

Potencial Rol de la Periodontitis en la Severidad de COVID-19. Revisión

The Potential Role of Periodontitis on the Severity of COVID-19. A Review

Scarlette Hernández-Vigueras^{1,3} & Rubén Aquino-Martínez^{2,4}

HERNÁNDEZ-VIGUERAS, S. & AQUINO-MARTÍNEZ, R. Potencial rol de la periodontitis en la severidad de COVID-19. Revisión. *Int. J. Odontostomat.*, 15(2):335-341, 2021.

RESUMEN: Actualmente la asociación entre periodontitis y enfermedades o condiciones sistémicas es ampliamente reconocida. Sin embargo, el rol de la periodontitis en la severidad de COVID-19, se comienza a estudiar. El objetivo de esta revisión es relacionar la presencia de periodontitis como factor asociado en casos más severos de COVID-19. Se aborda el posible rol de la periodontitis y su conexión a través de las citoquinas y otros mecanismos asociados como la senescencia celular y la NETosis, que podrían explicar su influencia en el desarrollo y severidad de COVID-19. Además, se abordan aspectos complementarios como el rol de la higiene oral y mantención de la salud oral como medidas adicionales de prevención.

PALABRAS CLAVE: periodontitis, coronavirus, enfermedad periodontal, higiene oral, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) es informada de casos de neumonía sin causa conocida, vinculados a un mercado de animales en la ciudad de Wuhan, China (Wang *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020a). Posteriormente, se identificó el nuevo virus causante de estos casos como SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad por coronavirus COVID-19. A fin de enero de 2020, la OMS decreta emergencia mundial a causa del virus, el cual se expandió rápidamente y adquiere las características de pandemia (Wang *et al.*; Herrera *et al.*, 2020). Desde entonces, se han estudiado diversos factores que pueden influir en el curso de la enfermedad. El objetivo de esta revisión es relacionar las características de la enfermedad periodontal (EP) con la severidad de COVID-19, enfocándose en fenómenos comunes entre ambas enfermedades. Además, revisar aspectos complementarios que pudieran tener un efecto preventivo, como la higiene oral.

Virus SARS-CoV-2 y COVID-19. Este nuevo coronavirus, es un virus altamente contagioso y transmisible entre humanos, que afecta de diferente forma e intensidad, causando un amplio rango de síntomas y severidad (Huang *et al.*, 2020; Ozma *et al.*, 2020).

La severidad y riesgo de mortalidad dependen de factores como edad (promedio 69 años), género (hombres 70 % de muertes) y presencia de alguna comorbilidad como hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca y obesidad, entre otras (Zhou *et al.*, 2020b). Aunque los pacientes con factores de riesgo tienen una mayor tasa de complicaciones y mortalidad, hay un alto número de pacientes, sin factores de riesgo conocidos que sufren efectos secundarios y complicaciones graves, mientras que en otros casos, los pacientes infectados son asintomáticos, o desarrollan leve sintomatología (Zhou *et al.*, 2020b).

¹ Instituto de Odontostomatología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

² Investigador Independiente, Rochester Minnesota, USA.

³ Cirujano Dentista, Master en Investigación en Ciencias Odontológicas, Doctor en Ciencias Odontológicas. Valdivia, Chile, 5090000.

⁴ Cirujano Dentista, Master en Investigación en Ciencias Odontológicas, Doctor en Medicina Traslacional. Rochester Minnesota, USA, 55902.

Los síntomas clínicos de COVID-19 se presentan después de un período de incubación de aproximadamente 5 días (Li *et al.*, 2020), e incluyen fiebre, fatiga, tos seca, mialgia y dolor de garganta (World Health Organization, 2020). Un síntoma importante es la diarrea, ya que es un síntoma distintivo clave del COVID-19 en comparación con enfermedades causadas por otros coronavirus como SARS-CoV y el MERS-CoV (Rothan & Byrareddy, 2020).

En el 80 % de los pacientes infectados por este virus se presentan sólo síntomas leves y el 20 % restante progresa hasta tener una forma grave de infección, que pueden requerir hospitalización, soporte de oxígeno e ingreso a unidad de cuidados intensivos (Herrera *et al.*). La forma más grave se asocia principalmente con la edad avanzada, enfermedades sistémicas e inmunosupresión (Huang *et al.*). En estos pacientes más graves, hay altos niveles de citoquinas inflamatorias y quimioquinas en suero como IL-1beta, IL-1RA, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, MCP-1, MIP-1alfa, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IFN-gamma, IP-10 y TNF-alfa, que promueven una mayor severidad de la enfermedad (Herrera *et al.*; Huang *et al.*). En los casos severos, las principales complicaciones que se producen son neumonía, sepsis, lesión cardíaca aguda, shock sépticos y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (Jiang *et al.*, 2020). La mayoría de estos casos graves, se presenta en personas mayores, lo que origina la necesidad de revisar los mecanismos del envejecimiento que podrían estar involucrados.

La infectividad del virus depende de su capacidad para ingresar a las células. El rol que cumple la cavidad oral como puerta de entrada del SARS-CoV-2, y como interface entre el medio externo e interno, sugiere una alta posibilidad que esta vía de colonización e infección viral, es crítica para la aparición de la enfermedad (Herrera *et al.*). A su vez, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor principal y la puerta de entrada de este virus a la célula (Pastrian, 2020; Li *et al.*, 2020). La expresión de ECA2 se ha encontrado en pulmones, intestinos, corazón, riñones, y además, en células epiteliales de diferentes mucosas de la cavidad oral, especialmente en la mucosa de la lengua y en glándulas salivales, donde se ha demostrado que el número de receptores de ECA2 es mayor que en los pulmones. Este hallazgo sugiere que las glándulas salivales podrían ser un reservorio para el SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos, y además, se postula que las personas con más expresión de ECA-2 pueden ser más pro-

piensas a SARS-CoV-2 (Chen *et al.*, 2020; Madapusi Balaji *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020a,b).

Bacterias orales y COVID-19. La infección respiratoria viral predispone al paciente a una sobreinfección bacteriana, la cual aumenta la gravedad y mortalidad en estos casos (Jiang *et al.*). En las infecciones graves de COVID-19, se encuentran altos recuentos de neutrófilos y recuentos de linfocitos significativamente más bajos que en pacientes leves. Los altos recuentos de neutrófilos son más comunes en las infecciones bacterianas, siendo anormales en infecciones virales, lo que hace sospechar que en casos severos de COVID-19, la sobreinfección bacteriana es común (Zheng *et al.*).

La principal defensa en infecciones virales la constituyen los linfocitos; bajos niveles de ellos sugieren un agotamiento funcional de las células o, que en casos graves, la sobreinfección bacteriana reemplazaría a la infección viral primaria. Además, el rol de las bacterias en enfermos de COVID-19, se visibiliza aún más, en relación a un número importante de pacientes graves con COVID-19, que fallecen por una infección bacteriana secundaria (Zhou *et al.*, 2020b).

Una forma de sobreinfección bacteriana es por bacterias orales, las cuales ocupan una posición privilegiada para ser aspiradas al tracto respiratorio. En la boca y pulmones, se organizan organismos comensales, simbióticos y patógenos. Se produce una constante inmigración y eliminación microbiana entre ambos, lo que resulta en una distribución microbiótica saludable (Sampson *et al.*, 2020); sin embargo, puede ocurrir infección de las vías respiratorias bajas por contaminación del epitelio de éstas, al inhalar microorganismos incluidos en gotitas en aerosol o por aspiración de secreciones orales asociadas a enfermedades como la periodontitis, que contienen bacterias periodontopatógenas como *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *P. intermedia* (Scannapieco & Genco, 1999; Scannapieco, 1999).

Las bacterias periodontopatógenas se relacionan con inflamación sistémica, bacteremia, neumonía e incluso la muerte, encontrándose recientemente, en el metagenoma de pacientes graves infectados con SARS-CoV-2 (Sampson *et al.*). Además, citoquinas, como IL-1 y TNF-alfa, presentes en pacientes periodontales, pueden infiltrar la saliva, ser aspiradas, y causar inflamación o infección en los pulmones (Scannapieco).

Dentro de los mecanismos que explicarían el potencial rol de las bacterias orales en la patogenia de las infecciones respiratorias, se detallan (Sampson *et al.*; Scannapieco):

1. La aspiración de patógenos orales hacia los pulmones.
2. Enzimas asociadas a enfermedad periodontal, que modificarían las superficies mucosas, permitiendo la adhesión y colonización de patógenos respiratorios.
3. Enzimas producidas en pacientes con enfermedad periodontal, las que pueden reducir el efecto de la saliva sobre las bacterias, dificultando su eliminación de las mucosas.
4. Alteración del epitelio respiratorio por citoquinas asociadas a enfermedad periodontal, promoviendo la infección por patógenos respiratorios.

Periodontitis y COVID-19. La posible interconexión entre COVID-19 y periodontitis, se podría explicar a través del rol de las citoquinas. En pacientes con COVID-19, es posible encontrar una reacción inmune excesiva del huésped, la cual desencadena sobreproducción de citoquinas inflamatorias de respuesta temprana, lo que se conoce como "tormenta de citoquinas", caracterizada por altos niveles séricos de IL-1 beta, 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 causa daño tisular extenso, principalmente en tejido conectivo de pulmones (Sampson *et al.*; Botros *et al.*, 2020; Sahni & Gupta, 2020; Pedersen & Ho, 2020; Ragab *et al.*, 2020). Particularmente en los pacientes graves y con mayor sintomatología o necesidad de atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se encuentran altos niveles de estas citoquinas (Sahni & Gupta).

A su vez, la periodontitis, una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, es de tipo inflamatoria crónica, inducida por bacterias, que causan la posterior destrucción de los tejidos de soporte del diente. Se caracteriza por su compleja fisiopatología y multifactorialidad (Sahni & Gupta). Dentro de los efectos de las bacterias periodontopatógenas se incluyen la inducción en la producción citoquinas (IL-6, IL-8 o IL-17), logrando incluso, en el caso de IL-6 e IL-8, una mayor producción que la asociada a otras bacterias como *S. pneumoniae*. A su vez, en estudios *in vivo* usando modelos murinos, *F. nucleatum*, una de las bacterias periodontopatógenas más importantes, provoca un aumento notable en los niveles de IL-6 en los tejidos respiratorios inferiores y en suero. Esta

citoquina (IL-6), se ha encontrado en niveles significativamente más altos en casos de mortalidad, siendo asociada con un aumento en la inflamación que contribuiría a la muerte de pacientes con COVID-19 (Ragad *et al.*; Takahashi *et al.*, 2020).

La periodontitis provoca también, un aumento local de IL-17, otra de las citoquinas involucradas en la "tormenta de citoquinas" que se desarrolla en pacientes con COVID-19. En pacientes periodontales, se ha demostrado que los niveles locales de IL-17 se correlacionan con los niveles en suero, y además, el tratamiento periodontal no quirúrgico produce disminución de los niveles tanto a nivel local y sistémico de IL-17, lo que refuerza el efecto de la periodontitis a nivel sistémico (Sahni & Gupta).

La sensibilización epitelial y la diseminación hematogena de mediadores proinflamatorios como las citoquinas, producidas en un tejido periodontal enfermo, podrían aumentar la inflamación sistémica y disminuir el flujo de aire. Se suma además, la estimulación del hígado para producir IL-6, que potencia la respuesta inflamatoria de los pulmones y el resto del cuerpo. Este fenómeno a nivel periodontal, se asemeja al de los enfermos graves por COVID-19, quienes también expresan inflamación sistémica y niveles significativamente más altos de IL-6, IL-2, IL-10, TNF-alfa y proteína C reactiva (Sampson *et al.*; Marouf *et al.*, 2021).

A su vez, *P. gingivalis*, otra de las principales bacterias periodontopatógenas, produce gingipains o gingipaína, una proteasa que es el principal factor etiológico que causa neumonía en modelos animales. Por lo tanto, las bacterias periodontopatógenas, son un potente estimulante proinflamatorio para el tracto respiratorio inferior, cuyo efecto se produciría a través de la aspiración, por lo que en pacientes COVID-19 existe el riesgo que puedan causar un aumento en la gravedad de éstos (Takahashi *et al.*).

Otra hipótesis que relaciona COVID-19 y periodontitis, es mediante las bolsas periodontales, las cuales son un nicho para la infección por el virus SARS-CoV-2, donde podría encontrar un ambiente favorable para su replicación y al estar constantemente en la boca, puede mezclarse con la saliva, o migrar sistémicamente; por lo tanto, las bolsas periodontales, serían un reservorio plausible para el virus SARS-CoV-2 (Badran *et al.*, 2020). En un reciente estudio, se discute que el aumento de bacterias periodontopatógenas asociadas a mala higiene oral puede agravar casos

de COVID-19, relacionado con un aumento de la expresión de ECA2, fenómeno promovido por estas bacterias, y causaría que estos pacientes fueran más propensos a la acción del virus (Takahashi *et al.*).

La periodontitis además, causa ulceración del epitelio gingival y debilita la función protectora de la mucosa oral, por lo que se puede postular que esta superficie ulcerada expuesta, aumenta el riesgo de invasión por SARS-CoV-2 (Pfützner *et al.*, 2020). Se asocia además, con enfermedades sistémicas como diabetes, enfermedad cardiovascular, HTA, obesidad, entre otros, lo que demuestra su efecto a nivel sistémico (Martin-Cabezas *et al.*, 2016; Sanz *et al.*, 2020; Phillips *et al.*, 2021). Estas comorbilidades son también, factores de riesgo en pacientes con enfermedad grave por COVID-19, por lo que nuevas investigaciones deberían apuntar a la evaluación del estado periodontal en pacientes con enfermedad COVID-19, para confirmar esta asociación, y generar nuevas recomendaciones para este grupo de pacientes (Sampson *et al.*; Pitones-Rubio *et al.*, 2020).

En el reciente estudio de Marouf *et al.*, encontraron que los pacientes con periodontitis tienen casi nueve veces más posibilidades de morir si están infectados con COVID-19. Además, los resultados mostraron que los pacientes tienen cuatro veces más posibilidades de necesitar ventilación asistida y 3,5 veces más posibilidades de ingresar a una UCI (Marouf *et al.*). En el mismo estudio, se encontró que las personas con periodontitis tienen marcadores en sangre que se relacionan con un peor resultado de la enfermedad. Este es el primer estudio con resultados concretos, y que permite establecer que la periodontitis sería un factor de riesgo en la severidad de COVID-19 (Marouf *et al.*).

Rol de NETosis y Senescencia celular. Otro eje interesante de explorar es el rol de la NETosis en la enfermedad periodontal. La trampa extracelular de neutrófilos (NET) es una forma alternativa de muerte celular, que se diferencia de la necrosis y la apoptosis. Corresponde a trampas extracelulares de neutrófilos que sirven para contener y eliminar el daño. Las NETs son cromatina nuclear en forma descondensada en una configuración similar a una red. La NETosis, o el proceso de producción de NETs es una catástrofe a nivel celular, ya que provoca la muerte celular, causando frecuentemente daño en su entorno, directamente o mediante mecanismos autoinmunes (White *et al.*, 2016).

La NETosis ha encontrado un rol en la enfermedad periodontal con mediadores como el IFN-alfa, implicado en la estimulación de la liberación de NET (White *et al.*). La evasión viral de la defensa del huésped está bien documentada, y los hallazgos recientes también apuntan a esto como un estímulo para NETosis. Se ha informado que las NET estimuladas por virus experimentan una circulación sistémica no regulada que provoca la expresión de quimioquinas, complejos inmunes y citoquinas que culminan en inflamación (Mozzini & Girelli, 2020). Las NET se han implicado en la periodontitis y en COVID-19, promoviendo un estado de inflamación y siendo una fuente de daño constante para los tejidos involucrados. Este fenómeno refuerza el rol de la EP en la evolución de pacientes con COVID-19, aumentando la posibilidad de que los pacientes que padecen periodontitis tengan un mayor riesgo de resultados adversos relacionados con COVID-19 (Gupta & Sahni, 2020).

Otro fenómeno a considerar es la senescencia celular, ya que las células senescentes son una fuente importante de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-6 e IL-17. El rol de la senescencia celular en periodontitis y en COVID-19 también ha sido abordado (Nehme *et al.*, 2020; Aquino-Martinez *et al.*, 2020a; Khosla *et al.*, 2020). La senescencia celular puede inducirse prematuramente por infecciones virales. Algunos virus pueden causar daño al DNA (Baz-Martínez *et al.*, 2016) o fusión celular (Chuprin *et al.*, 2013) que conduce a este estado de senescencia. Las células infectadas activan respuestas antivirales que incluyen la liberación IFN y otros mediadores proinflamatorios (Newton *et al.*, 2016). La exposición prolongada a IFN- γ e IL-6 ha mostrado que induce la senescencia en células normales, lo que sugiere que infectadas, pero no necesariamente senescentes, las células pueden activar una senescencia en el entorno circundante (Kim *et al.*, 2009; Kandhaya-Pillai *et al.*, 2017).

Los pacientes mayores con COVID-19 tienen más probabilidades de acumular altos niveles de senescencia celular, ya que las células más viejas son más susceptibles a entrar en senescencia debido a su capacidad disminuida para reparar daños; además, los tejidos envejecidos tienen menor capacidad de eliminar células senescentes, en parte por su disminución de las funciones inmunes (Nehme *et al.*). A su vez, en los tejidos periodontales, igualmente se identificaron células senescentes, lo que ha promovido conocer los mecanismos subyacentes que promueven el deterioro de los tejidos

(Aquino-Martínez *et al.*, 2020b; Rowsey *et al.*, 2020). Dentro de los factores que podrían contribuir a la acumulación de células senescentes en los tejidos periodontales se encuentran, la infección bacteriana persistente por bacterias gram negativo, la inflamación crónica, la renovación continua de los tejidos dañados y la inmunosupresión local inducida por bacterias periodontopatógenas (Aquino-Martínez *et al.*, 2020a,b; Khosla *et al.*). Por lo tanto, este fenómeno de senescencia celular debe continuar estudiándose en la periodontitis y en la infección viral por SARS-CoV-2, para contribuir en esclarecer la posible relación.

Higiene oral y COVID-19. La mantención de una adecuada higiene oral, logra disminuir la carga viral, y a su vez, una menor carga viral se asociaría a una menor gravedad de COVID-19 (Liu *et al.*, 2020). Además, al lograr disminuir la carga viral, la cantidad de virus expulsado por el portador podría reducirse temporalmente y, por lo tanto, el riesgo de transmisión sería menor (Herrera *et al.*). Por lo tanto, la higiene oral, debería ser un factor protector a considerar.

Una higiene oral deficiente puede aumentar el riesgo de intercambios bacterianos entre los pulmones y la boca, aumentando a su vez, el riesgo de infecciones respiratorias y potenciales complicaciones bacterianas postvirales (Sampson *et al.*). A su vez, la correcta higiene oral es un medio para prevenir las infecciones de las vías respiratorias, especialmente en mayores de 70 años. En este sentido, la mantención de una buena higiene oral y el control de la enfermedad periodontal en la época COVID-19, cobran aún mayor relevancia, considerando que la periodontitis predispone a una mayor severidad de COVID-19 (Sampson *et al.*; Marouf *et al.*).

El vínculo entre buena higiene oral y menor riesgo de infecciones respiratorias virales agudas está documentado en la literatura (Scannapieco; Imsand *et al.*, 2002; Quagliarello *et al.*, 2005; Abe *et al.*, 2006); por tanto, la mejora de la higiene oral puede reducir la colonización orofaríngea y el riesgo de complicaciones respiratorias. En una revisión sistemática, se concluye que un porcentaje de las muertes relacionadas con neumonía en personas mayores podría prevenirse mejorando la higiene oral (Sjögren *et al.*, 2008). Además, la mejora en el cuidado oral reduce significativamente la incidencia de neumonía asociada al uso de ventilador, en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (Mori *et al.*, 2006).

La higiene oral adecuada y el cuidado odontológico frecuente, reducen la progresión o aparición de enfermedades respiratorias, particularmente en personas mayores (Azarpazhooh & Leake, 2006). Estos antecedentes cobran importancia, ya que corresponden a la misma población de mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves relacionadas con COVID-19 (Boccardi *et al.*, 2020; Swiss Academy Of Medical Sciences, 2020). Por lo tanto, la recomendación es mantener una adecuada higiene oral durante una infección por SARS-CoV-2 para reducir la carga bacteriana en la boca y el potencial riesgo de una sobreinfección bacteriana. La higiene oral deficiente debe considerarse como factor de riesgo de complicaciones post virales, en particular, en pacientes con comorbilidades, y predispuestos a biofilms alterados, como los pacientes diabéticos, hipertensos o con enfermedad cardiovascular, por lo que una higiene oral adecuada podría contribuir a reducir el riesgo de complicaciones (Sampson *et al.*). En conjunto, el uso de enjuagues orales antisépticos como los que contienen cloruro de cetilpiridinio o povidona yodada, ayudan a reducir la carga viral oral en sujetos infectados, y podrían disminuir la severidad de COVID-19 y el riesgo de transmisión, ya que se limita la carga viral de las gotas generadas en el diario vivir o en los aerosoles producidos durante un procedimiento dental (Herrera *et al.*). Al disminuir la carga viral, la cantidad de virus expulsado por el portador podría reducirse temporalmente y, por tanto, el riesgo de transmisión sería menor.

Los adultos mayores y personas de distintas edades con afecciones médicas graves, como enfermedad pulmonar crónica, diabetes, afecciones cardíacas o enfermedad renal crónica, tienen alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por la infección de SARS-CoV-2, y a su vez, la salud oral deficiente aumenta el riesgo de desarrollar las mismas condiciones médicas, por lo que las acciones deben enfocarse en el mejoramiento de la salud oral en pacientes de cualquier edad, para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas no orales, y además, podría reducir la morbilidad de COVID-19 (Botros *et al.*). Un reciente estudio señala que la mantención de una adecuada barrera epitelial gingival puede ayudar a evitar que virus y bacterias patógenas de la cavidad oral entren en el torrente sanguíneo, por lo que el cepillado diario de manera regular y el uso de enjuague oral desinfectante, particularmente en pacientes diabéticos, podría ayudar a reducir las posibles consecuencias sistémicas de las infecciones por el virus del SARS-CoV-2 (Pfützner *et al.*).

CONCLUSIONES

El rol de la periodontitis en la severidad de COVID-19 está en estudio, con recientes resultados que afirman su interacción. Entre ambas enfermedades, se encuentran aspectos comunes que contribuyen a sustentar la hipótesis del rol de la periodontitis como factor de riesgo en los pacientes más graves afectados por COVID-19. La importancia de las citoquinas, y los fenómenos de la NETosis y la senescencia celular, los cuales se encuentran presentes en ambas enfermedades, podrían explicar esta posible relación; sin embargo, nuevos estudios se requieren para comprender mejor esta posible sinergia.

Se sugiere dar énfasis a la mantención de una buena higiene oral y el control de la enfermedad periodontal preexistente, particularmente en la población de riesgo de desarrollar COVID-19 en su forma más grave.-

HERNÁNDEZ-VIGUERAS, S. & AQUINO-MARTÍNEZ, R. The Potential role of periodontitis on the severity of COVID-19. A review. *Int. J. Odontostomat.*, 15(2):335-341, 2021.

ABSTRACT: Currently, the association between periodontitis and systemic diseases is widely recognized. However, a potential role of periodontal inflammation on the severity of COVID-19 has recently been studied. The goal of this review is to highlight different mechanisms by which the presence of periodontitis could contribute to the increased severity of COVID-19. These mechanisms include the secretion of proinflammatory cytokines, accelerated cellular senescence, and NETosis. We also emphasize the importance of oral hygiene and maintenance of oral health as additional measures to avoid COVID-19 dissemination.

KEY WORDS: periodontitis, coronavirus, periodontal diseases, oral hygiene, COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe, S.; Ishihara, K.; Adachi, M.; Sasaki, H.; Tanaka, K. & Okuda, K. Professional oral care reduced influenza infection in elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 43:157-64, 2006.

Aquino-Martinez, R.; Khosla, S.; Farr, J. N. & Monroe, D. G. Periodontal disease and senescent cells: new players for an old oral health problem? Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(20):7441, 2020a.

Aquino-Martinez, R.; Rowsey, J. L.; Fraser, D. G.; Eckhardt, B. A.; Khosla, S.; Farr, J. N. & Monroe, D. G. LPS-induced premature osteocyte senescence: Implications in inflammatory alveolar bone loss and periodontal disease pathogenesis. *Bone*, 132:115220, 2020b.

Azarpazhooh, A. & Leake, J. L. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J. Periodontol.*, 77:1465e82, 2006.

Badran, Z.; Gaudin, A.; Struillou, X.; Amador, G. & Soueidan, A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med. Hypotheses*, 143:109907, 2020.

Baz-Martínez, M.; Da Silva-Álvarez, S.; Rodríguez, E.; Guerra, J.; El Motiam, A.; Vidal, A.; García-Caballero, T.; González-Barcia, M.; Sánchez, L.; Muñoz-Fontela, C.; et al. Cell senescence is an antiviral defense mechanism. *Sci. Rep.*, 6:37007, 2016.

Boccardi, V.; Ruggiero, C. & Mecocci, P. COVID-19: a geriatric emergency. *Geriatrics*, 5:24, 2020.

Botros, N.; Iyer, P. & Ojcius, D. M. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed. J.*, 43(4):325-7, 2020.

Chen, L.; Zhao, J.; Peng, J.; Li, X.; Deng, X.; Geng, Z.; Shen, Z.; Guo, F.; Zhang, Q.; Jin, Y.; et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif.*, 53(12):e12923, 2020.

Chuprin, A.; Gal, H.; Biron-Shental, T.; Biran, A.; Amiel, A.; Rozenblatt, S. & Krizhanovsky, V. Cell fusion induced by ERVWE1 or measles virus causes cellular senescence. *Genes Dev.*, 27(21):2356-66, 2013.

Gupta, S. & Sahni, V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med. Hypotheses*, 144:109968, 2020.

Herrera, D.; Serrano, J.; Roldán, S. & Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin. Oral Investig.*, 24(8):2925-30, 2020.

Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506, 2020.

Imsand, M.; Janssens, JP.; Auckenthaler, R.; Mojon, P. & Budtz-Jørgensen, E. Bronchopneumonia and oral health in hospitalised older patients. *Gerodontology*, 19:66-72, 2002.

Jiang, F.; Deng, L.; Zhang, L.; Cai, Y.; Cheung, C. W. & Xia, Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Gen. Intern. Med.*, 35(5):1545-9, 2020.

Kandhaya-Pillai, R.; Miro-Mur, F.; Aljotas-Reig, J.; Tchkonja, T.; Kirkland, J.L. & Schwartz, S. TNFalpha-senescence initiates a STAT-dependent positive feedback loop, leading to a sustained interferon signature, DNA damage, and cytokine secretion. *Aging*, 9(11):2411-35, 2017.

Kim, K. S.; Kang, K. W.; Seu, Y. B.; Baek, S. H. & Kim, J. R. Interferon-gamma induces cellular senescence through p53-dependent DNA damage signaling in human endothelial cells. *Mech. Ageing Dev.*, 130(3):179-88, 2009.

Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; Ren, R.; Leung, KSM.; Lau, EHY.; Wong, JY.; et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 382(13):1199-207, 2020.

Li, Y.; Zhou, W.; Yang, L. & You, R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol. Res.*, 157:104833, 2020.

Liu, Y.; Yan, L. M.; Wan, L.; Xiang, T. X.; Le, A.; Liu, J. M.; Peiris, M.; Poon, L. L. M. & Zhang, W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.*, 20:656-7, 2020.

Madapusi Balaji, T.; Varadarajan, S.; Rao, U. S. V.; Raj, A. T.; Patil, S.; Arakeri, G. & Brennan, P. A. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med. Hypotheses*, 144:109936, 2020.

Marouf, N.; Cai, W.; Said, KN.; Daas, H.; Diab, H.; Chinta, V. R.; Hssain, A. A.; Nicolau, B.; Sanz, M. & Tamimi, F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A

- case-control study. *J. Clin. Periodontol.*, 2021. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/jcpe.13435>
- Martin-Cabezas, R.; Seelam, N.; Petit, C.; Agossa, K.; Gaertner, S.; Tenenbaum, H.; Davideau, J. L. & Huck, O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*, 180:98-112, 2016.
- Mori, H.; Hirasawa, H.; Oda, S.; Shiga, H.; Matsuda, K. & Nakamura, M. Oral care reduced incidence of ventilator associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med.*, 32:230-6, 2006.
- Mozzini, C. & Girelli, D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb. Res.*, 191:26-27, 2020.
- Nehme, J.; Borghesan, M.; Mackedenski, S.; Bird, T. G. & Demaria, M. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*, 19(10):e13237, 2020.
- Newton, A. H.; Cardani, A. & Braciale, T. J. The host immune response in respiratory virus infection: Balancing virus clearance and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 38(4):471-82, 2016.
- Ozma, M. A.; Maroufi, P.; Khodadadi, E.; Köse, S.; Esposito, I.; Ganbarov, K.; Dao, S.; Esposito, S.; Dal, T.; Zeinalzadeh, E.; et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez. Med.*, 28(2):153-65, 2020.
- Pastrian, S. G. Presence and expression of ACE2 receptor (Target of SARS-CoV-2) in human tissues and oral cavity. Possible routes infection in oral organs. *Int. J. Odontostomat.*, 14(4):501-7, 2020.
- Pedersen, S. F. & Ho, Y. C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.*, 130:2202e5, 2020.
- Pfützner, A.; Lazzara, M.; Jantz, J. Why do people with diabetes have a high risk for severe COVID-19 disease?-A dental hypothesis and possible prevention strategy. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 14(4):769-71, 2020.
- Philips, K. H.; Zhang, S.; Moss, K.; Ciarrocca, K. & Beck, J. D. Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. *J. Am. Dent. Assoc.*, 152(1):25-35, 2021.
- Pitones-Rubio, V.; Chávez-Cortez, E. G.; Hurtado-Camarena, A.; González-Rascón, A. & Serafín-Higuera, N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med. Hypotheses*, 144:109969, 2020.
- Quagliarello, V.; Ginter, S.; Han, L.; Van Ness, P.; Allore, H. & Tinetti, M. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 40(1):1-6, 2005.
- Ragab, D.; Salah Eldin, H.; Taeimah, M.; Khattab, R. & Salem, R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front. Immunol.*, 11:1446, 2020.
- Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.*, 109:102433, 2020.
- Sahni, V. & Gupta, S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med. Hypotheses*, 144:109908, 2020.
- 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.*, 228(12):971-5, 2020.
- Sanz, M.; Marco Del Castillo, A.; Jepsen, S.; Gonzalez-Juanatey, J.R.; D'Aiuto, F.; Bouchard, P.; Chapple, I.; Dietrich, T.; Gotsman, I.; Graziani, F.; et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J. Clin. Periodontol.*, 47(3):268-88, 2020.
- Scannapieco, F. A. & Genco, R. J. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J. Periodontal. Res.*, 34:340-5, 1999.
- Scannapieco, F. A. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J. Periodontol.*, 70:793-802, 1999.
- Sjögren, P.; Nilsson, E.; Forsell, M.; Johansson, O. & Hoogstraate, J. A systematic review of the preventative effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomised controlled trials. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 56(11):2124-30, 2008.
- Swiss Academy Of Medical Sciences. COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity. *Swiss Med. Wkly.*, 150:w20229, 2020.
- Takahashi, Y.; Watanabe, N.; Kamio, N.; Kobayashi, R.; Linuma, T. & Imai, K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J. Oral Sci.*, 63(1):1-3, 2020.
- Wang, C.; Horby, P. W.; Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223):470-3, 2020.
- White, P. C.; Chicca, I. J.; Cooper, P. R.; Milward, M. R. & Chapple, I. L. C. Neutrophil extracellular traps in periodontitis: a web of intrigue. *J. Dent. Res.*, 95(1):26-34, 2016.
- World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, 2020*. Geneva, World Health Organization, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 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. Sci.*, 12:8, 2020.
- Zheng, M.; Gao, Y.; Wang, G.; Song, G.; Liu, S.; Sun, D.; Xu, Y. & Tian, Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, 17(5):533-5, 2020.
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.*, 395(10229):1054-62, 2020b.
- Zhou, P.; Yang, X. L.; Wang, X. G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H. R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C. L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270-3, 2020a.

Dirección para correspondencia:
Scarlette Hernández-Vigueras
Universidad Austral de Chile
Instituto de Odontostomatología
Código postal 5090000
Rudloff 1640
Valdivia
CHILE

E-mail: shernandez@uach.cl