



ARTÍCULO REVISIÓN

Relación de la periodontitis y Covid-19 en Pacientes que sufren comorbilidades sistémicas

Relationship of periodontitis and Covid-19 in patients suffering from systemic comorbidities

Angel Fabricio Villacis-Tapia ¹✉ , Luis Fernando Pérez-Solis ¹ , Cristina Gabriela Solís-Vayas ¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Recibido: 28 de julio de 2024

Aceptado: 09 de agosto de 2024

Publicado: 11 de agosto de 2024

Citar como: Villacis-Tapia AF, Pérez-Solis LF, Solís-Vayas CG, Pazmiño-Albán GC. Relación de la periodontitis y Covid-19 en Pacientes que sufren comorbilidades sistémicas. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(S1): e6502. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6502>

RESUMEN

Introducción: la enfermedad periodontal es un padecimiento infeccioso e inflamatorio, implica para su desarrollo y gravedad, factores locales como el biofilm, y sistémicos propios del huésped.

Objetivo: argumentar la relación entre la enfermedad periodontal y las complicaciones en pacientes con comorbilidades y COVID-19.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica narrativa realizada a través del motor de búsqueda Google Académico en bases de datos como *Clinicalkey*, *Pubmed*, *Scielo*, *Medigraphic*. Los criterios de inclusión fueron: estudios de los últimos cinco años, estudios epidemiológicos, estudios observacionales en pacientes. Los criterios de exclusión: estudios que sobrepasen los cinco años de antigüedad, monografías, revisiones bibliográficas, estudios no realizados en humanos.

Resultados: la bibliografía consultada indica que existe una relación directa entre el COVID-19 y la gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes con comorbilidades como por ejemplo de la diabetes, hipertensión o enfermedades cardiovasculares, y la obesidad entre otras. En el transcurso de la pandemia se observaron importantes hallazgos de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, además tiene un papel importante en la entrada del virus y su transmisión.

Conclusiones: la salud bucodental juega un papel importante en la prevención y eventual complicaciones por COVID-19 tomando en cuenta los factores de riesgo sistémicos que podrían llevar a agravar la enfermedad.

Palabras clave: Periodontitis; Enfermedad Sistémica; Comorbilidad; Enfermedades Cardiovasculares; Obesidad.

ABSTRACT

Introduction: periodontal disease is an infectious and inflammatory condition, and its development and severity involves local factors such as biofilm and systemic factors specific to the host.

Objective: to argue the relationship between periodontal disease and complications in patients with comorbidities and COVID-19.

Methods: a narrative literature review was carried out using the Google Scholar search engine in databases such as Clinicalkey, Pubmed, Scielo, Medigraphic. Inclusion criteria were: studies from the last five years, epidemiological studies, observational studies in patients. Exclusion criteria: studies older than five years, monographs, literature reviews, studies not performed on humans.

Results: the literature consulted indicates that there is a direct relationship between COVID-19 and the severity of periodontal disease in patients with comorbidities such as diabetes, hypertension or cardiovascular disease, and obesity, among others. During the course of the pandemic, there were significant findings of oral manifestations in patients with COVID-19, and it also plays an important role in virus entry and transmission.

Conclusions: oral health plays an important role in the prevention and eventual complications due to COVID-19, taking into account the systemic risk factors that could lead to aggravate the disease.

Keywords: Periodontitis; Systemic Disease; Comorbidity; Cardiovascular Diseases; Obesity.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es uno de los padecimientos orales con más frecuencia a nivel mundial y específicamente al hablar de la periodontitis sabemos que es una condición crónica inflamatoria que afecta a los tejidos de soporte del diente.^(1,2)

Con el advenimiento de la emergencia sanitaria mundial del SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad por coronavirus COVID-19.⁽¹⁾ Varios estudios hacen referencia que se han encontrado diferentes hallazgos con los cuales estas dos enfermedades, comparten factores de riesgo y se tornan más peligrosas o de consecuencias graves cuando el individuo está sistémicamente comprometido.⁽³⁾

Los diferentes hallazgos han relacionado el COVID-19 y la gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes con comorbilidades como por ejemplo de la Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, y obesidad, entre otras.⁽²⁾ En el transcurso de la pandemia se ha observado importantes hallazgos de manifestaciones orales en pacientes que presentan COVID-19, además que tiene un papel importante en la entrada del virus y su transmisión.^(4,5)

La relación que existe entre estas dos enfermedades son el resultado del aumento de la expresión varios mediadores inflamatorios, como las interleucinas, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas proteína C reactiva, además del factor etiológico bacteriano del que está ligado la periodontitis se ha detectado bacterias periodonto patógenas en el líquido de lavado bronco alveolar de pacientes con COVID-19 además que las bolsas periodontales actúan como un reservorio viral. Existiendo además un aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina E2, promovida por las bacterias aumenta la tasa de infección del SARS-CoV-2.⁽⁶⁾

Esta asociación está presente más en personas que presentan Periodontitis más severas, donde existe más pérdida de hueso alrededor de los dientes debido a la exacerbación de la respuesta de la citoquinas especialmente la *IL-16* y factor de necrosis tumoral mostrando similitud con personas con infección grave de coronavirus, al contrario las manifestaciones orales de las personas que presentan la formas mucho más leves y moderadas de enfermedad periodontal las manifestaciones orales no son evidentes.⁽⁷⁾

Los pacientes que presentan signos positivos de infección por coronavirus también presentan una amplia variedad de lesiones orales principalmente en lengua, paladar, labio, mucosa y encías entre ellas depapilación de la lengua, queilitis angular algunos estudios sugieren dos tipos de lesiones el primero parecidos a las aftosas úlceras en pacientes jóvenes, en segundo lugar aparecen úlceras herpéticas que se extienden por la mucosa oral en individuos de mayor edad, y con cierto grado de inmunosupresión. Así como también dolor facial submucosa oral un persistente ardor de boca y xerostomía.^(8,9)

Respuesta inflamatoria e inmunitaria de la condición periodontal y COVID-19

El proceso inflamatorio que se produce en la Periodontitis se asociado a la respuesta inflamatoria producida por el covid-19 debido a la elevación de la expresión de la citocina podría provocar mayor daño de los tejidos de soporte dental y elevar el empeoramiento del pronóstico de pacientes con infección por COVID-19.^(10,11) A esta sobreproducción de citocinas se le llama también "tormenta de citocinas" la cual se va a caracterizar principalmente por aumento de los niveles varias *interlequin*as como *IL-1*, *IL-6*, *IL-17*, entre las principales además *FNT-alpha*, *MIP-1A*, *MIP-1B*, *MCP-1* y *IP-10*, lo que causa daño tisular. La secreción de las citocinas produce un infiltrado inflamatorio donde la respuesta de los linfocitos B y T no es la adecuado o se ve afectada contra componentes bacterianos contribuyendo a la respuesta inflamatoria sistémica crónica.⁽¹²⁾

En general la mucosa oral se sabe que es un importante reservorio de patógenos dado que el La cavidad bucal es un importante reservorio de patógenos dado que el SARS-CoV-2 se aloja en la cavidad bucal y que está presente en grandes cantidades en saliva estos pacientes son más susceptibles a la correlación entre estas dos enfermedades, debido además a la sobre expresión de los receptores *ACE2* y *Cd147* implicados en la entrada del coronavirus al huésped se incrementa los receptores *ACE2* en las células epiteliales respiratorias y proteasas derivadas de los periodontopatógenos aumentando y activando la proteína S provocando la su patogenicidad.⁽¹³⁾

Los cambios que puede sufrir la composición del *biofilm* dental a microorganismo patógenos es decir la disbiosis puede concretar en un aumento de los periodontopatógenos por lo tanto pacientes con COVID-19 son más propensos a disbiosis bucal donde va existir un deterioro de la respuesta inmunitaria ya sea por medicamentos cambios en el tipo de dieta y en pacientes hospitalizados en estado crítico estos periodontopatógenos va a constituir en un componente estimulante proinflamatorio para el tracto respiratorio inferior, Además, la hipoxia pulmonar estimularía el crecimiento de bacterias anaerobias procedentes de la microbiota bucal.⁽¹⁴⁾

Por lo mismo varios estudios sugieren que este cambio en la microbiota oral consecuencia de la colonización orofaríngea resulta el principal mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de la Neumonía asociada a la ventilación en pacientes intubados por el virus.⁽¹⁵⁾

Patel sugiere según los últimos hallazgos una prevalencia en especial con la enfermedad periodontal necrotizante y pacientes confirmados con infección del covid-19 la mismas que pueden estar asociadas con coinfecciones bacterinas debido al mapeo metagenómico que se han realizado pacientes con diagnóstico positivo del virus, dando como resultado lecturas de aumento de ciertas bacterias predominantes en infecciones agudas como la *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Veillonella*.⁽¹⁶⁾

Comorbilidad del COVID-19 y la periodontitis

Se ha reportado con bastante claridad la existencia bidireccional de la prevalencia de la enfermedad periodontal y las enfermedades sistémicas. En pacientes con enfermedades sistémicas existe una alta prevalencia de contagios y gravedad de la infección por coronavirus Covid-19, podría existir una comorbilidad existente como un factor de riesgo en pacientes que presenten Periodontitis.^(14,17)

Entre las enfermedades sistémicas con mayor relevancia en donde se han encontrado sospechas significativas de relación tenemos a las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, la diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva, la obesidad y el tabaquismo tomaremos en cuenta que la evidencia y los estudios epidemiológicos señalan que la enfermedad periodontal presenta una respuesta inflamatoria que no solo llega a nivel local si no sistémico.^(18,19)

Al ser la Periodontitis una enfermedad crónica con períodos de agudización está involucrados cierto tipo de mecanismos moleculares que modulan la respuesta inmune del huésped ante la exposición bacteriana, debido a que estas afecciones sistémicas comparten varios factores de riesgo que relacionan ambas condiciones.^(20,21)

Envejecimiento

Se ha reportado que los pacientes adultos mayores que su proceso de envejecimiento está sujetos a cambios degenerativos a nivel celular, la OMS considera que este es un grupo de riesgo considerable por que será común que estos pacientes presenten factores de riesgo como la mala higiene bucal además de presencia de enfermedades crónicas, uso de medicamentos, falta de algún tratamiento odontológico donde la microbiota oral puede permitir el desarrollo de la enfermedad periodontal, infecciones respiratorias, constituyendo un factor ataque rápido el virus de COVID-19 y aumentar la mortalidad de pacientes mayores de 65 años. Debido también a un factor crítico ya que la respuesta inmunitaria no es tan fuerte en comparación con pacientes jóvenes.^(22,23)

Por lo tanto, el envejecimiento si va a determinar un factor de riesgo en la vinculación de la Enfermedad periodontal y el covid-19 ya que comparten factores de riesgo que podrían derivar en complicaciones como respuesta a la enfermedad.

Género

Se ha sugerido mediante diferentes estudios que los hombres podrían ser más propensos a enfermedad periodontal agudas y más graves como las necrotizantes en las cuales podrían estar asociados por la diferencia inmunitaria, factores ambientales y de comportamiento, sin embargo, esto no está bien determinado y de manera similar se sugirió que los hombres son más propensos a desarrollar casos graves de infección por coronavirus COVID-19 debido a la respuesta inmunitaria en tal caso la evidencia sugiere que la Enfermedad periodontal podría acelerarse considerando su asociación al COVID-19 con el género y factor inmunológico.⁽²⁴⁾

Diabetes Mellitus

La evidencia científica nos indica que existe una relación bidireccional entre el desarrollo de la enfermedad periodontal y la diabetes. Esto de be que la enfermedad periodontal puede provocar un descontrol el nivel de glucemia y a su vez tener diabetes aumenta la posibilidad de desarrollar periodontitis, explicándose que los mecanismos que se dan en esta asociación puedes ser las alteraciones en procesos como reparación de los tejidos, vascular, celular y cambios en la respuesta del huésped. La evidencia en los estudios proporcionados nos indica que pacientes con COVID-19 se ve afectado la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, en los pulmones.

Este receptor mayormente expresado en diabéticos debido al tratamiento farmacológico con inhibidores de la ECA y receptor de angiotensina. Además, tanto en la enfermedad periodontal como en pacientes positivos con COVID-19 la respuesta inmunitaria se verá afectada por diversos factores externos e internos de huésped.

Hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares

Existen diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la asociación entre la enfermedad periodontal, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares.

Debido q que su asociación se da a que en la enfermedad periodontal la acumulación de varias especies de bacterias en la placa bacteriana o *biofilm* dental induce a una expresión inflamatoria crónica específicamente al inducir la producción de citocinas que además provocan un aumento de *proteína C reactiva PCR* siendo esta un marcador de la enfermedad cardiovascular e hipertensión por lo tanto en la periodontitis la presencia de la proteínas c reactiva se considera el vínculo entre estas enfermedades. Además, al contar con la migración de periodontopatogénos por las paredes vasculares hacia estructuras coronarias.⁽²¹⁾

Otros estudios indican que el ACE2 se podría expresar en células orales de mucosa por lo tanto su expresión en la hipertensión y la enfermedad periodontal representar un factor de riesgo para la covid-19.⁽²³⁾

Obesidad

Los modelos de estudios indican que la obesidad puede alterar la microbiota periodontal aumentando de manera sustancial el crecimiento bacteriano en boca. La obesidad es un estado de inflamación sistémica, provoca la liberación de citoquinas como la adipoquinas, entre ellas la leptina, que puede contribuir al desarrollo de la periodontitis alterando la respuesta y agravando el daño en los tejidos gingivales. La obesidad aumenta el riesgo de complicaciones de pacientes con COVID-19. La periodontitis aumenta la respuesta inflamatoria sistémica por diseminación de productos bacterianos causantes de la enfermedad periodontal principalmente de citoquinas en pacientes con el virus de esta manera altera su respuesta inmune y por ende genera un mayor riesgo de complicaciones.⁽²²⁾

MÉTODOS

La presente investigación, es una revisión bibliográfica narrativa realizada para argumentar la relación entre periodontitis crónica y COVID-19 y su influencia en las comorbilidades de pacientes con enfermedades sistémicas. Fue utilizado el motor de búsqueda Google Académico para localizar bases de datos como: *Clinicalkey, Pubmed, Scielo, Medigraphic*. Los criterios de inclusión fueron: estudios de los últimos cinco años, estudios epidemiológicos, estudios observacionales en pacientes.

Los criterios de exclusión fueron estudios que sobre pasen los cinco años de antigüedad, monografías, revisiones bibliográficas, estudios no realizados en humanos. Se analizaron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y se diseñó un resumen explicando la relación que existe.

RESULTADOS

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Marouf N y col ⁽⁵⁾	Asociación entre COVID-19 y periodontitis características demográficas y factores médicos asociados.	Se analizaron 568 pacientes en los cuales se les ajusto la comorbilidad de padecimientos sistémicos y la relación de estos con la periodontitis aumentando el riesgo de terminar en una UCI en pacientes con COVID-19.	La periodontitis se asoció con mayor riesgo de llegar a una UCI y la necesidad de ventilación asistida y muerte por COVID-19 y la asociación con otros biomarcadores de enfermedades asociadas sistémicas.
García M y col ⁽³⁾	Asociación entre periodontitis y enfermedades sistémicas muy reconocida. El rol de la periodontitis en la severidad de COVID-19.	La severidad y riesgo mortalidad dependen de factores como edad género y presencia de alguna comorbilidad como hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca y obesidad,	Tanto a la infección del SARS-COV-2 como al pronóstico y agravamiento del cuadro clínico el estado oral influye en muchos aspectos sobre la enfermedad indirecta o directamente provocando complicaciones sistémicas añadidas
Alves C y col ⁽²⁾	Comorbilidades sistémicas y Periodontitis	Alta incidencia de gravedad en pacientes internados que presentaban gran presencia de <i>biofilm</i> dental.	Presencia de <i>biofilm</i> dental como aspecto importante en el apareamiento de la enfermedad periodontal aumento el riesgo en pacientes con enfermedades sistémicas aumentar la gravedad de la enfermedad y exacerbación de la tormenta inflamatoria

DISCUSIÓN

Referente a la evidencia se ha demostrado que los pacientes portadores de COVID-19 que tengan, enfermedades como la diabetes, problemas renales, patologías cardíacas, obesidad y además debido al intercambio y aumento del *biofilm* dental en pacientes con periodontitis proporciona el ambiente adecuado para el vehículo de patógenos respiratorios se relacionan con la presencia de mayores complicaciones relacionadas al COVID-19 en forma sistémica.

Existe una asociación significativa entre la enfermedad periodontal principalmente la periodontitis con la EPOC y neumonía ya sea por aspiración que generalmente es directa de patógenos orales hacia los pulmones o por daño o alteración de la mucosa de tracto respiratorio, donde se puede dar una infección cruzada debido a la adhesión e invasión de patógenos periodontales.⁽³⁾

Varios autores coinciden que la cavidad oral actúa como un reservorio del virus responsable del COVID-19 porque las bolsas periodontales como el *biofilm* dental son ambientes ideales de crecimiento no solo bacteriano si no viral al ser una comunidad y ambiente en donde pueden proliferar estas especies.^(5,6)

Las enfermedades sistémicas constituyen ese factor que puede provocar exacerbación de la respuesta inflamatoria y al ser la periodontitis una enfermedad inflamatoria crónica constituye el porqué de esa relación que existe, además que los periodonto patógenos inducen a la liberación de productos proinflamatorios como las citoquinas que juegan un papel importante en la destrucción de los tejidos periodontales así como en el tracto respiratorio y pulmonar que se presenta en COVID-19, aumentando el riesgo de complicaciones y la hospitalización por problemas respiratorios.^(10,11)

Existen diversos factores que pueden definir esta correlación del incremento de la replicación del viral, la disbiosis o cambios en la estructura de la placa bacteriana, la exacerbación en el incremento de la inflamación por trastornos en la inmunidad, y las enfermedades crónicas asociadas.⁽²⁴⁾

La evidencia y los estudios epidemiológicos dados en los años de pandemia sugieren que la presencia del virus en boca, en las mucosas orales incluida la saliva y tejidos periodontales se correlacionan con la entrada viral y provoca manifestaciones orales en estos pacientes, por lo tanto, al examen bucal debemos ponerle una especial atención para poder actuar de una manera más adecuada.⁽²⁴⁾

CONCLUSIONES

La periodontitis crónica si representa ese factor de riesgo en las complicaciones de infección por COVID-19 tomando en cuenta que existen grupos vulnerables como pacientes comprometidos sistémicamente que pueden desarrollar una evolución desfavorable y más riesgo de complicaciones a la infección por el SARS-CoV-2. Existe una relación cercana con estas entidades en el cual la mayoría de las comorbilidades y factores asociados pueden agravar el desarrollo y la rapidez de aparición de la enfermedad periodontal.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiación

Sin financiación

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hernández Viguera S, Aquino Martínez R. Potencial Rol de la Periodontitis en la Severidad del covid-19. Int. J. Odontostomat [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 15(2): 335-341. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000200335
2. Alves Costa C, Serafim Vilela AC, Aparecida Oliveira S, Dias Gomes T, Costa Andrade A, Rodrigues Leles C, et al. Poor oral health status and adverse COVID-19 outcomes: A preliminary study in hospitalized patients. American Academy of Periodontology [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 93(12): 1889-1901. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35294780/>
3. García-Hernández M, Jiménez-Villegas J, Santos-Oliva S, Monjás-Ávila J. Principales factores agravantes de enfermedad periodontal y SARS-CoV-2. Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 10(19): 110-115. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/article/view/8194/8419>
4. Drozdik A. Covid-19 and SARS-CoV-2 infection in Periodontology: A narrative review. Journal Periodontology [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 57(5): 933-941. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jre.13034>
5. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Rao Chinta V, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control. Journal of Clinical Periodontology [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 48(4): 483-491. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527378/>
6. Anand S, Jadhav P, Kamath KP, Kumar SR, Anil S. A case-control study on the association between Periodontitis and coronavirus disease (covid-19). American Academy of Periodontology [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 93(4): 584-590. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347879/>
7. Gardelis , Zekeridou , Suh , Terrier L, Stavropoulos , Giannopoulou. A pilot clinical and radiographic study on the association between periodontitis and serious COVID-19 infection. Clinical and Experimental Dental Research [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 8(5): 1021-1027. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932180/>

8. Brandini D, Takamiya A, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi A. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or Asociation? Rev Med Virol [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 31(6): e2226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646645/>
9. Glavina A, Biočina-Lukenda D, Mravak-Stipeti M, Markeljevi J. Oral symptoms and lesions in SARS-CoV-2-positive patient. Oral Diseases [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 28 (Suppl 1): 979–980. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436399/>
10. Bermúdez Fuentes PM, Magariño Abreus LdR, García San Juan CM. Asociación entre enfermedad periodontal y covid-19. Primera Jornada Científica Virtual de COVID-19 en Cienfuegos [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/65/124>
11. Sehirli AO, Aksoy U, Koca-Ünsal RB, Sayiner S. Role of NLRP3 inflammasome in COVID-19 and periodontitis: Possible protective effect of melatonin. Med Hypotheses [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 151: 110588. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848919/>
12. Sánchez Sánchez RJ, Sigcho Romero CR, Niño Peña A. Una díada de riesgo: periodontitis y COVID-19. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2022 [Citado 20/06/2024]; 24(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212022000200014
13. 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. International Journal of molecular Sciences [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 22(3): 1352. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572938/>
14. Baltazar-Díaz T, Zamora-Pérez A. Enfermedad periodontal y COVID-19: factores de riesgo y mecanismos compartidos. Revista Mexicana de Periodontología [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 12(1-3): 12-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102954&id2=>
15. Bao , Zhang C, Dong J, Zhao L, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2 Beware of Lung Co-infection. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 11:1840. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849438/>
16. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of. Oral Diseases [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 27(Suppl 3): 768–769. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301037/>
17. Sena K, Furue K, Setoguchi F, Noguchi K. Altered expression of SARS-CoV-2 entry and processing genes by Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide, inflammatory cytokines and prostaglandin E 2 in human gingival fibroblasts. Arch Oral Biol [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 129: 105201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174588/>
18. Zerón A. El coronavirus se ha hecho viral. Revista ADM [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 77(2): 58-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93096>

19. Ejaz , Alsrhani A, Zafar , Javed H, Junaid K, Abdalla E, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. Journal of Infection and Public Health [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 13(12): 1833-1839. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788073/>
20. Patrick T, Zhang H, Wasikowski R, Prens P, Weidinger S, Gudjonsson E. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]. 2021 [Citado 20/06/2024]; 147(3): 857-869.e7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485957/>
21. Escobar Arregocés FM. COVID-19 su patogenia y relación con enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular y la diabetes: ¿Podría la enfermedad periodontal aportar en esta relación?. JPAPO [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 4(1): 39-43. Disponible en: https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO_7_2020.pdf
22. Pitones-Rubio , Chávez-Cortez , Hurtado-Camarena A, González-Rascón , Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? Medical Hypotheses [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 144: 109969. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720312846>
23. Yang , Zheng Y, Gou , Pu K, Chen , Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 [Citado 20/06/2024]; 94: 91-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>
24. Ioannidou. The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis. Frontiers in Public Health [Internet]. 2017 [Citado 20/06/2024]; 5: 189. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543279/>