los pacientes obesos al presentar un número mayor de adipocitos, incrementan el número de células que expresan ACE2 (46)(54).

**Tabaquismo:** la enfermedad periodontal y el tabaquismo tienen una correlación positiva en la severidad de ambas, esto se comprueban en los estudios que validan los factores de riesgo asociados con la pérdida dental; así mismo, la cantidad de tabacos que consume un paciente periodontal es considerado un factor relacionado al aumento de la progresión de la enfermedad periodontal (55,56). Un estudio nos indica diferentes mecanismos que asocian estas dos enfermedades, como el cambio en la microbiota subgingival de los pacientes fumadores independientemente de su estado periodontal, debido a que el tabaquismo promueve una microbiota subgingival patógena relacionada a la alteración de la formación del biofilm a través de cambios en los factores de virulencia de las bacterias, como en el caso de la Fim A de la *P. gingivalis*, fimbria que es clave en la colonización e invasión del periodonto a través de la adhesión a proteínas salivares, matriz extracelular y bacterias; también describe que la disminución del oxígeno en las bol-

sas periodontales de pacientes fumadores crea un habitat favorable para el crecimiento de patógenos periodontales anaerobios como la *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* y la *A. actinomycetemcomitans* incluso en sitios con profundidad de sondaje  $\leq 5$  mm; otro efecto del tabaco es la respuesta inmune alterada caracterizada por un aumento de la respuesta inflamatoria, disminución de las células reguladoras como la células NK, alteración en la quimiotaxis y la fagocitosis de los neutrófilos, estas acciones son críticas para la defensa contra la invasión bacteriana y aceleran la destrucción periodontal (57). De igual importancia, un estudio menciona que los tejidos de la cavidad oral expuestos a la nicotina del tabaco presentan una vasoconstricción transitoria; posiblemente esta pequeña, crónica y repetitiva vasoconstricción, así como deficiencias en la revascularización de la microcirculación oral contribuyen a un trastorno de la respuesta inmune y demoras en la cicatrización; igualmente, otros componentes del tabaco inducen a stress oxidativo de las células endoteliales a través de ROS e incluso causan necrosis; esto comprueba que el tabaquismo juega un rol importante en la susceptibilidad y severidad de la destrucción periodontal en pacientes fumadores (58).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el tabaquismo son señalados como factores de riesgo importantes para el desarrollo de COVID-19 severa; asimismo, se ha comprobado que la posible relación en pacientes con EPOC, tabaquismo activo y COVID-19 es el aumento en la expresión de ACE2 en las vías respiratorias superiores (46).

## Discusión

El presente estudio tiene por finalidad demostrar mediante evidencia científica la posible asociación entre la periodontitis y el riesgo de complicaciones de la enfermedad COVID-19, esto ha sido evaluado en la revisión sistemática de Espinoza y cols. (30) que incluye dos estudios observacionales de casos-control: el estudio de Qatar

(14) y el estudio de Reino Unido (59) que encontraron una asociación positiva entre la periodontitis, complicaciones y el aumento de riesgo de muerte por COVID-19, pero el último estudio, no apoya la hipótesis de aumento de infección del SARS-CoV-2 en pacientes periodontales; concluyendo que si existe una asociación entre estas dos enfermedades, pero sugieren mejorar la metodología y disminuir la heterogeneidad clínica. De la misma forma, los resultados del estudio observacional de Alnomay y cols. (60) encontraron un aumento de severidad del COVID-19 en pacientes con periodontitis, esto es un 12,23% de pacientes con periodontitis que necesitaron ventilación asistida comparados con un 3,72% de pacientes no diagnósticos con periodontitis. A la vez, el estudio pionero de casos y control de Anand y cols. (61) que tuvo una directa examinación de parámetros periodontales de los pacientes con COVID-19, también asociaron un aumento de la prevalencia y severidad de periodontitis y la gravedad de la infección de SARS-CoV-2.

En estas dos enfermedades, COVID-19 y la periodontitis, la respuesta inmune del huésped es la que rige el curso de la enfermedad, caracterizados por el reclutamiento de células inflamatorias y el aumento de liberación de citoquinas; en general, los estudios revisados relacionan las rutas inflamatorias de estas dos enfermedades demostrando niveles séricos sistémicos elevados de CRP, proteínas de la fase aguda, factores de coagulación, citoquinas IL-1 $\beta$ , IL6, IL2, IL7, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Th17 y niveles elevados circulantes de NETS (24–26,28,29). En este sentido, los estudios de Sukumar y cols. (16) y Espinoza y cols. (30) reflejan la posibilidad de un efecto sumatorio que genera el estado hiperinflamatorio sistémico de los pacientes periodontales, que puede aumentar el riesgo de un mal pronóstico de los pacientes COVID-19. Por otra parte, los estudios de Gosh A., Joseph B. y Anil S. (40) y Fabri cols. (24) proponen que además de la inflamación sistémica crónica en pacien-

tes periodontales existe una hiperactividad y reducción de niveles de células TCD4+ y TCD8+, relacionadas con el daño tisular y la tormenta de citoquinas en los pulmones en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 que eventualmente puede resultar en la muerte de estos pacientes.

El mecanismo cómo el microbioma oral se relaciona con las enfermedades respiratorias, está establecido por la capacidad de las bacterias periodontopatógenas y sus factores de virulencia de aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias que tienen un efecto local y sistémico a nivel del tracto respiratorio inferior (32,35). Esto se demuestra en los estudios in vivo de Hayata M y cols. (34) y el Takahashi Y. y cols. (35) que comprueban que el *F. nucleatum* es la bacteria periodontopatógena que más se relaciona con el aumento de la estimulación de producción de citoquinas a nivel de las células epiteliales del tracto respiratorio inferior. Al mismo tiempo que los estudios de Imai y cols. (38) y Hajishengallis (39) le atribuyen a la *P. Gingivalis* la capacidad de evadir el sistema inmune del huésped provocando demora en el reclutamiento de neutrófilos a nivel local y sistémico; en contraste los estudios de Ghosh (40) y de Aquino-Martinez R y cols. (41) concluyen que el envejecimiento celular relacionado con la *P. gingivalis* resulta en el aumento de la expresión de proteínas transmembranas y ACE2; en general, estos estudios concluyen que el microbioma oral puede afectar el tracto respiratorio inferior no precisamente por su capacidad de colonización, sino por su capacidad de inducir a la producción de citoquinas que le hacen susceptible a complicaciones de enfermedades respiratorias como la COVID-19.

La evidencia nos exhibe la importancia de la cavidad oral en la infección del SARS-CoV-2 al confirmarse la presencia de los factores ACE2, TMPRSS2 y FURIN que favorecen la entrada y replicación del SARS Cov-2 en las células del huésped (3). Los estudios de Xu H. y cols. (17) y Huang N. (20) comprue-

ban la expresión de estos factores en la mucosa oral y los tejidos periodontales; pero además el estudio de Ohnishi T. y cols (22) concluyó que los tejidos de pacientes periodontales presentan mayor expresión de TMPRSS2, al igual que el estudio de Sakaguchi W. (21) que comprueba una expresión más fuerte de estos factores en el epitelio de la bolsa periodontal lo que resulta en la mayor susceptibilidad a la infección del SARS-CoV-2. No obstante, Gomes y cols. (23) y Lloyd G, Molayem S, Cruvinel e Chapple I. (62) asocian el aumento de riesgo de severidad del COVID-19 en pacientes periodontales debido a la capacidad del biofilm y la saliva de ser reservorios del SARS-CoV-2; esto resulta en la hipótesis que brinda Lloyd G, Molayem S, Cruvinel e Chapple I. (62) de una ruta vascular de transferencia del SARS-CoV-2 a través de la cavidad oral hacia los pulmones, donde la saliva infectada con el virus en presencia de bolsas periodontales facilita la transmisión del virus al sistema circulatorio.

Finalmente, los factores de riesgo y comorbilidades que se relacionan con la severidad de la periodontitis y la enfermedad de COVID-19 son similares como la diabetes, envejecimiento, obesidad, enfermedades cardiovasculares, principalmente la hipertensión y el tabaquismo (5). Basándonos en los resultados de los estudios revisados de Baltazar T. y Zamora A.(46) y Nair V. y Tshering P.(54) que proponen que esta población presenta una alta expresión de ACE2 y deterioro de la respuesta inmune, que los hace más susceptible a la infección del SARS-CoV-2; así mismo, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y el aumento de niveles de marcadores inflamatorios sistémicos como la CRP hacen que estos pacientes presenten una inflamación sistémica crónica que los hacen susceptibles a respuestas inmune exacerbada y que se produzca una tormenta de citoquinas frente a enfermedades bacterianas y virales como el COVID-19.

## Conclusiones

La evidencia actual no apoya de forma concluyente una asociación entre la periodontitis y el riesgo de complicaciones y muerte de la COVID-19, el análisis de la literatura disponible actualmente sólo proporciona niveles bajos de evidencia que apuntan que esta asociación es posible, y principalmente resalta la biología de los mecanismos de asociación, esto sugiere que existe la necesidad de ensayos clínicos para producir estudios con mayor evidencia que comprueben los mecanismo de asociación de estas dos enfermedades con el fin de identificar con claridad el riesgo que presentan los pacientes con periodontitis de exhibir casos más severos de COVID-19 y finalmente recalca lo esencial de promover una buena higiene oral y salud periodontal en los pacientes, no solo en beneficio de la dentición, sino también para preservar una buena salud general.

## Bibliografía

Needleman I, Garcia R, Gkrantias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio A Di, et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018;

World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. *World Heal Organ [Internet]*. 2020;(December):1–3. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly\\_epidemiological\\_update\\_22.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf)

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*. 2020;14(2):185–92.

Beacon TH, Su RC, Lakowski TM, Delcuve GP, Davie JR. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics. *IUBMB Life*. 2020;72(11):2331–54.

Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020;11(3):668–78.

Culp WC. Coronavirus Disease 2019: In-Home Isolation Room Construction. *A&A Pract*. 2020;14(6):e01218.

G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;

Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380–7.

Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7–13.

Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz-Guzik M, Barbosa Ribeiro A, Orlandi M, et al. Periodontitis is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):28–39.

Sanz M, Castillo AM del, Jepsen S, D’Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2019;00:1–21.

Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4):S164–9.

Fine N, Chadwick JW, Sun C, Parbhakar KK, Khoury N, Barbour A, et al. Periodontal Inflammation Primes the Systemic Innate Immune Response. *J Dent Res [Internet]*. 2021;100(3):318–25. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034520963710>

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*. 2021;48(4):483–91.

Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafin-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses [Internet]*. 2020;144(June):109969. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>

Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*. 2021;49(3).

- 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;12(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Zhong M, Lin BP, Gao H Bin, Young AJ, Wang XH, Liu C, et al. Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of SARS-CoV-2 entry. *bioRxiv*. 2020;
- Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Heal*. 2022;2(January):1–7.
- Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*. 2021;27(5):892–903.
- Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, et al. Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–16.
- Ohnishi T, Nakamura T, Shima K, Noguchi K, Chiba N, Matsuguchi T. Periodontitis promotes the expression of gingival transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), a priming protease for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Oral Biosci* [Internet]. 2022;64(2):229–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.04.004>
- Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG, Angst PDM, Lamers ML, da Silva ISB, et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol*. 2021;48(7):880–5.
- Fabri GMC. Potential link between COVID-19 and periodontitis: cytokine storm, immunosuppression, and dysbiosis. *Ohdm*. 2020;19(December):1–5.
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2019;11(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Ebersole JL, Dawson D, Emecen-Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology* 2000. 2017.
- Vitkov L, Knopf J, Krunić J, Schauer C, Schoen J, Minnich B, et al. Periodontitis-Derived Dark-NETs in Severe Covid-19. *Front Immunol*. 2022;13(April):1–8.
- Camici G, De Larrañaga G. Trampas extracelulares de neutrófilos: un mecanismo de defensa con dos caras. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(2):70–5.
- Espinoza Espinoza DA, Dulanto-Vargas JA, Cáceres-LaTorre OA, Lamas-Castillo FE, Flores-Mir3 C. Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. *Soc Prev community Dent*. 2021;626–38.
- Alghamdi S. The Relationship between Oral Microbiome and SARS-CoV-2. *J Pharm Res Int*. 2021;(December 2021):73–87.
- Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH, Sumayli HA, Mobaraki AYJ, Sultan A, et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398–403.
- 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;11(July):1–13.
- Hayata M, Watanabe N, Tamura M, Kamio N, Tanaka H, Nodomi K, et al. 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*. 2019;53(1):49–61.
- Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Yokoe S, Suzuki R, Sato S, et al. Expression of the sars-cov-2 receptor ace2 and proinflammatory cytokines induced by the periodontopathic bacterium *Fusobacterium nucleatum* in human respiratory epithelial cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–13.
- Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2021;57:224–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.10.003>
- Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi Ryutaro. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID 19. *J Oral Sci*. 2021;63:1–3.
- Aquino-Martinez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 lung infection in older people and periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(2):1–17.
- Hajishengallis G, Lamont RJ. Breaking bad: Manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):328–38.
- Ghosh A, Joseph B, Anil S. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2022;(April):1011–20.

- Aquino-Martinez R, Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Periodontal disease and senescent cells: New players for an old oral health problem? *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1–22.
- Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013.
- Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;137:231–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;
- MONTERO E, MADIÁNOS P, HERRERA. D. Diabetes y enfermedades periodontales su asociación bidireccional y sus implicaciones. *Rev científica la Soc Española Periodoncia*. 2017;8(salud periodontal y salud general).
- Zamora-Pérez AL, Baltazar-Díaz TA. Enfermedad periodontal y COVID-19: factores de riesgo y mecanismos compartidos. *Rev Mex Periodontol*. 2021;12(1–3):12–7.
- Casillas Santana MA, Arreguín Cano JA, Dib Kanán A, Dípp Velázquez FA, Munguía PDCS, 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 (Kaunas)*. 2021;57(5).
- D'AIUTO F, ORLANDI. M. Periodontitis y enfermedades cardiovasculares. *Rev científica la Soc Española Periodoncia*. 20017;8(Salud periodontal y salud general).
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMEW, Velden U Van Der. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol*. 2000;
- Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Tervahartia T, Sorsa T, Sakellari D. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent*. 2022;514–20.
- Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;
- Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):125–53.
- Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Aten Primaria* [Internet]. 2020;52(7):496–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
- Nair V, Tshering P. COVID-19 AND PERIODONTAL DISEASE- A REVIEW. *Int J Med Sci Curr Res*. 2022;5(2):358–61.
- Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*. 2003;
- Tonetti, Greenwell K. Staging and Grading Periodontitis. *J Periodontol*. 2018;
- Jiang Y, Zhou X, Cheng L, Li M. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease. *Front Microbiol*. 2020;11(January):1–13.
- Silva H. Tobacco use and periodontal disease—the role of microvascular dysfunction. *Biology (Basel)*. 2021;10(5):1–27.
- Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front Med*. 2020;7(November):1–7.
- Alnomay N, Alolayan L, Aljohani R, Almashouf R, Alharbi G. Association between periodontitis and COVID-19 severity in a tertiary hospital: A retrospective cohort study. *Saudi Dent J* [Internet]. 2022;34(7):623–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.07.001>
- Jadhav P, Anand PS, Kumar SR. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease ( COVID-19 ). 2021;(July 2021):584–90.

Lloyd-jones G, Molayem S, Pontes CC, Chapple I.  
Journal of Oral Medicine and Dental The COVID-19  
Pathway : A Proposed Oral- Vascular-Pulmonary  
Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importan-  
ce of Oral Healthcare Measures. 2021;2(1):1-24.



**CITAR ESTE ARTICULO:**

Salgado Rosado, T. C., & Villamarín Flores, F. A. (2023). Mecanismos de asociación entre la periodontitis y el COVID-19. RECIAMUC, 7(1), 299-313. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(1\).enero.2023.299-313](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.299-313)