



## Asociación entre enfermedad periodontal y COVID-19

Autores: Patricia María Bermudez Fuentes <sup>(1)</sup> Lya del Rosario Magariño Abreus <sup>(2)</sup> Rodolfo Javier Rivero Morey <sup>(3)</sup> Dra. Carla María García San Juan <sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Estomatología, segundo año. AA Cirugía Maxilofacial. Facultad de Estomatología. Cienfuegos, Cuba.

<sup>(2)</sup> Estomatología, segundo año. AA Cirugía Maxilofacial. Facultad de Estomatología. Cienfuegos, Cuba. <sup>(3)</sup> Medicina, quinto año. AA Neurocirugía. Facultad de Medicina. Cienfuegos, Cuba.

<sup>(4)</sup> Residente de primer año de Periodoncia. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba.

### Resumen

Introducción: las enfermedades periodontales se encuentran catalogadas entre las afecciones más comunes del género humano. Recientemente, la comunidad científica analiza el potencial riesgo directo de esta entidad con el aumento de la gravedad de la COVID-19. Objetivo: describir la asociación entre la enfermedad periodontal y la evolución de los pacientes con COVID-19. Método: se tuvo en cuenta la literatura científica en idioma español e inglés, utilizando los principales gestores de información como Scielo, PubMed, Wiley Online Library y el motor de búsqueda Google Académico. Fueron empleados en lo fundamental los descriptores siguientes: COVID-19, SARS-CoV-2 y enfermedad periodontal. Se identificaron como fuentes de información primaria los artículos originales, además se incluyeron artículos de revisión y cartas al editor. Se obtuvieron 35 bibliografías, de ellas el 88% actualizada. Resultados: son varias las razones biológicas para considerar a la periodontopatía como factor de riesgo de enfermedades respiratorias y como tal, puede contribuir al desarrollo de complicaciones respiratorias en pacientes con COVID-19. Actualmente, se plantean múltiples hipótesis que constituyen el punto partida para explicar la conexión entre ambas entidades.

Conclusiones: es evidente que la cavidad bucal desempeña un papel fundamental, tanto en lo relativo a la infección por SARS-CoV-2, como en el pronóstico y posible agravamiento del cuadro clínico de COVID-19. Sin embargo, aún es necesaria una mayor producción científica encaminada al estudio de los mecanismos inmunoquímicos y fisiopatológicos de esta asociación, pudiendo tener carácter bidireccional.

Palabras clave: ENFERMEDAD PERIODONTAL; CAVIDAD BUCAL; COVID-19; SARS-COV-2.



## Introducción

Las enfermedades periodontales (EP) se encuentran catalogadas entre las afecciones más comunes del género humano. Las periodontopatías han sido consideradas como una pandemia silenciosa con fisiopatología multifactorial compleja. <sup>(1)</sup> Se considera como una entidad inflamatoria, crónica, que tiene como factor etiológico primario una biopelícula de origen bacteriano altamente organizada en un nicho ecológico favorable para su crecimiento y desarrollo; la cual con el concurso de unos factores adicionales de origen local y sistémico ocasionan la contaminación y destrucción de los tejidos de soporte del diente. Sus principales manifestaciones clínicas incluyen sangrado, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsa periodontal, disfunción masticatoria y pérdida del diente. <sup>(2)</sup>

Recientemente, la comunidad científica, además de considerar a la cavidad bucal como factor de riesgo en la COVID-19 al estar avalada la conexión entre patología oral y desencadenamiento de procesos sistémicos, también analiza el potencial riesgo directo de esta entidad con el aumento de la gravedad de la infección vírica.

Según datos epidemiológicos, la gingivitis y la periodontitis son las más prevalentes. De acuerdo con la clasificación más actual de patologías periodontales (2018), la gingivitis se especifica como una inflamación local inducida por el acúmulo de biofilm dental, contenido dentro del tejido gingival, que normalmente no se extiende hasta la inserción periodontal. Mientras que la periodontitis, se define, como característica principal, por una pérdida de soporte de los tejidos periodontales debida a inflamación. <sup>(3)</sup>

Las EP han sido muy estudiadas por su enorme relación con la salud, demostrando que se pueden presentar como una manifestación de trastornos sistémicos e influyen en la etiología de diversas enfermedades generales; comparten factores de riesgo con las enfermedades crónicas más importantes de la actualidad, como enfermedades cardiovasculares, reumáticas, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes. <sup>(4-6)</sup> Curiosamente, estos mismos factores se han asociado ampliamente con la progresión o la gravedad de la COVID-19; dado que aspectos inflamatorios y disbióticos afectan la salud sistémica, es posible que el estado periodontal indique el riesgo de complicación. <sup>(7)</sup>

Por su parte, la COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, detectada por primera vez a finales de 2019, se ha convertido rápidamente en una pandemia mundial. <sup>(8)</sup> Provoca un cuadro clínico variable que puede llegar a comprometer



la vida. En los casos más graves se reporta una neumonía severa en que el paciente requiere hospitalización, y asistencia respiratoria mediante ventilación mecánica. <sup>(9)</sup>

La asociación entre infecciones microbianas orales como las periodontopatías y los desórdenes sistémicos no es un concepto nuevo; fue planteado por primera vez por los sirios en el siglo VII a.C. <sup>(5)</sup> Este enfoque se remonta a la teoría de la infección focal de 1991, en la que Miller indicó que los microorganismos y sus productos son capaces de acceder a otras partes del cuerpo distantes de la boca. Posteriormente fue introducido el concepto de «medicina periodontal» como una disciplina centrada en la validación de esta relación y su plausibilidad biológica utilizando estudios en humanos. Actualmente ha habido un auge en la investigación de las posibles asociaciones entre las periodontitis y condiciones sistémicas; basado en que los patógenos periodontales y sus productos, así como los mediadores inflamatorios pueden entrar en el torrente sanguíneo. <sup>(10)</sup>

Considerada uno de los problemas importantes de salud pública en el mundo, es la segunda enfermedad bucal más prevalente después de la caries dental. Actualmente se ha notado el aumento de su incidencia en un 50%, atribuido a la población cada vez más envejecida. <sup>(4)</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, alrededor del 15% de los adultos tienen enfermedad periodontal avanzada. Se considera la principal causa de pérdida de dientes en adultos. <sup>(4)</sup> Más de 538 millones de personas presenta periodontitis severa, de ellas, el grupo de la tercera edad el más afectado. <sup>(11)</sup> La gingivitis afecta aproximadamente al 80% de los niños en edad escolar y se plantea que más del 70% de la población adulta ha padecido de gingivitis, periodontitis o ambas. <sup>(5)</sup>

En la última Encuesta de Salud Oral en España (2020) se indica que entre un 25-34% de adultos tienen bolsas periodontales, revistiendo un carácter severo en el 8% de los adultos jóvenes y el 12% de los adultos mayores. <sup>(12)</sup>

En Latinoamérica se evidencia una distribución no homogénea, concentrándose el problema en ciertos grupos considerados más vulnerables de acuerdo a características socio demográficas; además la información actual disponible esta presentada de forma limitada y fragmentada. <sup>(2)</sup> En Chile, cerca del 90% de la población adulta presenta enfermedad periodontal; mientras que en México la mayoría carece de los servicios básicos de salud, por ese motivo, la salud oral no es percibida como una necesidad. <sup>(4)</sup>

En Cuba, se estima que prevalece en el 60-80% de la población; y en la medida que se eleva la edad, aumenta su frecuencia, severidad y se hace menos reversible. <sup>(13)</sup> Además,



el 70% de población adulta está afectada con enfermedades periodontales a partir de los 30 años. <sup>(14)</sup>

Existen artículos cubanos <sup>(14)</sup> publicados sobre las periodontopatías y su relación con enfermedades sistémicas; sin embargo, hasta la fecha, no fueron hallados estudios que relacionen directamente a la enfermedad periodontal con la COVID-19.

Determinar esta asociación actualmente es difícil, pues en la mayoría de los casos no se cuenta con una evaluación periodontal previa al diagnóstico. En este sentido, se impone la necesidad de identificar las diferentes comorbilidades para ayudar a detectar grupos de riesgo, establecer recomendaciones pertinentes e implementar medidas preventivas. La odontología y la especialidad de periodoncia deben colaborar con la investigación en la búsqueda de controlar un posible factor de riesgo indirecto, previendo reducir la morbilidad ocasionada por este virus; lo que contribuirá a proporcionar una respuesta cada vez más efectiva y preventiva en pandemias futuras. En consecuencia, el objetivo de este trabajo es describir la asociación entre la enfermedad periodontal y la evolución de los pacientes con covid-19.

#### Método

Se realizó una revisión bibliográfica teniendo en cuenta la literatura científica en idioma español e inglés, utilizando los principales gestores de información como Scielo, PubMed, Wiley Online Library y el motor de búsqueda Google Académico. Fueron empleados en lo fundamental los descriptores siguientes: COVID-19, SARS-CoV-2 y enfermedad periodontal. Se identificaron como fuentes de información primaria los artículos originales, además se incluyeron artículos de revisión y cartas al editor. Se obtuvieron 35 bibliografías, de ellas el 88% actualizadas.

#### Desarrollo

El origen de la enfermedad periodontal es un crecimiento acelerado mayoritariamente de especies bacterianas, sobre todo Gram negativas y anaerobias, lo que provoca una respuesta inflamatoria que puede tener efecto sistémico en el huésped y la subsecuente destrucción del tejido de soporte dental. <sup>(15)</sup>

Una vez que los patógenos periodontales y sus toxinas tales como enzimas y lipopolisacáridos (LPS) citolíticos tienen acceso a la corriente sanguínea, se produce un número de mediadores inflamatorios, incluyendo factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), prostaglandina E2 (PGE2) y  $\gamma$ -interferón ( $\gamma$ -IFN); los cuales pueden entrar en la circulación, contribuir a la carga inflamatoria e inducir la producción de reactantes de fase aguda. <sup>(10, 16)</sup>



En este sentido, la evidencia actual indica que existe asociación entre el estado periodontal y el desarrollo y/o agravamiento de afecciones pulmonares. Se ha descrito la relación del biofilm dental alterado con la evolución de neumonía nosocomial, aguda o adquirida hospitalaria, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria. <sup>(10, 15, 17)</sup>

Este planteamiento se basa en que la cavidad oral es un reservorio natural de patógenos respiratorios como la *Chlamydia pneumoniae*; estos microorganismos presentes en las bolsas periodontales se pueden aspirar a la parte inferior de la vía aérea, lo que unido a la sensibilización epitelial y la diseminación hematológica de los mediadores proinflamatorios tales como citoquinas y metaloproteinasas, producidas en el tejido periodontal, pueden aumentar la carga inflamatoria y exacerbar la actividad de la enfermedad para disminuir el flujo de aire. Esta carga inflamatoria puede amplificarse mediante la estimulación del hígado provocando la producción de proteína C reactiva, interleucina-6, transferrina, apolipoproteína, que a su vez potencian la respuesta inflamatoria en los tejidos pulmonares. <sup>(18)</sup>

Varios mecanismos han sido explorados en aras de explicar la capacidad de los patógenos orales para exacerbar la infección pulmonar, entre ellos: la modificación de las superficies mucosas a lo largo del tracto respiratorio por enzimas periodontales, lo que facilita la colonización por patógenos; destrucción por estas enzimas de las películas salivales bacterianas dificultando su eliminación de las superficies mucosas; así como el epitelio respiratorio puede verse alterado por las citocinas periodontales que promueven la infección por patógenos respiratorios. <sup>(19)</sup>

Son varias las razones biológicas para considerar a la periodontopatía como factor de riesgo de enfermedades respiratorias y como tal, puede contribuir al desarrollo de complicaciones respiratorias en pacientes con COVID-19. <sup>(20)</sup>

#### Fisiopatología de la COVID-19

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan sintomatología relativamente leve, pero en aproximadamente la cuarta parte de los casos, la infección puede progresar a enfermedad grave con disnea y congestión pulmonar severa. La afectación multiorgánica puede dar lugar a insuficiencia respiratoria, shock, síndrome de dificultad respiratoria aguda, arritmia, lesión aguda del miocardio, lesión hepática aguda, sepsis e incluso la muerte. <sup>(21)</sup>



Esta progresión está asociada a un aumento extremo de citocinas pro-inflamatorias, incluidas interleuquinas (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12), interferones (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10). Este aumento llamado “tormenta de citoquinas”, conlleva a la muerte por una respuesta inflamatoria sistémica no controlada. En pacientes de edad avanzada y con existencia de comorbilidades el riesgo de complicaciones graves aumenta. <sup>(5)</sup>

La respuesta inflamatoria crónica que de base presente el paciente al momento de ser infectado, emerge como un factor determinante en la patogenia de esta patología y podría llegar a generar la diferencia entre ser portadores del virus asintomático, tener síntomas muy leves o tener un cuadro muy severo y llegar a la muerte. <sup>(7)</sup>

#### Asociación de las EP con la COVID-19

Se considera que en ambas entidades se genera un estado inflamatorio por la liberación de citocinas. Estas moléculas inducen el desarrollo de la enfermedad periodontal, que a su vez podría incrementar la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con COVID-19, agravando así la enfermedad. <sup>(1, 22)</sup>

Los mediadores pro-inflamatorios liberados en las periodontopatías han sido relacionados con la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus y la hipertensión; si se tiene en consideración que estas patologías en la actualidad están alterando la morbilidad y la mortalidad de la COVID-19, se puede deducir que también existirían resultados adversos en pacientes que sufren de periodontitis. <sup>(16)</sup>

Actualmente se plantean múltiples hipótesis que constituyen el punto partida para explicar la conexión entre ambas entidades. Con referencia a lo anterior, se ha reportado que el receptor de la ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) actúa como vía principal para la entrada del SARSCoV-2 a la célula huésped. La ECA-2 está presente en el tejido oral y gingival, incrementando la susceptibilidad de sus células a la infección. <sup>(23)</sup> Otro receptor determinante que se identifica en la cavidad oral es el receptor-proteasa (TMPRSS2). En particular, se considera que su expresión en las papilas gustativas permitiría dilucidar el mecanismo por el cual se manifiestan los síntomas como los trastornos del gusto. <sup>(20)</sup>

Ambas moléculas se coexpresan en el epitelio de la bolsa periodontal, por lo que se sugiere que sea un punto focal de infección. Algunas conjeturas añaden que podrían ser reservorios para facilitar la entrada, desarrollo o predisponer a formas graves de la



COVID-19; además de interactuar con el torrente sanguíneo a través de complejos capilares. <sup>(7,24)</sup>

Asimismo, un aspecto muy relevante que se estudia es el comportamiento del Sistema Angiotensina-Renina (SAR) en pacientes sanos y con periodontitis, en relación a la COVID-19. La ECA-2 contrarresta la función de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) en dicho sistema. La primera tiene una función de regulación a la baja, bloqueando el estrés oxidativo, la proliferación celular y la respuesta inflamatoria, mientras que la segunda tiene como objetivo iniciar el proceso inflamatorio, induciendo la quimiotaxis de células inflamatorias y los mediadores. Durante una coinfección por SARS-CoV-2, el patrón periodontal podría exacerbarse debido a la regulación a la baja de la ECA-2 y un aumento de la ECA, con la consiguiente participación de varios factores proinflamatorios. Los niveles elevados de ECA-2 pueden facilitar la retroalimentación antiinflamatoria; sin embargo, niveles más altos pueden facilitar la entrada del virus a la cavidad oral. <sup>(25)</sup>

Del mismo modo, el fenómeno fisiológico, conocido como NETosis o Trampa extracelular de neutrófilos, se ha presentado tanto en la enfermedad periodontal como en la COVID-19. Este fenómeno consiste en desarrollar un estado de inflamación severo, causando graves daños en los tejidos involucrados debido a la liberación de proteinasas. Por tanto, si un paciente contagiado también tiene periodontitis, el número de neutrófilos sería mucho mayor, incrementando la destrucción de tejidos comprometidos y a su vez el riesgo de mortalidad. <sup>(1, 26)</sup>

Otra hipótesis plantea que los pacientes con intubación muestran su salud oral deteriorada produciendo disbiosis de la microbiota oral, lo que podría iniciar la enfermedad periodontal gracias a la aparición de periodontopatógenos; por lo tanto, la entrada del virus puede subvertir el sistema inmune y la microbiota oral del huésped, desencadenando una sobreinfección, explicándose la asociación grave de ambas patologías. <sup>(27)</sup> La coinfección de patobiontes y el virus son factores de riesgo establecidos que pueden desempeñar un papel en el aumento de la respuesta inflamatoria y la tormenta de citoquinas. <sup>(20)</sup>

Por su parte, Lobão y col <sup>(28)</sup> encuentran una reducción promedio de IL-6 de 12 ng/ml tres meses después del tratamiento periodontal convencional. Por lo tanto, los niveles más bajos de IL-6 y de inflamación resultante del tratamiento periodontal pueden



proteger potencialmente a los pacientes con COVID-19. En contraposición, los niveles altos en suero pueden predecir las complicaciones respiratorias y ser un marcador de la necesidad de ventilación mecánica.

Para Kara et al <sup>(29)</sup> hay suficiente evidencia para apoyar una estrecha relación entre la gravedad de la periodontitis y las infecciones por Covid-19; la cual podría ser causada por una respuesta inmune mediada por la galectina 3 (Gal-3) y una mayor adhesión viral.

De igual manera, Balaji et al. <sup>(30)</sup> aportan que los pacientes que presentan enfermedad periodontal exhiben altos niveles de osteopontina en el líquido crevicular gingival de sitios con destrucción periodontal, conociéndose que sus productos de degradación (furina y catepsina L) juegan un papel importante para permitir que el SARS-CoV-2 infecte las células huésped.

Adicionalmente, se plantea la teoría de que el aumento de los niveles de proteasa en la periodontitis crónica podría incrementar potencialmente el riesgo de una infección por el virus mediada por la mucosa oral. Estos pacientes también han informado tener un nivel bajo de melatonina, la que inhibe la catepsina L; por tanto, la suplementación exógena de melatonina podría ayudar a reducir la inflamación, el estrés oxidativo y la interrupción de la fusión del virus y la célula huésped mediada por la catepsina. <sup>(30)</sup>

De acuerdo con Pitones-Rubio y colaboradores, dicha asociación podría deberse a que ambas entidades nosológicas comparten factores de riesgo para manifestar presentaciones graves, tales como edad avanzada, género masculino, diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, obesidad, embarazo, EPOC, tabaquismo, VIH y artritis reumatoide. <sup>(27)</sup>

La hiposalivación presente en algunas periodontopatías ha sido mencionada por algunos autores como factor de riesgo potencial para la infección por SARS-CoV-2 aludiendo a dos mecanismos: la secreción reducida de saliva puede dañar la superficie de la mucosa oral como barrera física, lo que en consecuencia mejora la adhesión y colonización viral; esta reducción también puede afectar la secreción de proteínas y péptidos antivirales. <sup>(5)</sup>

Warabi et al. <sup>(31)</sup> observó que la pobre higiene oral en los pacientes positivos con COVID-19 aumentaron la duración viral de 20 a 50 días dada la gran carga vírica que se encontraba en la cavidad bucal. En otro orden de ideas, Bertolini y cols <sup>7</sup> sugieren que la



terapia periodontal debe considerarse un parámetro de atención en el manejo clínico global de los pacientes COVID positivos, con el objetivo de reducir el reservorio viral en las bolsas periodontales.

Un estudio <sup>(32)</sup> de casos-control realizado entre marzo - julio de 2020, publicado en la *Journal of Clinical Periodontology*, la revista de mayor impacto para la comunidad científica odontológica, revela un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 a los pacientes con periodontitis de moderada a grave en comparación con aquellos con periodontitis leve o sin periodontitis. Estos individuos tienen casi 9 veces más posibilidades de morir, 4 veces más posibilidades de necesitar ventilación asistida, aproximadamente 3,5 veces más posibilidades de ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos; así como el aumento de los niveles sanguíneos de marcadores relacionados con un peor resultado de COVID-19, como el dímero D, leucocitos y la proteína C reactiva; lo cual se traduce en una mayor probabilidad de desarrollar una respuesta inmune e inflamatoria aberrante, la llamada "tormenta de citoquinas".

#### Repercusiones de la Covid-19 en la cavidad oral

Se considera que la COVID-19 puede ocasionar lesiones secundarias resultantes del deterioro de la salud sistémica o debido a los tratamientos correspondientes, considerando la posibilidad de infecciones oportunistas y de reacciones adversas de los tratamientos. Amorim Dos Santos et al. <sup>(33)</sup> señalan que se pueden presentar infecciones fúngicas, infección recurrente por el virus del herpes simple oral, ulceraciones orales inespecíficas o gingivitis, como resultado del sistema inmune deteriorado y la mucosa oral susceptible en pacientes positivos.

Pacientes con periodontitis moderada o grave no tratada pueden empeorar en casos severos de COVID-19, en los que un estado inflamatorio persistente parece actuar como un desencadenante de la cascada de coagulación y se asocia con mayores niveles de productos de degradación de fibrinógeno. También se reportó el aumento espontáneo en la prevalencia de lesiones periodontales agudas, particularmente enfermedad periodontal necrotizante (EPN), de acuerdo con el aumento de casos confirmados. La etiología de estas lesiones puede estar asociada con coinfecciones bacterianas que ocurren intraoralmente en pacientes contagiados. Los análisis metagenómicos de estos individuos con frecuencia detectan lecturas bacterianas anormalmente altas de *Prevotella intermedia*, además de géneros patógenos comunes implicados en la aparición y progresión de enfermedades bucales como: *Streptococos*, *Fusobacterium*, *Treponema* y *Veillonella*. <sup>(34)</sup>



De forma similar Carreras-Presas et al. <sup>(34)</sup> describieron la presencia de gingivitis descamativa; pero no determinan si es común a la infección por SARS-CoV-2 o se da por la angustia emocional. Se ha evidenciado xerostomía relacionada con una disminución del flujo salival, ulceraciones y gingivitis.

Por último, también se deben considerar los cambios en el entorno de la vida, que pueden causar depresión del sistema inmune, produciendo un ataque agudo o la recurrencia de alguna enfermedad crónica de la mucosa oral, como grandes áreas de erosión y ulceración, dificultad de cicatrización, dolor severo, úlceras aftosas herpetiformes, pénfigo, entre otras. <sup>(35)</sup>

#### Conclusiones

Es evidente que la cavidad bucal desempeña un papel fundamental, tanto en lo relativo a la infección por SARS-CoV-2, como en el pronóstico y posible agravamiento del cuadro clínico de COVID-19. Con todas las reservas lógicas que impone la prudencia científica, el estado oral parece influir en muchos aspectos de la enfermedad, tanto de manera indirecta, provocando complicaciones sistémicas añadidas, como directamente, a través de receptores que pueden modular la unión del virus, su replicación y una respuesta proinflamatoria indeseable. Aún es necesaria una mayor producción científica encaminada al estudio de los mecanismos inmunoquímicos y fisiopatológicos de la conexión enfermedad periodontal-COVID-19, pudiendo incluso existir una asociación bidireccional.

#### Referencias bibliográficas

1. Huertos Ochoa C, Raffo Peña MP, Sihuy Torres K. La enfermedad periodontal podría ser una comorbilidad para la COVID-19. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2021 [citado 11 Mar 2021];40(1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1177>
2. Pardo Romero F, Hernández L. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. Rev Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2021];20(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2018.v20n2/258-264/es>
3. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Revista Científica de la Sociedad Española de Periodoncia [Internet]. 2018 [citado 11 Mar 2021];4(11): [aprox. 10 p.]. Disponible en: [https://www.sepa.es/web\\_update/wp-content/uploads/2018/10/p11ok.pdf](https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2018/10/p11ok.pdf)



4. Villa Campo P. Enfoque salubrista de la enfermedad periodontal. Revista Iberoamericana de Ciencias [Internet]. 2015 [citado 11 Mar 2021];2(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.reibci.org/publicados/2015/julio/0800108.pdf>
5. Yáñez Zambrano A, Alvarado Solórzano A. Consideraciones sobre la enfermedad periodontal y su control. Dom Cien [Internet]. 2016 [citado 9 Mar 2021];2(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/download/59/52>
6. Toledo Pimentel B, Hidalgo Mesa B, Veitía Cabarrocas F, Carrandi García K, Torres Cárdenas R. Curso sobre la relación entre enfermedad periodontal inflamatoria crónica y alteraciones sistémicas. EDUMECENTRO [Internet]. 2017 [citado 9 Mar 2021];9(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2077-28742017000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742017000200009&lng=es)
7. Bertolini M, Pita A, Koo S, Cardenas A, Meethil A. Periodontal Disease in the COVID-19 Era: Potential Reservoir and Increased Risk for SARS-CoV-2. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];20(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-46322020001500807&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-46322020001500807&lng=en)
8. Rocha Vázquez M, Rivero Morey RJ, Vázquez Núñez A. Experiencia de la pesquisa activa de COVID-19 en Cienfuegos. Humanidades Médicas [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];20(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2015/mp152e.pdf>
9. Martínez Camus C, Yévenes Huaiquinao SR. Atención dental durante la pandemia COVID-19. Int. J. Odontostomat [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];14(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792274/>
10. Anguiano Flores L, Zerón A. Las enfermedades periodontales y su relación con enfermedades sistémicas. Revista Mexicana de Periodontología [Internet]. 2016 [citado 9 Mar 2021];5(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://rcoe.es/articulo/115/encuesta-de-salud-oral-en-espaa-2020>
11. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T. 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. [Internet]. 2017 [citado 10 Mar 2021];96(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1872>
12. Pérez M, Silla JM, Díaz E. Encuesta de Salud Oral en España 2020. Revista de Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];7(4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/1244>
  13. Villalón Fernández PC, Hernández Fernández GL, Rodríguez S. Autocuidado de las encías y salud periodontal. Revista Información Científica [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2021];97(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2014/mp141f.pdf>
  14. Echeverría Martínez BO, Pujols Rues J, Núñez Antúnez L. Enfermedad periodontal en pacientes diabéticos del policlínico docente Julián Grimau, Santiago de Cuba. KIRU [Internet]. 2017 [citado 10 Mar 2021];14(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO\\_7\\_2020.pdf](https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO_7_2020.pdf)
  15. Florián Vargas K, Cornejo Ferradas M, Merino Amaral M, Carreño Reyes J, Alarcón Palacios M. Enfermedad periodontal y enfermedades respiratorias: una revisión de ensayos clínicos y estudios observacionales. [Internet]. 2014 [citado 10 Mar 2021];5(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-1545-3>
  16. Escobar Arregocés FM. COVID-19 su patogenia y relación con las enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular y la diabetes: ¿Podría la enfermedad periodontal aportar en esta relación? JPAPO [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];4(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO\\_7\\_2020.pdf](https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO_7_2020.pdf)
  17. Sampson, V. Oral hygiene risk factor. Br. Dent. J [Internet]. 2020 [citado 8 Mar 2021];228(8): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-1545-3>
  18. Gomes-Filho IS, Seixas da Cruz S, Castro Trindade S. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. Oral Dis [Internet]. 2020 [citado 8 Mar 2021];26(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715080/>
  19. Sampson V, Kamona, N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? Br. Dent. J [Internet]. 2020 [citado 9



- Mar 2021];2(12): [aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591714/>
20. Organización Colegial de Dentistas de España. La conexión boca-COVID-19: una actualización. Madrid (España); 2021. Disponible en:  
<https://www.coema.org/index.php/comunicacion/noticias-covid-19/59-comunicados-consejo-general-covid-19/910-documento-tecnico-conexion-boca-covid-19.html>
21. Mija Gómez JL. COVID-19 y su trascendencia en la atención dental: revisión y actualización de la literatura. Odontol. Sanmarquina [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];23(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/18130>
22. López Reyes AS. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo de enfermedad grave por COVID-19? Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];5(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://www.incmnsz.mx/opencms/contenido/departamentos/CAIPaDi/boletines/boletinseptiembre2020.html>
23. Xu, H, Zhong, L, Deng, J, Peng, J, Dan, H, Zeng, X, Li, T, Chen, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int. J. Oral [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];12(8): [aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
24. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? Med Hypotheses [Internet]. 2020 [citado 11 Mar 2021];12(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504927/>
25. Sihol F, Saron G, Deharo JC, Vaïsse, B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: Should we block the renin-angiotensin system? Hypertens Res [Internet]. 2020 [citado 11 Mar 2021];23(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/s41440-020-0476-3>
26. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun [Internet]. 2020 [citado 9 Mar



- 2021];10(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>
27. Pitones Rubio V, Chávez Cortez E, Hurtado Camarena A. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];7(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592918/>
28. Lobão W. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after nonsurgical periodontal therapy. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2019 [citado 10 Mar 2021];6(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141007/>
29. Kara C, Çelen K, Dede FÖ, Gökmenoğlu C, Kara NB. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Experimental Biology and Medicine* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];245(16): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838557/>
30. Madapusi Balaji T, Varadarajan S, Rao USV, Raj AT, Patil S, Arakeri G, et al. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];8(2): [aprox. 15 p.]. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109936>
31. Warabi, Y, Tobisawa, S, Kawazoe, T. Effects of oral care on prolonged viral shedding in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Spec Care Dentist* [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2021];1(5): [aprox. 12 p.]. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/scd.12498>
32. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta, VR. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2021 [citado 10 Mar 2021];3(4): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527378/>
33. Amorim Dos Santos J, Normando A, Carvalho da Silva RL. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int. J. Infect. Dis* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];2(5): [aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>



34. Carreras-Presas CM, Amaro Sánchez J, López-Sánchez A. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];7(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1111/odi.13382>
35. Guo Y, Yuan C, Wei C. Emergency measures for acute oral mucosa diseases during the outbreak of COVID-19. *Oral Dis* [Internet]. 2020 [citado 10 Mar 2021];6(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1111/odi.13350>