



## SARS-CoV-2 VIRUS AND PERIODONTITIS

### VIRUS SARS-CoV-2 Y PERIODONTITIS

Mayté Sánchez-Cárdenas<sup>1</sup>; Bárbara Toledo-Pimentel<sup>2</sup>; Yanira Zaita-Ferrer<sup>3</sup> & Rigoberto Fimia-Duarte<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Estomatología, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba. E-mail: mayte.sc@nauta.cu

<sup>2</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Manuel Fajardo Rivero”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. E-mail: barbaratpi@infomed.sld.cu

<sup>3</sup> Facultad de Tecnología de la Salud y Enfermería (FTSE), Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara (UCM-VC). <sup>4</sup>Facultad de Ciencias Agropecuarias (FCA), Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Villa Clara, Cuba. E-mail: rigoberto.fimia66@gmail.com

\* Corresponding Author: rigoberto.fimia66@gmail.com

Mayté Sánchez-Cárdenas: <https://orcid.org/0000-0003-3538-0392>

Bárbara Toledo-Pimentel: <https://orcid.org/0000-0002-0359-4938>

Yanira Zaita-Ferrer: <https://orcid.org/0000-0003-1747-7123>

Rigoberto Fimia Duarte: <https://orcid.org/0000-0001-5237-0810>

#### ABSTRACT

Several scientific articles have proposed hypotheses to associate the disease caused by the SARS-CoV-2 virus with periodontitis. Delving into the possible risk factors and indicators are essential elements to understand the role of the virus in the pathogenesis of periodontitis; they indicate the need for a joint work of physician and periodontologists in the protocol for the prevention and control of COVID-19. The relationship between these diseases is considered to be bidirectional, the effect of the virus on the immune system can aggravate periodontitis and, on the other hand, the effects of chemical mediators of periodontitis can make the patient more vulnerable once infected by SARS-CoV-2 to develop a co-infection.

**Key words:** COVID-19 - periodontitis - SARS-CoV-2 - virus

#### RESUMEN

Diversos artículos científicos han propuesto hipótesis para asociar la enfermedad producida por el virus del SARS-CoV-2 con la periodontitis.

Adentrarse en los posibles factores e indicadores de riesgo constituyen elementos esenciales para comprender el papel del virus en la patogenia de la periodontitis, indican la necesidad de un trabajo mancomunado de médicos y periodontólogos en el protocolo de prevención y control de la COVID-19. Se considera que la relación entre estas enfermedades es bidireccional, el efecto del virus en el sistema inmunológico puede agravar la periodontitis y por otro lado los efectos de los mediadores químicos de la periodontitis pueden hacer más vulnerable al paciente una vez contagiado por el SARS-CoV-2 para desarrollar una coinfección.

**Palabras clave:** COVID-19 - periodontitis - SARS-CoV-2 - virus

## INTRODUCCIÓN

El término de enfermedad periodontal abarca distintos cuadros clínicos y de manera genérica, se trata de procesos que afectan a los tejidos de revestimiento y de soporte de los dientes, –el periodonto–, compuesto por la encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. Las formas más comunes de enfermedad periodontal son las inflamatorias crónicas, clasificadas en: gingivitis y periodontitis. La gingivitis crónica se caracteriza por la alteración morfológica de la encía, sin pérdida de la inserción clínica (González *et al.*, 2017; Eke *et al.*, 2019).

La presencia de microorganismos en los surcos gingivales es considerada la causa fundamental de esta manifestación inflamatoria del periodonto de protección. La perpetuidad de la agresión microbiana y la acción de otros factores de impacto local y sistémico, modulan la respuesta del huésped, y dan paso a un proceso destructivo, conocido como periodon-

titis. Esta se caracteriza por la pérdida de inserción progresiva con la reabsorción ósea concomitante y surcos profundizados por la migración apical del epitelio de unión (bolsa real). Dicho cuadro clínico puede acompañarse de signos tales como: movilidad dentaria, recesiones periodontales, sangrado gingival, exudado, halitosis, entre otros (Rossa & Kirkwood, 2012; Moreno *et al.*, 2018).

No obstante, aunque dichas bacterias son esenciales para el inicio y perpetuación de la infección, no son suficientes para que se pueda desencadenar la periodontitis, siendo necesaria la presencia de un huésped susceptible. Cuando se desarrolla la periodontitis debido a un desequilibrio entre la carga bacteriana y los mecanismos de defensa del hospedador, las bacterias participan en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar mediante un mecanismo inmunopatogénico (González *et al.*, 2017).

Las bacterias agreden a los tejidos periodontales mediante la emisión de productos tóxicos, como las endotoxinas, el amoníaco, las leucotoxinas y una serie de enzimas destructoras, pero principalmente la destrucción tisular observada, es causada a través de un daño indirecto mediante la activación de una respuesta inflamatoria en el sistema inmune del hospedador (Sarduy & González, 2016; Marsh & Zaura, 2017).

Los virus pueden participar en la patogenia de la periodontitis alterando las defensas inmunológicas, activando reacciones destructivas del huésped o mediante efectos líticos directos sobre los tejidos periodontales. Los estudios han demostrado que la prevalencia del citomegalovirus humano y el virus de Epstein-Barr en muestras subgingivales de pacientes adultos con periodontitis, es significativamente mayor que la observada en muestras similares de pacientes sanos o con gingivitis (Imai & Ogata, 2020; Tsuchida, 2020).

Recientemente, el SARS-CoV-2 ha ganado el mayor interés de la comunidad científica / médica ya que causó una pandemia global (COVID-19) y paralizó el mundo con altas cifras de personas infectadas. El comportamiento de este virus todavía se comprende parcialmente y al analizar algunas de sus características, algunos investigadores han planteado varias teorías que tratan de explicar la posible relación entre la enfermedad periodontal inflamatoria crónica profunda (periodontitis) y la COVID-19 (Huertos *et al.*, 2021).

La evidencia científica recopilada sugiere, que la cavidad bucal puede actuar como una fuente de contagio del SARS-CoV-2 en su forma activa, gracias a la presencia en la boca de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Esta enzima actúa como receptor del SARSCoV-2 al propiciar su entrada a sus células diana; convirtiendo a la cavidad bucal en una fuente de contagio del SARSCoV-2 (Falcón, 2020).

Varios investigadores han destacado la relevancia de las coinfecciones en los resultados clínicos y la mortalidad de los pacientes con COVID19 (Aguilera *et al.*, 2020; Nowak *et al.*, 2020). En otros estudios, se ha establecido el vínculo entre un buen cuidado bucal y un menor riesgo de infecciones respiratorias virales agudas, incluida una revisión sistemática que concluyó que una de cada diez muertes relacionadas con la neumonía en los ancianos podría prevenirse mejorando la higiene bucal. Además, una mejor atención bucal puede reducir significativamente la incidencia de neumonía asociada al ventilador en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (Hayata *et al.*, 2019).

A consideración de los autores de este artículo, las bacterias orales pueden facilitar las coinfecciones en la COVID-19. Se considera que la mala higiene bucal, es una de las principales presiones ecológicas que llevan a las complejas comunidades microbianas de la boca a la disbiosis. Los cambios ecológicos en un ecosistema disbiótico, favorecen una mayor prevalencia de bacterias orales patóge-

nas. Se ha planteado que la bolsa periodontal podría ser un nicho anatómico favorable para el virus y, por lo tanto, actuar como un reservorio para el SARS-CoV-2 (Badran *et al.*, 2020; Elisetti, 2020), teoría que compartimos los autores de este artículo.

Como se informó para otras infecciones virales, el SARS-CoV-2 también puede interactuar con el microbioma oral dando lugar a un ecosistema disbiótico que favorece el crecimiento excesivo de patobiontes relacionados con enfermedades periodontales destructivas. Estos agravan la formación de bolsas por el desplazamiento apical del epitelio de unión, se refuerza entonces la “teoría de la infección focal”, la cual establece que los focos orales de infecciones, se diseminan a través del torrente sanguíneo y afectan los órganos sistémicos. Los individuos con enfermedad periodontal muestran epitelio sulcular microulcerado y tejidos periodontales dañados, por lo que parecen ser más susceptibles a la bacteriemia (Patel & Sampson, 2020).

Otros datos sugieren que las interacciones entre el microbioma oral y el viroma pueden desempeñar un papel en la etiopatogenia de la periodontitis grave; por tanto, el vínculo entre las infecciones virales y las enfermedades periodontales no es una idea nueva, sino una discusión en curso que exige de más investigación (Li *et al.*, 2003; Badran *et al.*, 2020).

Ha consideración nuestra, podría ser bien relacionado el papel de la saliva en la posible asociación entre ambas enfermedades, se ha demostrado que la saliva alberga

numerosos virus del SARS-CoV-2 y la bolsa periodontal está muy cerca. La ruptura del epitelio de la bolsa, da como resultado el contacto directo del virus y la activación de la respuesta inmune del huésped con liberación de citocinas proinflamatorias como CL8, CXCL10, C3a, C5a que estimulan macrófagos, granulocitos y células asesinas naturales, liberando así IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (Bertolini *et al.*, 2020).

Las citocinas (como IL-1 y TNF) de tejidos periodontalmente enfermos, pueden infiltrarse en la saliva a través del líquido crevicular gingival y aspirarse, lo que trae consigo la inflamación o infección a nivel pulmonar. Por lo tanto, una higiene oral inadecuada puede aumentar el riesgo de los intercambios interbacterianos entre los pulmones y la boca, lo que aumenta el riesgo de infecciones respiratorias y posibles complicaciones bacterianas posvirales. El epitelio respiratorio puede verse alterado por las citocinas periodontales asociadas, para promover la infección por patógenos respiratorios (Sampson *et al.*, 2020).

La periodontitis severa podría estar asociada con una enfermedad grave por COVID-19. Una historia clínica oral de la periodontitis, podría ser una característica para identificar un grupo de riesgo de COVID-19 grave. La relación sugerida entre la periodontitis severa y la enfermedad grave de COVID-19 podría estar relacionada con factores de riesgo estrechamente compartidos entre estas afecciones. La mayoría de las comorbilidades y factores de riesgo informados en pacientes

con COVID-19 grave, también agravan el desarrollo de la periodontitis (Gofur, 2020; Martins & Gomez, 2020).

La periodontitis se ha asociado ampliamente con varios trastornos como diabetes, HTA, obesidad, entre otros. Por tanto, la periodontitis podría ser indicativa de salud sistémica. Además, estas comorbilidades y factores adicionales son factores de riesgo comunes en pacientes con la COVID-19 (Pitones *et al.*, 2020).

Algunos autores se han pronunciado sobre el hecho de que ambas enfermedades comparten factores de riesgo como la diabetes mellitus y el envejecimiento es también algo a considerar, por su impacto negativo en el sistema inmunológico. En la COVID-19, la principal patología detrás del daño pulmonar es la “tormenta de citocinas” o el “síndrome activado por macrófagos”, que es una cascada de autoamplificación de la respuesta inmune del huésped. Los receptores ACE-2 en los pulmones agravan la entrada de SARS-CoV-2 activando citocinas que dañan el epitelio respiratorio y el parénquima pulmonar. La tormenta de citocinas suprime la inmunidad innata y adaptativa contra el SARS-CoV-2. Se observa un aumento excesivo de IL-6 y TNF- $\alpha$  en individuos hospitalizados gravemente enfermos. Se opina que esta podría ser una posible relación del virus con la bolsa periodontal, en la que las respuestas de citocinas son comunes y el aumento de citocinas en la bolsa periodontal podría agravar aún más la destrucción del pulmón inducida por COVID (Gupta & Sahni, 2020; Sahni & Gupta, 2020).

Un elemento que enaltece la reflexión en la posible asociación entre la periodontitis y el virus del SARS-CoV-2, fue el hecho de que tras realizar biopsias post-mortem con video endoscopio mínimamente invasivo en siete casos fatales de COVID-19, utilizando un sistema de video de endoscopio regular asociado con un teléfono inteligente para localizar tejido periodontal. Analizaron las muestras mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para identificar el ARN del SARS-CoV-2. El análisis histopatológico demostró, que en la mayoría de los casos, el tejido periodontal fue positivo para SARS-CoV-2. Los análisis histopatológicos mostraron alteraciones morfológicas en los queratinocitos del epitelio de unión, una vacuolización del citoplasma y el núcleo y pleomorfismo nuclear (Fernandes *et al.*, 2020).

A consideración nuestra es muy prematuro considerar la COVID-19 como un factor o indicador de riesgo para la periodontitis, pues para tener estas categorías debe demostrarse que precede al desarrollo de la enfermedad en estudios prospectivos (Moreno *et al.*, 2018). Pero después de analizar las posibles hipótesis, y por la experiencia clínica de los autores de este artículo, se considera que la relación entre la periodontitis y la COVID-19 tiene un carácter bidireccional, por una parte la periodontitis no tratada puede tener un impacto negativo en el sistema inmunológico o exacerbar las complicaciones de esta neumonía y por otra parte una respuesta inflamatoria desregulada en la enfermedad

COVID-19 grave puede contribuir a la progresión o exacerbación de la periodontitis.

### COMENTARIO FINAL

Solo nos queda alertar que el trabajo de la comunidad odontológica y de los periodontólogos en particular, debe dirigirse a fortalecer el sistema inmunológico con la salud periodontal y esta solo se logra con la realización de las actividades de promoción de la salud periodontal y con las acciones terapéuticas para el control de las periodontitis, que son las que mayores evidencias reportan en relación al papel de los virus en su patogenia. La boca no está aislada del resto del organismo, por lo que cualquier intervención encaminada a mejorar la

salud bucal va a tener repercusiones, también positivas, sobre otras partes del cuerpo humano. Razones estas que convierten al control y tratamiento de la periodontitis, entre las acciones a incluir en el protocolo de prevención y control de la COVID-19.

### Aspectos éticos

La investigación estuvo sujeta a normas éticas que posibilitaron la generación nuevos conocimientos sin violar los principios éticos establecidos para estos casos. Por otra parte, todos los autores involucrados en la investigación, publicación y difusión de los resultados, somos responsables de la confiabilidad y exactitud de los resultados mostrados (DHAMM, 2013).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilera, Y.; Diaz, Y.; Ortiz, L.A.; Gonzalez, O.L.; Lovelle, O.A. & Sánchez, M.L. 2020. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49: 233-240.
- Badran, Z.; Gaudin, A.; Struillou, X.; Amador, G. & Soueidan, A. 2020. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2?. *Medical Hypotheses*, 143: 109907.
- Bertolini, M.; Pita, A.; Koo, S.; Cardenas, A. & Meethil, A. 2020. Periodontal Disease in the COVID-19 Era: Potential reservoir and increased risk for SARS-CoV-2. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 20 (Suppl. 1): e0134.
- DHAMM (Declaración de Helsinki de la AMM). 2013. *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brazil, octubre. World Medical Association, Inc. – All Rights reserved. 9 pp.
- Eke, P.; Borgnakke, W. & Genco, R. 2019. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontology*, 82 (Suppl 1): 257-267.
- Elisetti, N. 2020. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link?, *Medical Hypotheses*, 146:110355.

- Falcón, B. 2020. La cavidad bucal como fuente de transmisión del SARSCoV-2. *Archivo Médico Camagüey*, 24: 929-937.
- Fernandes, B.; Dolhnikoff, M.; Maia, G.; Isaac, D.; Zarpellon, A. & Costa, S. 2020. Los tejidos periodontales son objetivos de Sars-Cov-2: un estudio post-mortem. *Revista de Microbiología Oral*, 13: 1848135.
- González, D.M.E.; Sarduy, B.L.; Morales, A.D.R. & De la Rosa, S.H. 2017. Etiología y patogenia de las enfermedades periodontal inmuno-inflamatoria crónica. pp. 92-99. En: *Compendio de periodoncia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Gofur, N.R. 2020. Impact of SARS-CoV-2 on periodontal tissue manifestation. *Journal of International Oral Health*, 12 (Suppl S2): 90-92.
- Gupta, S. & Sahni, V. 2020. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Medical Hypotheses*, 144: 109968.
- Imai, K. & Ogata, Y. 2020. How Does Epstein-Barr Virus Contribute to Chronic Periodontitis? *International Journal of Molecular Science*, 21: 1940.
- Hayata, M.; Watanabe, N. & Tamura, M. 2019. The periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* induced proinflammatory cytokine production by human respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory organs in mice. *International Journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 53: 49-61.
- Huertos, C.C.; Raffo, M.P. & Sihuay, K. 2021. La enfermedad periodontal podría ser una comorbilidad para la COVID-19. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40: 6-9.
- Li, L.; Wo, J.; Shao, J.; Zhu, H.; Wu, N. & Li, M. 2003. El coronavirus del SARS se replica en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con SARS. *Journal of Clinical Virology*, 28: 239-244.
- Marsh, P.D. & Zaura, E. 2017. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44 (Suppl 18): 8-11.
- Martins, R. & Gomez, R.S. 2020. Immunocompromised patients and coronavirus disease 2019: a review and recommendations for dental health care. *Brazilian Oral Research*, 34: e048.
- Moreno, L.F.; Sánchez, A. & Cruz, E.A. 2018. Factores de riesgos modificables e inmodificables de la periodontitis crónica: revisión narrativa. *Universitas Odontologica*, 37: 257-267.
- Nowak, M.D.; Sordillo, E.M.; Gitman, M.R. & Paniz, A.E. 2020. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus?. *Journal of Medical Virology*, 92: 1699-1700.
- Patel, J. & Sampson, V. 2020. El papel de las bacterias orales en COVID-19. *The Lancet Microbe*, 1 (3): e105.
- Pitones, V.; Chávez, E.G.; Hurtado, A.; González, A. & Serafín, N. 2020. ¿Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. *Medical Hypotheses*, 144: 109969.

- Rossa, C. & Kirkwood, K.L. 2012. *Molecular biology of the host-microbe. Interaction in periodontal diseases*. pp. 285-298. In: Newman, M; Takei, H; Klokkevold, P; Carranza, F. *Carranza's Clinical Periodontology*. Elsevier.
- Sahni, V. & Gupta, S. 2020. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection, *Medical Hypotheses*, 144: 109908.
- Sampson, V.; Kamona, N. & Sampson, A. 2020. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?. *British Dental Journal*, 228: 971-975.
- Sarduy, L. & González, M.E. 2016. La biopelícula: una nueva concepción de la placa dentobacteriana. *Medicentro Electrónica*, 20: 16-22.
- Tsuchida, S. 2020. Proteome analysis of molecular events in oral pathogenesis and virus: A review with a particular focus on periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21: 5184.

Received January 20, 2021.

Accepted February 23, 2021.