

## **SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL**

SOLO USO ACADÉMICO

Estudiantes:

Hellen Vanesa Jara Vera.

Javiera Pizarro Charpentier.

Tutor: Denisse Hernández.

Asignatura: Periodoncia.

## Introducción

Durante los últimos meses del 2019, se comenzaron a notificar casos de personas infectadas por un virus originario de Wuhan, China, lo que provocó una pandemia y una emergencia sanitaria a nivel mundial. (1)

El Coronavirus o COVID - 19, es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2 un virus de ARN monocatenario el cual expresa una proteína S que media la adhesión y la invasión de las células huésped. (2) Este virus es contagioso, transmisible y puede manifestarse de manera diferente entre humanos. Tiene un amplio rango de síntomas y su severidad depende de factores como la edad, género, enfermedades sistémicas, al igual que se puede desarrollar en pacientes sanos. El 81% de los enfermos hace cuadro leve, el 14% grave, y el 5% requiere cuidados intensivos. (1,3)

Una de las consecuencias que se ha observado clínicamente a nivel oral, es el aumento de la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal es una de las enfermedades más comunes que se puede encontrar en la cavidad oral, con un origen multifactorial. Esta enfermedad ha sido clasificada en: salud, gingivitis y periodontitis. (4)

La periodontitis es una enfermedad crónica no transmisible que se caracteriza por la pérdida de inserción dental, produce inflamación en los tejidos de soporte de los dientes, como la encía, hueso y ligamento periodontal. Su patogenia implica una compleja relación entre los microorganismos presentes en el biofilm dental y la respuesta inmune del huésped, que lleva a la destrucción del aparato de soporte del diente. Eso puede estar influenciado por factores ambientales, genéticos o condiciones adquiridas, como el tabaquismo y las comorbilidades sistémicas. (5)

Tanto la enfermedad periodontal como el COVID-19 producen una respuesta inflamatoria, esta respuesta puede conducir a una sobreproducción de citoquinas inflamatorias que comprometen la salud en general. (5) Por lo tanto, el potencial mecanismo responsable de la asociación entre la enfermedad periodontal y este virus podría ser la alteración de estos perfiles de citoquinas. (2)

El virus SARS-CoV-2 ha sido el causal de un problema de salud sin precedentes, por lo cual es relevante realizar nuevas investigaciones que vinculen el virus con los efectos que puede traer en la salud de las personas que han padecido la enfermedad. (2) Lo anteriormente mencionado explica la necesidad de indagar una posible conexión entre la severidad de la infección por COVID-19 y los pacientes que presentan enfermedad periodontal, específicamente periodontitis.

## Marco teórico

El Coronavirus o COVID-19, es una enfermedad infecciosa provocado por el virus SARS-CoV-2, el cual es un virus ARN monocatenario positivo, envuelto en una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped y constituido por cuatro proteínas estructurales (S, M, E y N), además de una hemaglutinina-esterasa. (1,2) La unión de la proteína S con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) permite la entrada del virus a la célula huésped que se distribuye en las vías respiratorias y las células epiteliales alveolares, formando un complejo proteína-receptor, permitiendo la reproducción viral y su posterior exocitosis e invasión del resto de los epitelios pulmonares (repetiendo el mismo ciclo de replicación viral). (2) En respuesta a esta infección, los macrófagos locales liberan citoquinas proinflamatorias, lo que puede dar lugar a un “síndrome de liberación de citoquinas”. Este mecanismo puede conducir a un compromiso multiorgánico debido a una respuesta proinflamatoria que aumenta las necesidades metabólicas del organismo, lo que resulta en un mayor consumo de oxígeno, generando dificultades respiratorias. En casos graves, esta respuesta puede provocar la muerte del paciente. (2,6) La gravedad de la infección provocada por el COVID-19 se puede clasificar según su severidad en una enfermedad leve, moderada, grave y crítica, siendo alrededor del 5 al 15 % de los pacientes que llegan a requerir vigilancia en cuidados intensivos y soporte ventilatorio. (7,8)

Al inicio de la pandemia, se establecieron grupos de riesgos para el desarrollo de este virus, dentro de los cuales se encuentran pacientes con diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edad avanzada, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, tabaquismo. Recientemente también se ha planteado que los pacientes que presenten enfermedad periodontal (EP) podrían constituir otro grupo de riesgo. (9)

Una de las enfermedades más comunes a las cuales los odontólogos se enfrentan es la enfermedad periodontal. Esta enfermedad ha sido clasificada en: salud, gingivitis y periodontitis. El diagnóstico en condición de salud significa ausencia de enfermedad periodontal inducida por placa. La gingivitis se refiere a la presencia de inflamación sin pérdida de inserción clínica. (4) Si esta inflamación no es tratada, progresa hacia periodontitis crónica, caracterizada por la pérdida de la gingiva, hueso y ligamento, creando las bolsas periodontales que pueden llevar a la pérdida de la pieza dental. (9)

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, la cual se asocia a una disbiosis del biofilm y se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte del diente. Es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes, siendo la sexta más prevalente del mundo, presentándose aproximadamente en el 50% de los adultos. En su forma más severa afecta alrededor del 11% de la población y se asocia a enfermedades sistémicas, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, lo cual puede llevar a un aumento de la mortalidad. Por estas razones se puede decir que la periodontitis no sólo produce

pérdida de piezas dentarias y un deterioro de la calidad de vida del paciente, sino que afecta la su salud en general. (10)

La posible relación entre el COVID-19 y la periodontitis puede explicarse a través del papel de las citoquinas. Los pacientes con COVID-19 pueden experimentar una reacción inmunitaria excesiva del organismo, lo que desencadena una sobreproducción de citoquinas inflamatorias de respuesta temprana, conocida como “tormenta de citoquinas”. Esta tormenta se caracteriza por niveles elevados en el suero sanguíneo de citoquinas como IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-gamma, TNF-alfa, MIP-1A, MIP-1B, MCP-1 y IP-10, lo que puede provocar daño tisular extenso, especialmente en el tejido conectivo de los pulmones. (11).

La periodontitis por su parte también genera un aumento local de citoquinas inflamatorias como la IL-17, la cual forma parte de la “tormenta de citoquinas” que se establece en pacientes con COVID-19. En pacientes con periodontitis, se ha observado una correlación entre los niveles locales de IL-17 en el sitio de la infección periodontal y los niveles de IL-17 en el suero (sangre). Además, el tratamiento periodontal no quirúrgico ha demostrado reducir tanto los niveles locales como sistémicos de IL-17, lo que asevera el impacto de la periodontitis a nivel sistémico. (11,12)

La periodontitis también provoca úlceras en el epitelio gingival, disminuyendo la función protectora de la mucosa oral, por lo que se podría postular que esta superficie expuesta aumenta el riesgo de invasión por el virus SARS-CoV-2. Además, la periodontitis se ha relacionado con diversas comorbilidades, como diabetes, enfermedad cardiovascular, HTA, obesidad, entre otras, lo que comprueba su efecto a nivel sistémico. Por lo tanto, sería relevante realizar nuevas investigaciones para evaluar el estado periodontal en pacientes con COVID-19 y confirmar esta posible asociación. (11,12)

Diversas hipótesis proponen que los pacientes con enfermedad periodontal pueden ser un grupo de riesgo para el desarrollo grave de COVID-19 debido a los factores de riesgos comunes a otras comorbilidades sistémicas. Pero también pueden ser un grupo de riesgo por la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias con la que cursa la enfermedad periodontal propiamente tal. (12)

A partir de la necesidad de indagar una posible conexión entre la enfermedad periodontal y el COVID-19, según lo expuesto anteriormente, el siguiente trabajo estará enfocado en contestar la siguiente pregunta de investigación, ¿Existe relación entre la severidad del COVID (necesidad de ventilación asistida) y la periodontitis (o la severidad de la enfermedad periodontal) en pacientes adultos?

### **Pregunta de investigación**

- ¿Existe relación entre la severidad del COVID (necesidad de ventilación asistida) y la periodontitis (o la severidad de la enfermedad periodontal) en pacientes adultos?

Paciente: pacientes adultos infectados por COVID.

Intervención: pacientes adultos con periodontitis y su severidad.

Control: pacientes adultos con COVID sin periodontitis.

Resultado: ventilación asistida en pacientes con COVID.

### **Objetivo General**

Relacionar la severidad de la infección por COVID -19 con necesidad de ventilación asistida y la presencia y/o severidad de periodontitis.

SOLO USO ACADÉMICO

## Metodología

### Criterios de Selección:

- Artículos en inglés y español.
- Tipos de estudios: Estudio de casos, estudio de casos y controles, revisiones sistemáticas, estudios analíticos.
- Años de publicación: Hasta julio 2023.
- Artículos que relacionen la periodontitis con la severidad del COVID -19 o el virus SAR-coV-2.
- Artículos que relacionan la enfermedad periodontal y COVID -19 con factores de riesgo en común, como la Diabetes, HTA, Obesidad, Enfermedad Cardiovascular, ERC.

### Criterios de exclusión:

- Artículos de revisiones narrativas
- Estudios en animales, menores de 18 años, embarazadas.
- Otras afecciones periodontales.

Se realizó una recopilación de información de literatura científica a través de bases de datos electrónicos: Pubmed, Clinical Key, Sciencedirect y Google Scholar. El objetivo de la búsqueda fue encontrar estudios que relacionaran la severidad de la infección por COVID -19 con necesidad de ventilación asistida y la presencia y/o severidad de periodontitis.

Las palabras claves utilizadas en nuestra búsqueda fueron Severidad, COVID -19, Periodontitis, enfermedad periodontal.

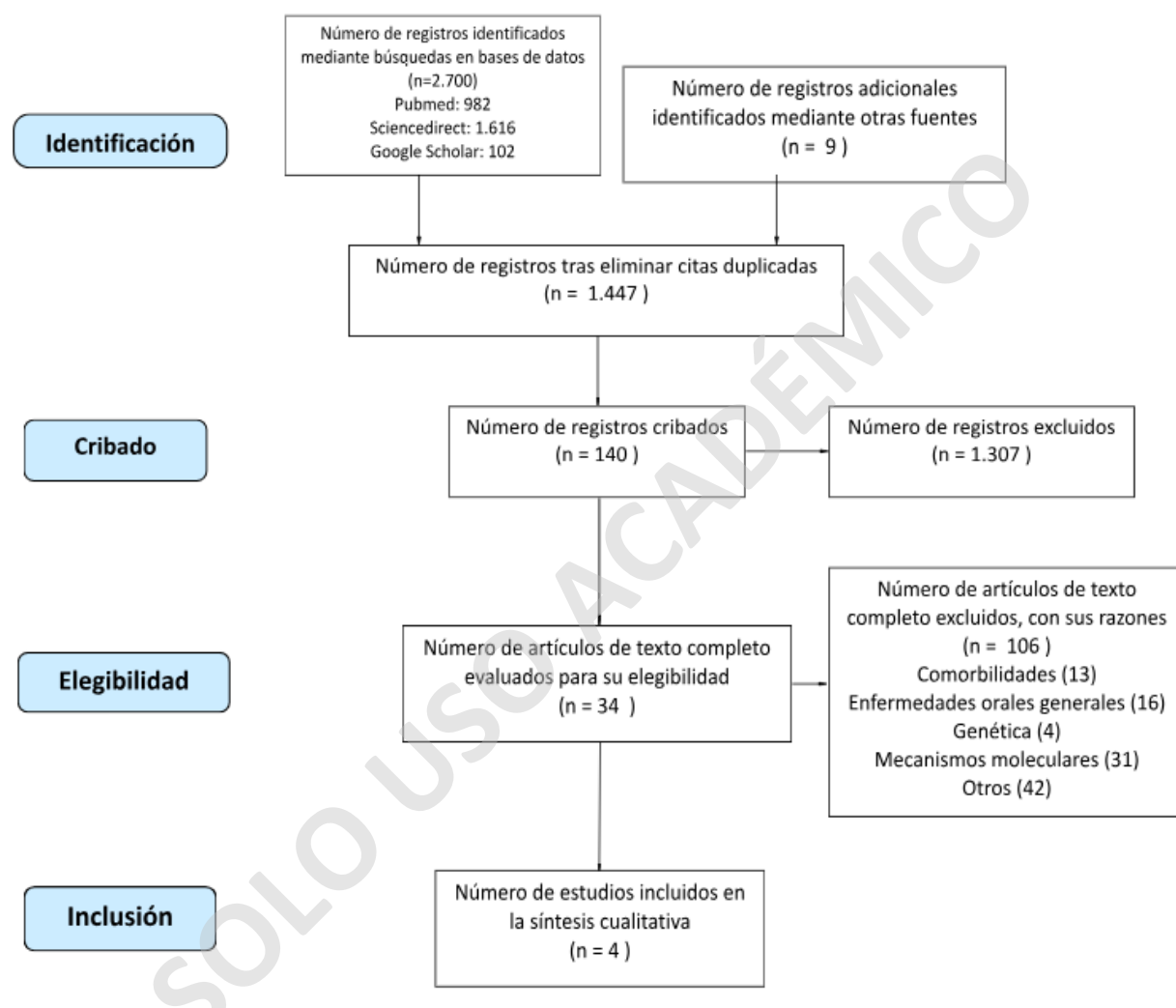
Entre mayo y agosto de 2023 se realizó la búsqueda de artículos combinando los términos de las palabras claves: "COVID -19" AND "Periodontitis"; "Periodontitis and COVID -19", "Periodontal disease and COVID -19", "Periodontal severity and COVID -19" y "Periodontitis and severity of COVID -19" con la utilización del relacionador booleano "AND".

Esta revisión sistemática se realizó y redactó de acuerdo al análisis de calidad mediante el modelo PRISMA. Para el estudio de datos se realizaron tablas con los artículos seleccionados catalogando, año de publicación, tipo de revista, país de origen, número de pacientes, resultados y conclusiones.

## Resultados

La recopilación sistemática de los artículos con la combinación de términos anteriormente mencionados arrojó un total de 2700 artículos mediante la búsqueda en bases de datos, 982 Pubmed, 1616 Sciencedirect, 102 Google Scholar. Se registraron adicionalmente 9 artículos de la base de datos Clinicalkey. (imagen 1)

Imagen 1: Flujoograma.



Todas las referencias se recopilaron mediante el generador bibliográfico “Zotero” y se realizó la eliminación de resultados duplicados quedando un total de 1447 citas. Tras reunir los artículos en el programa, se procedió a seleccionar los registros cribados según el título y el resumen de los estudios, eliminando aquellos que no tuvieran relación entre COVID - 19 y la periodontitis, con un total de 140 artículos.

Posteriormente se obtuvo y se evaluó el texto completo de los artículos, se descartaron 106 artículos debido a que relacionaban el COVID-19 y la periodontitis con comorbilidades o enfermedades sistémicas, tales como obesidad, enfermedades cardíacas, diabetes, entre otras. También se eliminaron aquellos estudios que tuvieran únicamente relación con salud oral general o con la aparición de diversas lesiones orales, estudios mendelianos y genéticos, mecanismos moleculares compartidos y otros. Finalmente se seleccionaron 4 artículos para realizar esta revisión sistemática.

Tabla recopilación de datos:

De los cuatro artículos seleccionados dos son estudios de casos y control, un estudio analítico transversal y una revisión sistemática.

SOLO USO ACADÉMICO



Autores, año de publicación, país donde realizó el estudio y revista donde se publicó	Objetivo	Diseño o tipo de estudio	Muestra/Metodología	Resultado	Conclusión
1. Marouf y col., 2021, Qatar, J Clin Periodontologia (Revista de Periodoncia clínica de Qatar)	Estimar si el grado de la periodontitis se asocia con las complicaciones del COVID -19.	Caso y control	Para el análisis se incluyeron 568 pacientes diagnosticados con COVID positivo, de los cuales 258 presentaron periodontitis.	Entre los pacientes que presentaron periodontitis, 33 experimentaron complicaciones, mientras que sólo 7 de los 310 pacientes sin periodontitis presentaron complicaciones por COVID-19.	La periodontitis se asoció con un mayor riesgo de ingreso en la UCI, necesidad de ventilación asistida y muerte de los pacientes con COVID-19, y con mayores niveles sanguíneos de biomarcadores relacionados con peores resultados de la enfermedad.
2. Guardado-Luevanos I, Ronell Bologna-Molina, José Sergio Zepeda-Nuño, Mario Alberto Isordia-Espinoza, et al., 2022, Mexico, International Journal of Environmental Research and Public Health.	Este estudio como objetivo medir el estado periodontal a través de una prueba aplicada en individuos infectados por SARS-CoV-2.	Caso y control	369 participantes en total, 229 participantes dieron positivo para el SARS-CoV-2 y 140 participantes dieron negativo para el SARS-CoV-2.	La enfermedad periodontal autorreferida puede ser un marcador coadyuvante para asumir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, estos individuos presentan más síntomas al inicio de la enfermedad.	Según este estudio, la enfermedad periodontal autoinformada podría considerarse un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2, y estos individuos presentan más síntomas.

Tabla 1.

3. Gupta y col, 2022, Alemania, Clinical Oral Investigation	Evaluar clínicamente la asociación entre la periodontitis y los resultados relacionados con COVID-19.	Estudio Analítico transversal	82 pacientes con COVID positivo, 48 hombres y 34 mujeres. 51 pacientes tenían síntomas típicos de COVID-19. 31 fueron asintomáticos.	La periodontitis grave generó 7,45 probabilidades de requerir ventilación asistida, 36,52 probabilidades de ingreso hospitalario, 14,58 probabilidades de fallecer y 4,42 probabilidades de	La periodontitis parece estar relacionada con peores resultados relacionados con la COVID-19. Sin embargo, dentro de las limitaciones de este trabajo, es posible que no se establezca una causalidad directa.
4. Xiang Qi, Mary Northridge, Mengyao Hu, Bei Wu, 2022, New York USA, Anging and health Research	Este estudio tuvo como objetivo resumir la evidencia sobre la prevalencia de afeciones de salud bucal en participantes con Covid-19 y evaluar su posible asociación.	Revisión Sistemática	Revisión sistemática bajo el modelo PRISMA. Se seleccionaron 15 artículos, de los cuales 4 tienen relación con enfermedades periodontales.	De los 15 estudios seleccionados 3 de los 4 que relacionan enfermedad periodontal, vinculan los síntomas periodontales con una mayor tasa de hospitalización.	Las condiciones de salud bucal se presentan comúnmente en los participantes con Covid-19. Se encontró una asociación entre los síntomas periodontales y la gravedad del Covid-19.

Marouf y col. mencionan que la periodontitis se asocia significativamente con un mayor riesgo de complicaciones por COVID -19, con un mayor ingreso de pacientes a UCI, necesidad de ventilación asistida y muerte. Para obtener este resultado realizaron un estudio de casos y control, con un total de 568 pacientes diagnosticados con COVID- 19 positivo enumerados en

el registro médico electrónico nacional de Hamad Medical Corporation en Qatar, los casos de este estudio se definieron como pacientes con complicaciones por COVID -19 en sus historiales médicos y los controles se asignaron como pacientes con COVID -19 dados de alta sin mayores complicaciones. La asociación entre la periodontitis y la gravedad del Covid-19 se analizó mediante una regresión logística y los datos se informaron como odd ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. (13)

El estado periodontal se estudió a partir de radiografías panorámicas en la historia electrónica de cada paciente, midiendo posteriormente la pérdida ósea interdental en los sextantes posteriores. Un total de 258 de los pacientes en estudio presentaron periodontitis, de los cuales 33 experimentaron complicaciones hospitalarias por COVID -19, por consiguiente, el riesgo de tener complicaciones por COVID -19 entre pacientes con periodontitis fue OR 6,34 (IC 95% 2,79 - 14,61) para cualquier complicación, OR 17,5 (IC 95% 2,27- 134,8) para muerte, OR 5,57 (IC 95% 2,40 - 12,9) para ingreso en UCI y OR 7,31 (IC 95% 2,21 - 26,3) para necesidad de ventilación asistida. Por lo que los autores proponen que su posible relación se debería a que ambas afecciones generan una respuesta inflamatoria exacerbada lo que aumenta los niveles sanguíneos de dímero D, leucocitos y PCR, llegando a considerar que la periodontitis puede ser un factor de riesgo. (13)

En el segundo estudio de caso y control, Guardado-Luevanos I y cols. refieren que la enfermedad periodontal puede ser un marcador coadyuvante para el riesgo de infección por COVID -19. Para esta investigación se reclutaron personas entre 20 a 75 años en el “Centro de diagnóstico COVID -19” del Centro Universitario-Tonalá, Universidad de Guadalajara, a los sujetos se les entrevistó para recolectar datos epidemiológicos, demográficos y también presencia de alguna enfermedad sistémica. Del total de participantes 229 dieron positivo para el SARS-CoV-2 y 140 dieron negativo, luego se llevó a cabo una división de 2 grupos con la finalidad de igualar, donde en cada grupo incluyeron 117 asistentes. La detección por RT-qPCR del SARS-CoV-2 se realizó utilizando reactivos “DeCoV19Kit Triplex” y para obtener los resultados, los participantes se incluyeron en un grupo de caso y en un grupo de control; el primer grupo (control) incluyó pacientes que dieron negativo en los tres genes evaluados para la detección del SARS-CoV-2. El segundo grupo incluyó sujetos que dieron positivo en dos de los tres genes evaluados para la detección del SARS-CoV-2. (14)

Los datos se analizaron con una base estadística donde se compararon variables a través la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y se calcularon los odds ratios (OR) no ajustados con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de normalidad de las variables numéricas y se consideró estadísticamente un valor significativo de p inferior a 0,05. Después de indicar los sujetos que tenían enfermedad periodontal y analizar la prueba de chi cuadrado, se observó una diferencia estadísticamente significativa (valor de  $p < 0,001$ ), lo que demuestra que la

enfermedad periodontal positiva (n= 95, 85,1%) fue mayor en individuos positivos para SARS-CoV-2 que en los controles (n= 66, 56,4%), con un OR de 3,3 (1,8–6,0). (14)

Posteriormente se registró un total de 22 síntomas, donde 5 mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles; dolor de cabeza (valor de  $p < 0,05$ ), gripe (valor de  $p < 0,05$ ), conjuntivitis (valor de  $p < 0,05$ ), alteración del olfato (valores de  $p < 0,001$ ) y la alteración gustativa (valores de  $p < 0,05$ ). Se utilizó una prueba no paramétrica para analizar el número de síntomas y la prueba estadística de distribución de normalidad fue significativa ( $p = 0,012$ ). Los casos mostraron una mediana de síntomas estadísticamente más alta (mediana= 7,0, Q1= 5,5, Q3= 10,0) que los controles (mediana= 6,0, Q1= 4,0, Q3= 8,5) (valor de  $p \leq 0,01$ ), y los casos con enfermedad periodontal positiva tuvieron un número significativamente mayor de síntomas (valor de  $p \leq 0,05$ ) (mediana= 8,0, Q1= 6,0, Q3= 10,0) en comparación con aquellos que no tenían enfermedad periodontal (mediana= 6,0, Q1= 5,0, Q3= 8,0). Incluso en los casos con enfermedad periodontal, los individuos tenían menos de dos síntomas como mínimo. Sin embargo, estas diferencias no estuvieron presentes en el grupo de control. De modo que, la hipótesis que plantean los autores es que los pacientes con COVID -19 positivo y con enfermedad periodontal estaban predispuestos a tener más síntomas que aquellos que no la tenían. (14)

El siguiente es un estudio analítico transversal donde el objetivo de Gupta y cols. fue evaluar clínicamente la asociación entre la periodontitis y los resultados relacionados con el COVID -19. Fue realizado por la Unidad de Periodoncia, Centro de Ciencias de la Salud Bucal, India. Para este estudio se reclutaron 82 pacientes con COVID -19 positivo, se registraron datos demográficos, historial médico, parámetros sanguíneos y examen periodontal clínico. También se evaluaron los resultados relacionados con el COVID -19, como la neumonía por COVID -19, la muerte/supervivencia, los tipos de ingreso hospitalario y la necesidad de ventilación asistida. (15)

Del total de pacientes, se inscribieron 48 hombres y 34 mujeres, 51 pacientes tenían síntomas típicos de COVID -19, mientras que 31 eran asintomáticos y el 52,43% presentó una o más comorbilidades. Observaron que los resultados relacionados con el COVID -19 (ingreso hospitalario, la necesidad de ventilación asistida, la neumonía por COVID -19 y la supervivencia final) aumentaron en la etapa de la periodontitis. Los pacientes con un estadio más alto de periodontitis (III y IV) fueron ingresados en la UCI requiriendo ventilación asistida a diferencia de aquellos con un periodonto sano. (15)

Se utilizaron análisis estadísticos descriptivos e inferenciales, la normalidad de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk/prueba de Kolmogorov-Smirnov, para las asociaciones bivariadas usaron la prueba exacta de Fischer/prueba de chi-cuadrado y para comparar las variables en diferentes niveles de la enfermedad periodontal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se aplicaron regresiones logísticas para obtener odds ratio con un intervalo de

confianza del 95% y se logró una potencia máxima del 98,9% entre el estado periodontal del paciente y la necesidad de ventilación asistida. (15)

Relacionaron parámetros sanguíneos y el estado periodontal de los pacientes, donde la recesión gingival y el número de dientes perdidos por periodontitis se asociaron con los valores de dímero D y troponina, la profundidad de sondaje se asoció con los niveles de HbA1c, PCR, dímero D y ferritina y los pacientes con periodontitis grave tenían niveles altos de dímero D, pro-BNP y troponina. Los que presentaron sangrado al sondaje tenían 4,14 probabilidades de necesitar ventilación asistida, 3,18 probabilidades de ingreso hospitalario y 3,63 probabilidades de sufrir neumonía por COVID -19. Los pacientes con recesión gingival requirieron ventilación asistida (OR = 8,22), tuvieron menos posibilidades de supervivencia (OR = 14,07) y 6,50 probabilidades de sufrir neumonía por COVID -19. Sin embargo, la falta de dientes sólo se asoció con mayores probabilidades de ingreso hospitalario (OR = 12,52). Finalmente, se pudo ver que una periodontitis grave generó 7,45 probabilidades de requerir ventilación asistida, 36,52 probabilidades de ingreso hospitalario, 14,58 probabilidades de fallecer y 4,42 probabilidades de neumonía relacionada con COVID -19. (15)

Por lo tanto, los autores pudieron evidenciar que existe una asociación directa entre la enfermedad periodontal y los resultados relacionados con el COVID -19. No obstante, la periodontitis también podría empeorar indirectamente del estado de las comorbilidades que están directamente asociadas con un peor pronóstico de los resultados adversos relacionados con el COVID -19. (15)

El último artículo que seleccionamos para la realización de este trabajo fue una revisión sistemática en donde Xiang Qi y cols. buscan sintetizar todos los estudios relevantes desde el 1 de diciembre del 2019 al 1 de marzo del 2021, para poder determinar la prevalencia de afecciones de salud bucal en pacientes infectados por COVID -19 e identificar su posible asociación. Para esto indagaron en cinco bases de datos tales como PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science y CINAHL, como también en manuscritos, luego del proceso de selección y revisión de textos completos escogieron 15 estudios, originario de 10 países diferentes para una síntesis cuantitativa. Del total de los artículos se calcularon 5377 participantes que presentaban infección por COVID -19, los tamaños de la muestra individual para los estudios oscilaron entre 9 y 1616 casos de COVID -19. (16)

Según los resultados incluidos en la revisión de Xiang, las afecciones de salud bucal que con mayor frecuencia se manifestaron en los pacientes fueron sequedad bucal, dolor orofacial, y enfermedades periodontales. En relación a la enfermedad periodontal, se diagnosticó según los códigos de clasificación estadística Internacional, para lo cual se analizaron 4 artículos, en donde 348 participantes infectados por COVID -19 presentaban signos y síntomas periodontales como encías sangrantes, encías dolorosas y dientes flojos. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en donde arrojó una prevalencia de síntomas periodontales de 11,7% (IC

del 95%, 4,9 % - 18,5%). Se detectó heterogeneidad con un 94,1% ( $p < 0,001$ ), lo que confirma el uso del modelo de efectos aleatorios. Respecto a la gravedad del COVID -19, tres estudios vinculan los síntomas periodontales con una mayor tasa de hospitalización, ingreso en UCI, y el uso de ventilación asistida. Especialmente los pacientes con COVID -19 que presentaban encías dolorosas o sangrantes tuvieron un mayor riesgo de mortalidad (OR=1,71; IC 95%: 1,05 - 2,72). (16)

Por lo que los autores plantean una posible conexión entre los síntomas periodontales y la gravedad del COVID -19, pero no con la positividad o la mortalidad por COVID -19. Esta asociación se ha relacionado con la desregulación inmune que se manifiesta tanto en las personas infectadas por COVID -19 como en pacientes con periodontitis, lo que conlleva a una respuesta inflamatoria que potencia la tormenta de citoquinas. (16)

### **Grado de evidencia**

Se realizó la evaluación del nivel de evidencia de los estudios seleccionados mediante la siguiente tabla utilizando el método Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC).

<b>Estudio</b>	<b>Grado de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Validez Interna</b>
Association between periodontitis and severity of Covid-19 infection: A case-control study	B	II- 2	Buena
Self-Reported Periodontal Disease and Its Association with SARS-CoV-2 Infection	C	II-2	Moderada
The clinical association between Periodontitis and Covid-19	A	II-2	Buena
Oral health conditions and Covid-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence	B	III	Buena

Se logra analizar los artículos de forma crítica, categorizándolos con un grado de recomendación buena debido a la evidencia clínica presentada en los estudios. En cuanto al nivel de evidencia propiamente tal, dos de los estudios utilizan la metodología de casos y control, por lo que corresponde a un nivel de evidencia II-2 ya que fueron realizados por un grupo o centro de investigación. Para el estudio analítico transversal se le asigna un valor de evidencia II-2, se fundamenta en un estudio de casos examinado por un centro de investigación. En el caso del artículo de revisión sistemática se puede señalar un nivel de evidencia III, debido a que esta investigación está sustentada por opinión de expertos respaldado por evidencia clínica. La validez interna de tres de los cuatro artículos es buena debido a que cumplen con los criterios específicos de un estudio bien diseñado, en el cual los autores realizaron una investigación exhaustiva para eliminar variables que causen discordancia en la ejecución de estos análisis. La validez interna del artículo es moderada debido a que no cumple con todos los criterios específicos de un estudio bien diseñado porque no se usaron parámetros clínicos para determinar la presencia de periodontitis en pacientes (profundidad al sondaje, sangrado al sondaje, nivel de inserción clínica, etc.), sino que determinaron la presencia de esta enfermedad mediante encuestas autoinformadas.

Finalmente, en los cuatro artículos seleccionados los autores declaran no tener conflictos de interés al realizar los estudios.

## Discusión

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar la evidencia aportada por artículos científicos para relacionar la severidad de la infección por COVID-19 con necesidad de ventilación asistida y la presencia y/o severidad de periodontitis.

Según la información recopilada a partir del análisis de los artículos se puede plantear que hay una posible conexión entre la severidad y las complicaciones por COVID-19 en pacientes con periodontitis.

En primer lugar, dos de los estudios revisados (Marouf y cols; Gupta y cols), concluyeron que existe una relación entre la periodontitis y las complicaciones por COVID-19. En estos estudios se utilizaron exámenes de laboratorio para medir en el plasma de los pacientes los niveles séricos de dímero D, leucocitos, PRC, HbA1c, ferritina, relación N/L, hemoglobina, pro-BNP, troponina y procalcitonina que son moléculas que evidencian un aumento de la respuesta inmune del paciente desencadenando la llamada “tormenta de citoquinas”. Esto es relevante porque permite evaluar indirectamente la periodontitis y su vínculo con las complicaciones del COVID-19, debido a que presentan expresiones bioquímicas, microbiológicas e inmunológicas. Los resultados constataron que los pacientes con periodontitis que presentaron complicaciones por COVID-19 (ingreso en UCI, ventilación asistida y muerte) mostraron un aumento de estos biomarcadores, en conjunto con esto se determinó que entre más grave la periodontitis es más probable de requerir ventilación asistida. (13, 15)

Estos estudios mostraron resultados estadísticamente significativos, con altas probabilidades e intervalos de confianza (95%). (13, 15) Marouf y cols. mostraron que existe una asociación entre la periodontitis y las complicaciones de COVID-19, como necesidad de ventilación asistida (OR = 4,57) el ingreso a la UCI (OR = 3,54) e incluso la muerte (OR = 8,81). (13) De igual manera, Gupta y cols. indicaron que una mayor gravedad de periodontitis genera 7,45 probabilidades de requerir ventilación asistida, 36,52 probabilidades de ingreso hospitalario, 14,58 probabilidades de fallecer y 4,42 probabilidades de neumonía relacionada con COVID-19. (15)

Como se mencionó anteriormente en el análisis de los artículos, los pacientes con COVID-19 positivo en mayor medida tienen probabilidad de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, necesidad de hospitalización y menos probabilidades de sobrevivir. Esto se asocia a una elevación de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1, IFN- $\gamma$ ) las cuales participan en la llamada “tormenta de citoquinas”. Esta tormenta se distingue por una elevación en el plasma sanguíneo de citocinas como IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF, IFN-gamma, TNF-alfa, MIP-1A, MIP-1B, MCP-1 y IP-10, esto puede provocar un daño a nivel de tejidos, especialmente a nivel respiratorio. (11)



Al inicio de esta revisión se mencionó que tanto los pacientes con COVID-19, como los pacientes con periodontitis, experimentan un aumento local de citoquinas inflamatorias, específicamente de la IL-17. Sin embargo, en los estudios mencionados se vio también un aumento de biomarcadores (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) requiriendo hospitalización de los pacientes a medida que iba progresando la enfermedad. (13, 15) Asimismo se ha visto que los pacientes tienden a tener más complicaciones cuando están contagiados con el virus SARS-CoV-2, esto debido a que el huésped sufre una inmunodeficiencia que va relacionada con la edad en conjunto a una inflamación crónica. Esta inflamación se puede exacerbar, debido a que la inflamación de los tejidos periodontales podría servir como reservorio de citoquinas proinflamatorias las cuales pueden diseminarse sistémicamente a través de la sangre. (13, 14)

Por otro lado, Guardado-Luevanos I y cols. plantearon que los pacientes con COVID-19 positivo que presentan enfermedad periodontal estaban predispuestos a tener más síntomas, tales como, dolor de cabeza, gripe, conjuntivitis, alteración del olfato y la alteración gustativa, que aquellos que no tenían tal enfermedad. (14) En este estudio los resultados no fueron concluyentes para determinar la relación de la periodontitis con la severidad del virus propiamente tal, pero sí demostraron que hay una relación entre ambas enfermedades que podría ser un factor de riesgo. (14)

Pese a que nuestra revisión está enfocada en relacionar la severidad del COVID-19 con los pacientes que tienen enfermedad periodontal, la revisión sistemática de Xiang Qi y cols. sobre condiciones de salud bucal y COVID-19, en donde se buscaba determinar la prevalencia de afecciones orales en pacientes infectados por COVID-19, aportó a nuestra búsqueda de igual manera debido a que explica que los síntomas periodontales sangramiento y dolor de encías, movilidad dentaria, no tienen relación con la infección o mortalidad del COVID-19, pero sí distinguieron una asociación con la gravedad del COVID-19. (16)

En la revisión sistemática de Xiang Qi y cols. basaron su investigación en las condiciones de salud bucal y COVID-19 en general, sin especificar en su método de búsqueda la palabra severidad, por lo que encontraron 4 artículos sobre la enfermedad periodontal y COVID-19, de los cuales un artículo fue incluido en nuestra revisión sistemática. (16) Los otros tres artículos fueron descartados al momento de realizar la selección de artículos, debido a que fueron eliminados los estudios que no tuvieran relación entre el COVID-19 y la periodontitis en su título o el resumen.

En los 4 artículos se encontró una relación directa entre los factores de riesgo de la periodontitis y el COVID-19, tales como, HTA, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedades cardíacas, neumonía, esto debido a que la periodontitis es una enfermedad de carácter crónico por lo tanto con frecuencia conduce a una inflamación sistémica elevando niveles séricos de citoquinas proinflamatorias al igual que estas comorbilidades. (13, 14, 15, 16)

De los cuatro artículos seleccionados para esta revisión, el estudio realizado en México por (Guardados I y cols), podría dar una aproximación a lo que pasa en la realidad de nuestro país, extrapolando similitudes entre las poblaciones como edad, sexo, educación, hábitos, comorbilidades, que podrían dar acercamiento si se llegara a realizar un estudio de este tipo en Chile.

Este trabajo tiene claras limitaciones, por lo que los resultados deben ser tomados con prudencia. Debido a que el COVID-19 es una enfermedad prácticamente actual no se han realizado numerosas investigaciones que relacionen la causalidad directa entre la severidad de esta enfermedad con la periodontitis. Otra posible restricción para seguir indagando sobre este tema es la creación e investigación de numerosas vacunas que reforzaron el sistema inmunitario de las personas previniendo el riesgo y la gravedad de esta infección, por lo que se podría decir que detuvo en menor medida la propagación del COVID-19.

En vista de la expansión exponencial de infección provocada por el virus entre el 2019 hasta el 2021, los estudios analizados tuvieron restricciones al momento de comprobar clínicamente las hipótesis planteadas, debido a que los servicios dentales se vieron en su mayoría obligados a cerrar en el periodo agudo de la pandemia, por el riesgo inminente de contagio, sobre todo en procedimientos que produjeran aerosoles como lo es en la utilización del equipo de ultrasonido para realizar detartraje, lo que significó una disminución de los procedimientos periodontales impidiendo la recopilación de información para una evaluación clínica periodontal de los pacientes.

En futuras investigaciones se sugiere que los estudios procuren determinar la real relación entre la severidad del COVID-19 y la periodontitis, debido a que hasta el momento solo se manejan diferentes hipótesis al respecto sin abarcar un gran número de población de estudio por lo que los resultados actuales tienen sus limitaciones. Los pacientes que tienen peores complicaciones por COVID-19 generalmente presentan otras comorbilidades de base, por lo tanto, esto puede interferir en determinar el verdadero origen de la severidad de estas manifestaciones.

## Conclusiones

El COVID-19 afecta a las personas de distintas formas, por lo que la aparición de síntomas y su gravedad se puede ver asociada también a factores de riesgo propios de cada individuo como la edad, el sexo, hábitos, o sus patologías de base, aumentando el riesgo de las complicaciones por la infección de virus, sin quizás tener una relación intrínseca con factores de riesgo periodontales. Dentro de las limitaciones de este trabajo se dispone que no es posible establecer una causalidad directa entre la severidad del COVID-19 y la periodontitis, debido a que las condiciones sistemáticas de cada individuo pueden influir en los resultados de forma indirecta. Por lo que deberían realizarse estudios enfocados en la validación clínica en la asociación entre la severidad del COVID-19 y la periodontitis, utilizando parámetros clínicos medibles a través del tiempo en los pacientes, como también exámenes moleculares más precisos para determinar si las complicaciones son derivadas de los factores de riesgo del paciente o por agentes periodontales que puedan influir en la respuesta inmune del individuo.

Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio y tras analizar los artículos seleccionados podemos decir que existe relación entre la severidad del COVID-19 (necesidad de ventilación asistida) y la periodontitis en pacientes adultos. Esta asociación se puede definir como una asociación plausible entre los pacientes que tienen periodontitis y COVID-19, es decir los pacientes que presentan COVID-19 positivo, tienen con más frecuencia necesidad de ventilación asistida, esto se debe a que la periodontitis es una patología que es promovida por biopelículas de placa en las cuales existe una microbiota compleja que estimulan la inflamación, con la consiguiente regulación negativa de la inmunidad del huésped, el virus SARS- CoV-2 puede ser capaz de infectar con mayor facilidad los tejidos alterados por estos procesos inflamatorios favoreciendo su virulencia y progresión traduciéndose para los individuos en un aumento en la gravedad de su sintomatología, llegando a necesitar ventilación asistida en los servicios de asistencia médica.

## Referencias bibliográficas

1. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang J-D, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, Flores-Tejada RG, Paiva-Andrade A del C. COVID-19: the novel SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 Apr. 20 [cited 2023 Aug. 1];37(2):302-11. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5411>
2. Sukumar K, Anupama Tadepalli. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. 2021 Mar 1 [cited 2023 Aug 3];49(3):030006052110026-030006052110026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989136/>
3. Gil, R., Bitar, P., Deza, C., Dreyse, J., Florenzano, M., Ibarra, C., Jorquera, J., Melo, J., Olivi, H., Parada, MT, Rodríguez, JC, & Undurraga, Á. (2021). CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Revista médica Clínica Las Condes*, 32 (1), 20–29. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300912>
4. Zerón A. Nueva clasificación de las enfermedades periodontales. 2001;LVIII(1):16–20. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2001/od011d.pdf>
5. Carmona Loayza DA, Lafebre MF. Periodontal disease and COVID-19: Prognosis and potential pathways of association in their pathogenesis. *Canadian journal of dental hygiene : CJDH = Journal canadien de l'hygiène dentaire : JCHD* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 3];57(1):44–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10032643/>
6. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. 2020 Apr 1 [cited 2023 Aug 3];10(2):102–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045?via%3Dihub>
7. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. 2020 Apr 20 [cited 2023 Aug 3];45(4):329–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04923-1>
8. Saavedra Trujillo Carlos Humberto. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. [Internet]. SEGUNDA EDICIÓN. 2020 Dic [citado el 2023 Ago 03]; 24(3): 36-49. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922020000500036&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922020000500036&lng=en).
9. Baltazar-Díaz TA, Zamora-Pérez AL. Enfermedad periodontal y COVID-19: factores de riesgo y mecanismos compartidos. *Rev Mex Periodontol*. 2021;12(1-3):12-17. doi:10.35366/102954. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102954>

10. Tamimi F, Shiraz Altigani, Sanz M. Periodontitis and coronavirus disease 2019. 2022 Mar 4 [cited 2023 Aug 3];89(1):207–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115349/>
11. Hernández-Vigueras Scarlette, Aquino-Martínez Rubén. Rol Potencial de la Periodontitis en la Severidad de COVID-19. Revisión. En t. J. Odontoestomat. [Internet]. 2021 junio [citado 2023 ago 02] ; 15(2): 335-341. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2021000200335&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000200335&lng=es).
12. Pitones-Rubio V, Elda Georgina Chávez-Cortez, Angélica Hurtado-Camarena, González-Rascón A, Nicolás Serafín-Higuera. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? 2020 Nov 1 [cited 2023 Aug 3];144:109969–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720312846>
13. 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. Journal of Clinical Periodontology [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2023 Sep 7];48(4):483–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014679/>
14. Guardado-Luevanos I, Ronell Bologna-Molina, José Sergio Zepeda-Nuño, Mario Alberto Isirdia-Espinoza, Molina-Frechero N, González-González R, et al. Self-Reported Periodontal Disease and Its Association with SARS-CoV-2 Infection. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2023 Sep 7];19(16):10306–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9407774/>
15. Gupta S, Ritin Mohindra, Singla M, Khera S, Sahni V, Kanta P, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. Clinical Oral Investigations [Internet]. 2021 Aug 27 [cited 2023 Sep 7];26(2):1361–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8390180/>
16. Qi X, Northridge ME, Hu M, Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. Aging and health research [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 7];2(1):100064–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667032122000117?via%3Dihub>