

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Complejo Regional Nororiental
Centro Universitario de la Salud

**IL-6 CÓMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID -19**

TESIS

Para obtener el título de
Licenciado en Estomatología

Presenta

FATIMA ARANO MORA

Director de tesis

D.C. PEDRO ROSALES GARCÍA

Teziutlán, Pue.

Marzo, 2024

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Complejo Regional Nororiental
Centro Universitario de la Salud

**IL-6 CÓMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID -19**

TESIS

**Para obtener el título de
Licenciado en Estomatología**

Presenta

FATIMA ARANO MORA

Teziutlán, Pue.

Marzo, 2024

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Complejo Regional Nororiental
Centro Universitario de la Salud

**IL-6 CÓMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID -19**

TESIS

Para obtener el título de
Licenciado en Estomatología

Presenta

FATIMA ARANO MORA

Director de tesis

D.C. PEDRO ROSALES GARCÍA

Revisores

DRA. BLANCA ESTELA OROZCO RODRÍGUEZ

DR. JOSÉ EDUARDO PÉREZ ROMANO

Teziutlán, Pue.

Marzo, 2024



BUAP

OFICIO: CRZN/3871/2023

C. Fátima Arano Mora

PRESENTE.

En atención a su solicitud presentada a la Responsable de Titulación y Seguimiento de Egresados con fecha 10 de noviembre de 2023 para la revisión y autorización del anteproyecto titulado: "IL-6 COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID-19" para que sustente el examen profesional correspondiente, comunico a usted lo siguiente:

1.-Se acepta en lo general el anteproyecto, con la salvedad de que se cumpla con las observaciones sugeridas por el Comité Académico del Programa Educativo en el dictamen de aprobación, así como los señalados por el Director de Tesis, para lo cual se ha designado:

Director de Tesis: D. C. Pedro Rosales García

2.-El tiempo para concluir el trabajo y presentar su examen profesional es de máximo un año, considerados a partir de la fecha de emisión del presente documento.

3.- Una vez concluida la Tesis y que esta sea liberada de su(s) director(es), se turnará a dos revisores quienes en un plazo no mayor a diez días hábiles rendirán su dictamen. En caso de ser liberada, se le informará la fecha, día, lugar y hora de su celebración del examen profesional.

4.-Se asignan como revisores de la Tesis a los siguientes catedráticos:

Revisora de Tesis: Dra. Blanca Estela Orozco Rodríguez

Revisor de Tesis: Dr. José Eduardo Pérez Romano

Se hace de su conocimiento para los efectos correspondientes.

Atentamente

"Pensar Bien, Para Vivir Mejor"

Teziutlán, Pue., 06 de diciembre de 2023.

Dr. Sergio Díaz Carranza

Director del Complejo Regional Nororiental

c.c.p.- Archivo y Minutario
DR. SDC/rcf



Complejo Regional
Nororiental

Arias y Boulevard sin numero
Col. El Carmen, Teziutlán, Puebla.
222 2 23 55 00 Ext. 5538, 3700, 3701, 3702



BUAP

Oficio No. CRZN/0964/2024

C. Arano Mora Fatima
Egresado de Estomatología
Complejo Regional Nororiental
Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
PRESENTE

Con base en el dictamen emitido por el D.C. Pedro Rosales García, (Director experto) y los revisores Dra. Blanca Estela Orozco Rodríguez y el Dr. José Eduardo Pérez Romano, en calidad de Consejo Particular se autoriza la impresión del trabajo de tesis titulado:

“IL-6 CÓMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID-19”

Correspondiente al Programa Educativo de Estomatología.

Sin más por el momento, quedo de Usted como su seguro servidor.

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
Teziutlán, Puebla., a 05 de marzo de 2024


Dr. Sergio Díaz Carranza
Director
Complejo Regional Nororiental



c.c.p. Archivo
Dr.SDC

Complejo Regional
Nororiental

Arias y Boulevard sin número
Col. El Carmen, Teziutlán, Puebla.
222 229 55 00 Ext. 5538, 3700, 3701, 3702



BUAP

Oficio No. CRZN/0965/2024

Mtro. Ricardo Valderrama Valdez
Director De Administración Escolar
Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
PRESENTE

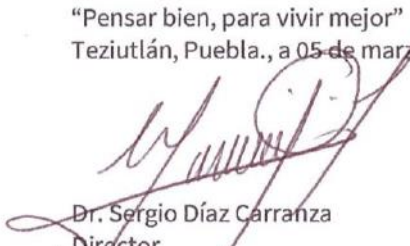
Por este conducto me permito comunicar a Usted que la C. Arano Mora Fatima, con matrícula 201516385 pasante del Programa Educativo de Estomatología, ha cumplido con los requisitos establecidos en este Complejo Regional Nororiental en relación a la elaboración de su trabajo recepcional titulado **“IL-6 CÓMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL Y COVID-19”**, por lo que la modalidad de Titulación será por defensa de Tesis.

Así mismo, comunico a Usted el examen profesional que sustentará el mencionado pasante será el día 21 de marzo de 2024, a las 16:00 horas, en la modalidad presencial y el Jurado calificador estará constituido de la siguiente manera:

PRESIDENTE Dra. Blanca Estela Orozco Rodríguez
SECRETARIO D.C. Pedro Rosales García
VOCAL Dr. José Eduardo Pérez Romano
SUPLENTE Dr. José Víctor Hernández Hernández

Sin más por el momento, quedo de Usted como su seguro servidor.

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
Teziutlán, Puebla., a 05 de marzo de 2024


Dr. Sergio Díaz Carranza
Director
Complejo Regional Nororiental



c.c.p. Archivo
Dr.SDC

Complejo Regional
Nororiental

Arias y Boulevard sin número
Col. El Carmen, Teziutlán, Puebla.
222 229 55 00 Ext. 5538, 3700, 3701, 3702

Agradecimientos

Agradezco al director de la tesis, Dr. Pedro Rosales García, por su entrega incondicional durante el desarrollo de esta tesis. A mis demás docentes, ustedes fueron parte crucial de mi formación universitaria al transmitirme sus conocimientos, valores y experiencia que a lo largo de mi desempeño profesional me serán muy útiles, por su paciencia, dedicación, compromiso, constancia y acompañamiento, estoy por completar una de mis metas profesionales.

¡Muchas gracias!

Dedicatorias

Con mucho cariño dedico este trabajo de tesis a dios, a mi familia y amigos. Principalmente a Dios por iluminar cada uno de mis pasos y por darme la fortaleza para enfrentar cada reto y así poder seguir adelante.

A mis padres, Sra. Gladis Mora Bautista y Sr. Rubén Arano Hernández quienes me han brindado educación, valores y bienestar a lo largo de mi vida, ustedes seguirán siendo el motor que me impulse a lograr mis sueños, sin duda, me han brindado su confianza y respaldo para poder lograr todas mis metas; es por ello que este logro profesional, en especial se los debo a ustedes.

De igual manera dedico mi trabajo a mis hermano; Uriel Arano Mora por el apoyo incondicional, por la motivación constante, quienes contribuyeron a que logre concluir con éxito esta fase de mi vida.

CON MUCHO CARIÑO A TODOS USTEDES

1. ÍNDICE

	Página
1. índice.....	1
2. Resumen.....	5
3. Introducción.....	6
3.1 Antecedentes generales.....	6
3.1.1 Enfermedad periodontal.....	6
3.1.1.1 Etiología Microbiana de la EP.....	6
3.1.1.2 Principales patógenos periodontales.....	7
3.1.1.2.1 Porphyromona gingivalis.....	7
3.1.1.2.2 Prevotella intermedia.....	8
3.1.1.2.3 Treponema denticola.....	8
3.1.1.2.4 Aggregatibacter actinomycetem comitans.....	9
3.1.1.3 Factores asociados a EP.....	9
3.1.1.3.1 Factores Primarios.....	9
3.1.1.3.2 Factores Secundarios.....	10
3.1.1.3.3 Factores de riesgos.....	12
3.1.1.4 Clasificación de la enfermedad periodontal.....	13
3.1.1.5 Epidemiología de la enfermedad periodontal.....	21
3.1.2 Covid-19(SARS-COV-2).....	23
3.1.2.1 Trasmisión y Síntomas de Covid-19.....	24
3.1.2.2 Respuesta inmune ante Covid-19.....	25

3.1.2.3 Factores de riesgo para Covid-19.....	27
3.1.2.4 Diagnostico de Covid-19.,.....	30
3.2 Antecedentes Específicos.....	31
3.2.1 Citocinas en Covid-.19.....	31
3.2.2 Bacterias orales y Covid-19.....	33
4. Justificación.....	35
5. Planteamiento del problema.....	36
6.1 Objetivo General.....	37
6.2 Objetivos Específicos.....	37
7. Materiales y Métodos.....	37
7.1 Diseño del Estudio.....	37
7.2 Ubicación Espacio Temporal.....	38
7.3 Población de Estudio y Muestra.....	38
7.4 Criterios de Selección de Títulos.....	38
7.4.1 Criterios de Inclusión.....	39
7.4.2 Criterios de Exclusión.....	39
7.4.3 Criterios de Eliminación.....	39
8. Plan de Recolección de la Información.....	39
8.1 Instrumentos de Recolección.....	39
8.2 Técnicas y Procedimientos.....	40
8.3 Plan de Análisis Estadístico.....	40
9. Variables.....	41

9.1 Definiciones operacionales.....	41
9.2 Definiciones conceptuales.....	41
10. Logística.....	43
10.1 Recursos Humanos.....	41
10.2 Recursos Materiales.....	43
10.3 Recursos Financieros.....	43
10.4 Cronograma de Actividades.....	43
11. Bioética.....	44
12. Resultados.....	44
12.1 Análisis de los Resultados.....	44
13. Discusión.....	48
14. Conclusiones.....	51
15. Referencias.....	53

Lista de figuras

	Página
Figura 1. Clasificación de la Enfermedad periodontal 2017.....	14
Figura 2. Salud Periodontal, Enfermedad y Condiciones gingivales de la Clasificación de EP2017.....	13
Figura 3. Enfermedades y Condiciones Gingivales no inducidas por biopelícula dental de la clasificación EP 2017.....	17
Figura 4. Formas de Periodontitis de la clasificación de la EP 2017.....	18

Figura 5. Enfermedades y Condiciones Sistémicas de EP 2017.....	19
Figura 6. Estadios de la periodontitis de la clasificación de EP 2017.....	20
Figura 7. Prevalencia global de la EP y la falta de vigilancia.....	21
Figura 8. Distribución del Índice Periodontal Comunitario (IPC) en niñas, niños y adolescente por grupo de edad.....	22
Figura 9. Distribución del Índice Periodontal Comunitario (IPC) en adultos por grupo de edad.....	23
Figura 10. Hallazgos y manifestaciones de Covid-19 por estado de avance.....	26
Figura 11. Cronograma de actividades.....	43
Figura 12. Diagrama del proceso de selección de artículos incluidos en la tesis.	45

Lista de tablas

	Página
Tabla 1. Características de los estudios incluidos y analizados.....	46

2-RESUMEN

El Covid-19 es una enfermedad infecciosa causada por la séptima variante del coronavirus humano, SARS-COV-2 o síndrome respiratorio agudo severo, transmisible entre humanos por vía respiratoria, a través de secreciones contaminadas que entran en contacto con las mucosas, nariz u ojos, caracterizada por inducir la tormenta de citocinas en la cual la IL-6 es prevalente en pacientes en estado crítico y es un factor determinante para las complicaciones durante el Covid-19, donde la enfermedad periodontal (EP) juega un papel importante en el aumento de los niveles de IL-6 debido al proceso inflamatorio que comparte. La naturaleza de esta tesis es tipo documental con un enfoque descriptivo, comparativo y analítico, donde la principal unidad de análisis son los propios documentos considerados para el reporte final. Por el tipo de investigación no se realizó cálculo de tamaño de muestra, sin embargo, toda la información relacionada a temas como Covid-19, EP, niveles de IL-6, manifestaciones, fueron los objetos de análisis. La investigación consistió primordialmente en la presentación selectiva de trabajos publicados, tratando de establecer posibles conexiones entre las ideas de los diversos autores. La búsqueda inicial fue de 13 artículos que se identificaron a través de bases de datos, no se recuperaron documentos a través de otras fuentes. No se encontraron documentos duplicados, quedando 13 registros, después de leer a texto completo los títulos y resúmenes de los artículos encontrados, posteriormente 11 registros fueron eliminados porque no cumplían con los criterios de inclusión y finalmente solo 2 artículos presentaron información que cumplía con los criterios de selección y los objetivos de la presente tesis. La presente investigación demostró que el Covid-19 es una enfermedad altamente inflamatoria, en la cual, una de sus principales características es la *tormenta de citocinas* donde no solo interviene la IL-6, sino una amplia gama de sustancias inflamatorias, sin embargo, el enfoque de la presente tesis, solo es la IL-6 debido a que los estudios registrados reportan que es la citocina que mantiene niveles séricos de concentración constantes en toda la historia natural de la infección por Covid-19, otras sustancias participantes en la tormenta oscilan en su concentración aumentando y disminuyendo, sin embargo, no se descarta que pueden tener implicaciones directas en la exacerbación de las manifestaciones clínicas respiratorias y periodontales.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Antecedentes Generales

3.1.1 Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal (EP) se presenta cuando se produce un cambio en los tejidos que protegen y soportan a los órganos dentarios convirtiéndose en la sexta enfermedad no contagiosa con más prevalencia, genera un problema de salud oral repercutiendo directamente en la salud integral de los individuos (1). La EP es multifactorial y crónica, la cual genera un proceso inflamatorio debido a los microorganismos simbióticos presentes en el surco gingival produciendo un desequilibrio con cambios en la microbiota de la placa, lo cual conlleva a la destrucción de las estructuras periodontales como la encía, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y el cemento (2). La primera fase de la EP es la gingivitis, que consecutivamente se convierte en periodontitis a medida que va avanzando de manera gradual la enfermedad, causando así sangrado, movilidad dentaria e inclusive pérdida de órganos dentales (17).

3.1.1.1 Etiología Microbiana de la EP

El primer componente etiológico asociado a la EP es el biofilm, encontrado a nivel supra gingival, lo que genera la respuesta inmune innata del huésped, dando como resultado la inflamación y evolucionando a la destrucción de los tejidos del periodonto. Una higiene deficiente, la falta de herramientas necesarias para eliminar microorganismos y evitar su multiplicación, es lo que origina la EP (1). El establecimiento de bacterias subgingivales, solo se genera en presencia de biopelícula supragingival y gingivitis. Es resultado del movimiento paulatino apical de las bacterias colonizadoras iniciales, las cuales se ven incitadas por los nutrientes, dando paso a la repoblación en aumento por otras bacterias endógenas y la reproducción de otras especies las cuales se adecuan al entorno subgingival, en los cuales se encuentran los bacilos gramnegativos y espiroquetas. Debido al entorno y al mutualismo entre diferentes especies y la inhibición selectiva de las especies seleccionando a una por otra (4).

La biopelícula adherida a los órganos dentarios está estrechamente vinculada a la formación de sarro dental y caries en las raíces dentales, así como al deterioro del tejido blando. En un estado periodontal idóneo se generan pocos bacilos móviles y cocos, sin embargo, en la gingivitis se produce una considerable reducción de cocos y un aumento entre bacilos móviles y espiroquetas. En la periodontitis crónica, existe aumento del número de bacilos móviles y espiroquetas las cuales se encuentran en la bolsa periodontal. La estructura de la microbiota de la bolsa periodontal, puede cambiar de una persona a otra y de área del órgano dental a otra. La abundancia de algunas bacterias en la bolsa periodontal no es indicadora de patogenicidad, debido a que las diversas especies bacterianas se pueden encontrar en varios grados y frecuencias (4).

3.1.1.2 Principales Microorganismos Patógenos Periodontales

Los principales microorganismos patógenos identificados en la EP son: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola*. Estos microorganismos se pueden encontrar en el surco gingival o la bolsa periodontal, en la saliva o en la mucosidad bucal. Los patógenos mencionados deben existir en grandes cantidades en zonas puntuales de la enfermedad en desarrollo y en algunas ocasiones genera afección en el epitelio directamente o de forma indirecta. La conformación de la bolsa periodontal depende de factores presentes tales como los nutrientes esenciales, el potencial redox y los efectos de los mecanismos de defensa del huésped (4).

3.1.1.2.1 *Porphyromona gingivalis*

Es una de las bacterias más importante en la EP, esta se produce en las vesículas de las membranas externas y se liberan al medio ambiente, por lo cual juega un papel importante en su patogénesis. La colonización por *P.gingivalis* conlleva al deterioro de las defensas innatas del huésped y por tanto producción de la inflamación, lo que genera cambios cuantitativos y composicionales en la microbiota subgingival, en consecuencia se genera un desequilibrio.

P.gingivalis posee factores de virulencia que incluyen proteínas de membrana, lipoproteínas, proteínas extracelulares y lipoproteínas. La mayoría de las adhesinas encontradas presentes en *P.gingivalis* permiten que se comuniquen con otras bacterias orales, promoviendo la formación de biopelículas bacterianas relacionadas e inhiben y dispersan biopelículas competidoras; al mismo tiempo puede activar o degradar una variedad de sustancias biológicamente activas en las células huésped, inhibir la proliferación celular, iniciar la glucólisis, la apoptosis y generar que las células huésped produzcan una variedad de factores inflamatorios, incitando así la formación de un ambiente inflamatorio (17).

3.1.1.2.2 *Prevotella intermedia*

P. intermedia es una bacteria Gram-negativa inmóvil, con forma de bastón, que necesita condiciones anaeróbicas rigurosas para su crecimiento (18). El crecimiento de ésta bacteria, es inducido por el fluido crevicular en el tejido gingival, ya que cuenta con vitaminas, como la vitamina K, la cual es idónea para su desarrollo. Esta bacteria se incrementa gradualmente en el biofilm subgingival cuando existe un notable aumento en los niveles de hormonas esteroides. Está involucrada también en enfermedades ulcerosas necrosantes y mesuradamente asociada con periodontitis y abscesos periodontales. Crean fimbrias que intervienen en la agregación y agrupación de organismos que degradan inmunoglobulinas (5). También cabe señalar que, *P. intermedia* es una especie esencial que incrementa el riesgo de enfermedades sistémicas, como la aterosclerosis, el parto prematuro y niños con bajo peso al nacer (18). Se entiende que *P.intermedia* es resistente a algunos antibióticos, como las cefalosporinas, penicilinas y las tetraciclinas. No obstante, a pesar de la notoria relevancia clínica que tiene *P. intermedia* en la EP, se conoce poco sobre la base molecular de su virulencia (18).

3.1.1.2.3 *Treponema denticola*

Las espiroquetas orales están categorizadas dentro de las treponemas, en las cuales se reconocen alrededor de 60 especies. Actualmente se identifica la existencia de diferentes especies de *Treponema* como, *T. denticola*, *T. pectinovorum*, *T. socranskii*, *T. vincentii*, *T. malthophilum*,

T. medium, *T. amylovorum*, *T. lecithinolyticum* y *T. parvum* las cuales han sido detectadas en gingivitis y periodontitis en diferentes fases. El uso de pruebas de biología molecular, han asociado a *T. denticola* y *T. socranskii* con el grado de severidad y tamaño de la lesión periodontal. (5) *T. denticola* es parte del complejo rojo junto con *P. gingivalis* y *T. forsythia*. Las treponemas producen adhesión y se congregan a *P. gingivalis*, además crean una proteína tipo peptidasa que contribuye al deterioro de los sustratos. Las treponemas se vinculan con periodontitis necrosantes principalmente (5).

3.1.1.2.4 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

A. actinomycetemcomitans pertenece a la familia de cocobacilos gramnegativos, con baja incidencia pero que causa periodontitis y pérdida de dientes en adolescentes, para su desarrollo requiere que se encuentre CO₂ en un porcentaje del 5-10%, no genera esporas, fabrican colonias de casi 0.25 a 0.5 mm de radio, circulares transparentes con bordes irregulares, contienen fimbrias, vesículas y generalmente una sustancia extracelular proteica que le permite unirse a las células del huésped (5 ,19). Se ha demostrado que *A. actinomycetemcomitans* puede inducir la reabsorción ósea periodontal a través de una variedad de factores de virulencia (19). *A. actinomycetemcomitans* genera un mayor número de estados de virulencia, en ellos se encuentran leucotoxinas, toxinas peptídicas, el inhibidor de la quimiotaxis, inmunosupresores, colagenasas y epiteliotoxinas, además y muy importante, produce lipopolisácaridos (LPS) que estimulan a los macrófagos para producir interleucinas (IL 1- α y IL 1- β) que a su vez estimulan la producción de factor necrosis tumoral (TNF), los cuales están relacionados directamente en la inflamación del epitelio y recesión del hueso (19).

3.1.1.3 Factores Asociados a EP

3.1.1.3.1 Factores Primarios

Una de las causas principales de la EP es la infección bacteriana, sin embargo, en ciertos pacientes pueden coexistir grandes cantidades de placa a lo largo de extensos períodos sin que haya un desarrollo de periodontitis, aunque esté presente la gingivitis (4). Se ha demostrado que

la calidad de la higiene bucal tiene una gran importancia, evidenciando un vínculo muy alto entre una higiene bucal deficiente y el desarrollo de la inflamación gingival (16), debido a esto el principal factor primario predisponente estaría ligado con una baja calidad de la higiene bucodental (13).

Respecto a la respuesta inmune, el mecanismo de infección para el desarrollo de la EP considera que, a nivel de la cavidad oral, el sistema inmune innato del sujeto puede actuar controlando la propagación de bacterias a través del tejido periodontal intacto, actuando como un obstáculo físico congénito, siendo el tejido gingival de gran importancia, no obstante, en zonas con heridas comprometidas, se crean accesos directos a los microorganismos durante la alimentación y la higiene oral (13). De esta manera los agentes infecciosos y su virulencia, encuentran la vía del torrente sanguíneo, lo que provoca que se originen numerosos factores como el TNF, la IL-1 β , la prostaglandina E2 (PGE2) y γ -interferón (γ -IFN), los cuales se producen en el sistema circulatorio y contribuyendo a la respuesta inflamatoria (13). Cuando el sistema inmunitario es eficiente, no existe alguna afección alrededor del diente y los microorganismos son desplazados, no obstante, si las bacterias siguen reproduciéndose o hay una respuesta inmune deficiente, la inflamación aguda evoluciona a inflamación crónica y se libera mediadores adicionales (9). Debido a estos sucesos se generan más células inmunes, tales como células T y los monocitos; este proceso inflamatorio extendido ocasiona reabsorción ósea realizada por osteoclastos y deterioro de las fibras del ligamento por metaloproteinasas, estimulando la formación de tejido de granular (9).

3.1.1.3.2 Factores Secundarios

Como factores secundarios de la EP tenemos el ambiente local que puede provocar inflamación, tal como los procesos cariosos, restauraciones deficientes, mal posiciones dentarias (13), aparatología de ortodoncia u ortopedia, hábitos parafuncionales, erupción retardada o malformaciones dentarias (15). Otros factores secundarios importantes, están representados por la parte sistémica, que representa la salud general del paciente en los cuales se encuentran; estado de gestación, alcoholismo y/o drogadicción, síndromes genéticos, desórdenes alimenticios, enfermedades de la sangre, diabetes mellitus y cardiopatías (13). Sin embargo,

otros factores como la zona geográfica y el nivel socioeconómico, así como el grado de estudios y el grado de conocimiento de higiene oral, intervienen en la aparición, evolución y severidad de la EP (15). Los factores secundarios del medio, predisponen a la acumulación de biofilm e interviene como obstáculo para su eliminación y los factores sistémicos, alteran la respuesta inmune frente a las lesiones locales (4); a su vez, la EP afecta el proceso y patogenia de enfermedades como la Diabetes Mellitus (DM), cardiopatías e infecciones pulmonares. Se han encontrado tres factores que están relacionados con las infecciones bucales y su efecto sistémico colateral: 1) la propagación de la infección a través de la cavidad bucal como resultado de septicemia provisional, 2) daño propagado causado por las micro-toxinas bucales de la periferia y 3) inflamación producida por la lesión del sistema inmunológico provocado por bacterias bucales (13).

- **Trastornos endocrinos y hormonales**

Las enfermedades endocrinas tales como la DM y las disfunciones hormonales, como las relacionadas con la pubertad y el embarazo, afectan de forma negativa al periodonto, alterando la respuesta de los tejidos a estímulos locales y produciendo variaciones anatómicas en la encía lo que favorece el almacenamiento de biofilm, aumentando la severidad de la EP, principalmente (7). Los cambios hormonales en las mujeres tienen mayor incidencia en el desarrollo de la EP; se ha observado que la inflamación gingival es notoria antes el periodo menstrual y en el transcurso de la ovulación, debido a los altos niveles de progesterona que bloquean la remodelación de las fibras colágenas causando vasodilatación. De manera similar, las mujeres embarazadas presentan estos cambios, sin embargo, desaparecen después del parto, sin causar daños permanentes. De la mano, después de la menopausia debido a la falta de estrógenos, se ha evidenciado pérdida del hueso alveolar, lo que conduce a la pérdida de los órganos dentarios (9).

- **Diabetes Mellitus (DM)**

La DM es un grupo de enfermedades que se relacionan con la salud periodontal. Es un trastorno metabólico de gran complejidad caracterizado por el alta de niveles de glucosa en la sangre de forma crónica, la reducción de la producción de insulina, el decremento del

efecto de la insulina o combinación de ambos causando la incompetencia de la glucosa para ser trasladada en el torrente circulatorio a los órganos, lo que al mismo tiempo genera hiperglucemia y evacuación de glucosa en la orina. La falta de control de la DM, tiene complicaciones directas en los vasos sanguíneos pequeños y arterias de mayor calibre, propiciando el desarrollo de cardiopatías, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, una mayor predisposición a infecciones y mala cicatrización (7,20). Diversos hallazgos determinan que los pacientes con más de 10 años de evolución con DM tienen mayor incidencia de EP (12,20). La DM al igual que otras patologías sistémicas, se asocian con la EP; la DM por sí sola, no genera gingivitis o periodontitis, sin embargo, alteran la respuesta del periodonto a factores locales acelerando la pérdida ósea y retrasando la cicatrización posquirúrgica (12).

3.1.1.3.3 Factores de Riesgo

La Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) en el año 2017, estipuló la importancia de tomar en cuenta a los factores de riesgo en la aparición y severidad de la EP (8). Estos factores de riesgo pueden ser clasificados en modificables y no modificables (9).

- Factores modificables:
 - Tabaquismo
 - Hiposalivación
 - Estrés
 - Obesidad

- Factores no modificables:
 - Edad
 - Etnia

- **Tabaquismo**

El tabaquismo es un factor de riesgo con más importancia asociado con la evolución y el avance de la gingivitis y periodontitis. Informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que todos los años el consumo del tabaco interviene en el deceso de más de 6 millones de personas en el planeta. Las personas que sufren de tabaquismo suelen tener una elevada destrucción de tejido óseo alveolar y una mayor incidencia de afectación en los órganos dentales en relación con las personas que no consumen tabaco. Las investigaciones señalan que la dependencia al tabaco transforma a las bacterias presentes en la cavidad oral, aumentando su presencia en el periodonto (1).

En los pacientes fumadores se observa muy poco el proceso inflamatorio y una reducción en el sangrado de la encía debido a la vasoconstricción periférica influenciada por la nicotina ingrediente primario del tabaco, lo que favorece el aumento patogénico de microorganismos anaerobios (organismos que no necesitan oxígeno para existir) por ejemplo: *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*. Los neutrófilos reducen sus funciones, disminuyendo sus efectos contra las bacterias debido a la existencia de la nicotina en la cavidad bucal, de la misma forma, los macrófagos proliferan, favoreciendo el aumento del TNF en el líquido crevicular ocasionando así la destrucción del hueso y del tejido conectivo induciendo la apoptosis (1,9).

3.1.1.4 Clasificación de la EP

El diagnóstico periodontal es la base de partida para establecer el pronóstico y plan de tratamiento de la enfermedad. Un individuo con gingivitis puede cambiar este estado y evolucionar en un estado sano periodontalmente, por otro lado, la evolución a periodontitis termina en una disminución de soporte irreversible, debido a este suceso el individuo será catalogado como paciente periodontal para toda su existencia; en donde posiblemente se presenten lapsos con estados de inflamación. El periodonto sano, no se alcanza cuando el paciente ya presentó alguna forma y estado de periodontitis, esto no debe confundirse con un individuo que ha tenido disminución del hueso y de soporte clínico causado por otros factores como recesión a causa de un trauma, ortodoncia o carillas estéticas, en tales casos el periodonto se evalúa respecto a un periodonto reducido (38). Para comprender a profundidad las diferentes

vertientes de la EP, es necesario conocer su clasificación desde un enfoque actual, por lo cual, a continuación, se desglosa la clasificación de las enfermedades periodontales, emitida en el año 2017 por la Academia Americana de Periodontología (AAP) y la Federación Europea de Periodontología (EFP). (38)

I. Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales	II. Formas de periodontitis	III. Manifestaciones periodontales de las enfermedades sistémicas y condiciones del desarrollo y adquiridas	IV. Enfermedades y condiciones periimplantarias
<ul style="list-style-type: none"> - Salud periodontal y salud gingival - Gingivitis inducida por biopelícula dental - Enfermedades gingivales no inducidas por biopelícula dental 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades periodontales necrosantes - Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas - Periodontitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades y condiciones sistémicas que afectan el aparato de inserción periodontal - Abscesos periodontales y lesiones endodóncicas periodontales - Deformidades y condiciones mucogingivales alrededor de los dientes - Fuerzas oclusales traumáticas - Factores relacionados al diente y prótesis 	<ul style="list-style-type: none"> - Salud periimplantaria - Mucositis periimplantaria - Periimplantitis - Deficiencias de los tejidos blando y duro periimplantarios

Figura 1. Clasificación de la Enfermedad Periodontal 2017.

Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38)

Podemos definir a la salud periodontal como un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria, esto significa la ausencia de inflamación asociada a la gingivitis, periodontitis u otra condición periodontal, con base a un diagnóstico clínico. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales propone diferenciar entre dos situaciones distintas dentro de la salud periodontal: salud gingival clínica con un periodonto intacto y salud gingival clínica en presencia de un periodonto reducido. La salud gingival clínica en un periodonto intacto se entiende como un periodonto estructural y clínicamente sano, específicamente hace referencia a la ausencia de inflamación o destrucción de los tejidos periodontales, ahora bien, la salud gingival clínica en presencia de un periodonto reducido se distingue por no presentar eritema o edema en la encía y por la ausencia de sangrado durante el sondaje periodontal en presencia de un nivel de inserción y óseo reducidos. Clínicamente, se define un caso de salud gingival en un periodonto intacto o periodonto reducido cuando se presente menos de 10% de los sitios de sangrado y profundidades de sondeo menores o iguales a 3 mm. Para entender esta diferencia propuesta, a continuación, se presenta la subdivisión de las condiciones de salud periodontal (38)

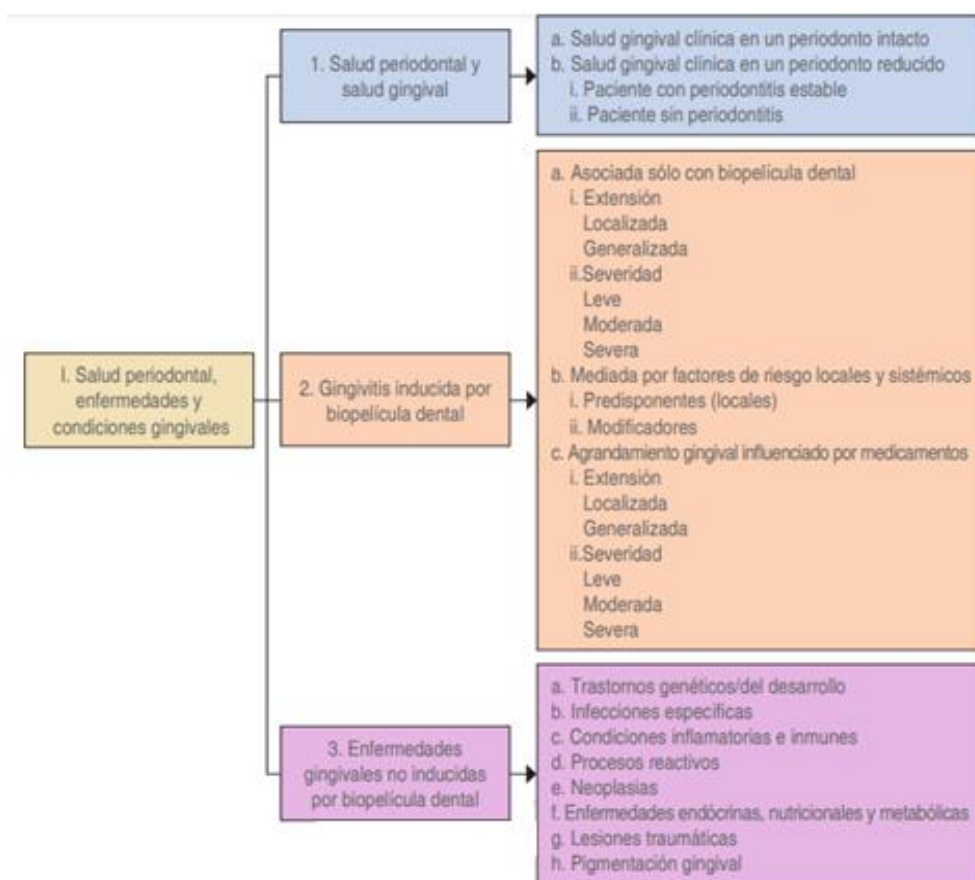


Figura 2. Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales de la clasificación de la EP 2017.

Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38).

Cuando la gingivitis es producida por biofilm, se considera una lesión inflamatoria que resulta de la interrelación entre el biofilm y la respuesta inmune del huésped, con la característica de abarcar sólo a la encía y sin afectar la inserción de las demás estructuras periodontales como el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. En el contexto anterior, la gingivitis se puede presentar en un periodonto intacto, reducido o con periodontitis estable, por lo tanto, se puede clasificar como sigue:

- Gingivitis en un periodonto intacto.
- Gingivitis en un periodonto reducido con periodontitis estable.
- Gingivitis en un periodonto reducido sin periodontitis (recesión gingival, alargamiento de la corona).

A pesar de la reestructuración de esta nueva clasificación, los signos más comunes incluyen eritema, inflamación gingival, edema, sangrado y halitosis (38).

Un caso de gingivitis puede definirse y categorizarse simple, objetiva y precisamente usando la medición del sangrado al sondeo (SS), determinada como la proporción de sitios con sangrado (evaluación como presente/ausente) cuando se sondea desde el margen gingival al fondo del surco, aplicando con una sonda periodontal una fuerza controlada en seis sitios (mesio-bucal, parte media bucal, disto-bucal, mesio-lingual, parte media lingual, disto-lingual) en todos los dientes presentes.(38)

- La extensión de la gingivitis se determina a partir de la cantidad de sitios gingivales que muestran inflamación, puede describirse como localizada o generalizada; localizada cuando presenta de 10 a 30% de sitios con sangrado y generalizada cuando presenta más de 30% de sitios de sangrado.
- La severidad de la inflamación en un sitio, diente, o toda la dentición se determina basándose en el índice gingival descrito por Løe y comprende:
 - Inflamación gingival leve: implica un área mínima con cambio de color y de textura del tejido.
 - Inflamación gingival moderada: implica un área brillante, enrojecida, edema con aumento de volumen y sangrado al sondeo.
 - Inflamación gingival severa: implica un área evidente de enrojecimiento y edema, con tendencia al sangrado al menor estímulo más que al sondeo (38).

No existe duda de que la biopelícula dental es el factor etiológico de la gingivitis, sin embargo, es importante considerar que las manifestaciones clínicas varían con base a factores predisponentes y modificadores, que pueden exacerbar los signos clínicos de la inflamación; se define como un factor predisponente a cualquier agente o condición local que contribuye a la acumulación de biopelícula dental como la anatomía dental, la posición del diente y restauraciones, se define como factor modificador a cualquier agente o condición que altera la manera en la cual un individuo responde a la presencia de biopelícula subgingival como las enfermedades sistémicas, el tabaquismo y los medicamentos (38).

Se han descrito lesiones gingivales no inducidas por biopelícula dental, las cuales, con frecuencia son manifestaciones de condiciones sistémicas, pero también pueden presentarse por cambios patológicos limitados a los tejidos gingivales. La clasificación de enfermedades y

condiciones no inducidas por biopelícula dental están basadas en su etiología y se consideran las siguientes condiciones:

- Trastornos genéticos o del desarrollo.
- Infecciones específicas.
- Condiciones y lesiones inflamatorias e inmunes.
- Procesos reactivos.
- Neoplasias.
- Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas.
- Lesiones traumáticas.
- Pigmentación gingival (figura 3).

<p>1. Trastornos genéticos/del desarrollo</p> <p>1.1 Fibromatosis gingival hereditaria</p> <p>2. Infecciones específicas</p> <p>2.1 Origen bacteriano</p> <p>Gonorrea (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)</p> <p>Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)</p> <p>Tuberculosis (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)</p> <p>Gingivitis estreptocócica (cepas de estreptococo)</p> <p>2.2 Origen viral</p> <p>Virus de Coxsackie (enfermedad de manos y pies)</p> <p>Herpes simple 1 y 2 (primario o recurrente)</p> <p>Virus varicela-zóster (varicela o herpes que afecta al nervio trigémino)</p> <p>Molusco contagioso</p> <p>Virus del papiloma humano (papiloma de células escamosas, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal)</p> <p>2.3 Fúngicas</p> <p>Candidiasis</p> <p>Otras micosis (ej. histoplasmosis, aspergilosis)</p> <p>3. Condiciones y lesiones inflamatorias e inmunes</p> <p>3.1 Reacciones de hipersensibilidad</p> <p>Alergia por contacto</p> <p>Gingivitis de células plasmáticas</p> <p>Eritema multiforme</p> <p>3.2 Enfermedades autoinmunes de la piel y las membranas mucosas</p> <p>Pénfigo vulgar</p> <p>Penfigoide</p> <p>Liquen plano</p> <p>Lupus eritematoso</p> <p>3.3 Condiciones inflamatorias granulomatosas (granulomatosis orofacial)</p> <p>Enfermedad de Crohn</p> <p>Sarcoidosis</p>	<p>4. Procesos reactivos</p> <p>4.1 Épulis</p> <p>Épulis fibroso</p> <p>Granuloma fibroblástico calcificante</p> <p>Granuloma piógeno (épulis vascular)</p> <p>Granuloma periférico de células gigantes (o central)</p> <p>5. Neoplasias</p> <p>5.1 Premaligno</p> <p>Leucoplasia</p> <p>Eritroplasia</p> <p>5.2 Maligno</p> <p>Carcinoma de células escamosas</p> <p>Leucemia</p> <p>Linfoma</p> <p>6. Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas</p> <p>6.1 Deficiencias vitamínicas</p> <p>Deficiencia de vitamina C (escorbuto)</p> <p>7. Lesiones traumáticas</p> <p>7.1 Físicas o mecánicas</p> <p>Queratosis friccional</p> <p>Ulceración gingival inducida por cepillado dental</p> <p>Lesiones fácticas (lesiones autoinfligidas)</p> <p>7.2 Daños químicos (tóxicos)</p> <p>Ácido grabador, clorhexidina, ácido acetilsalicílico, cocaína, peróxido de hidrógeno, detergentes dentífricos, paraformaldehído o hidróxido de calcio</p> <p>7.3 Daños térmicos</p> <p>Quemaduras de la mucosa</p> <p>8. Pigmentación gingival</p> <p>Pigmentación gingival o melanosis racial</p> <p>Melanosis del fumador</p> <p>Pigmentación inducida por fármacos (antimaláricos, minociclina)</p> <p>Tatuaje de amalgama</p>
---	---

Figura 3. Enfermedades y condiciones gingivales no inducidas por biopelícula dental de la clasificación de la EP 2017.
 Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38).

La EP se define como una enfermedad inflamatoria multifactorial, crónica, asociada con biopelículas dentales disbióticas. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte de tejido periodontal, que se caracteriza por la pérdida de inserción clínica y la pérdida ósea alveolar evaluada radiográficamente, así como de la presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival. La nueva clasificación categoriza tres formas de periodontitis: 1) enfermedades periodontales necrosantes, 2) periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas y 3) periodontitis (figura 4).

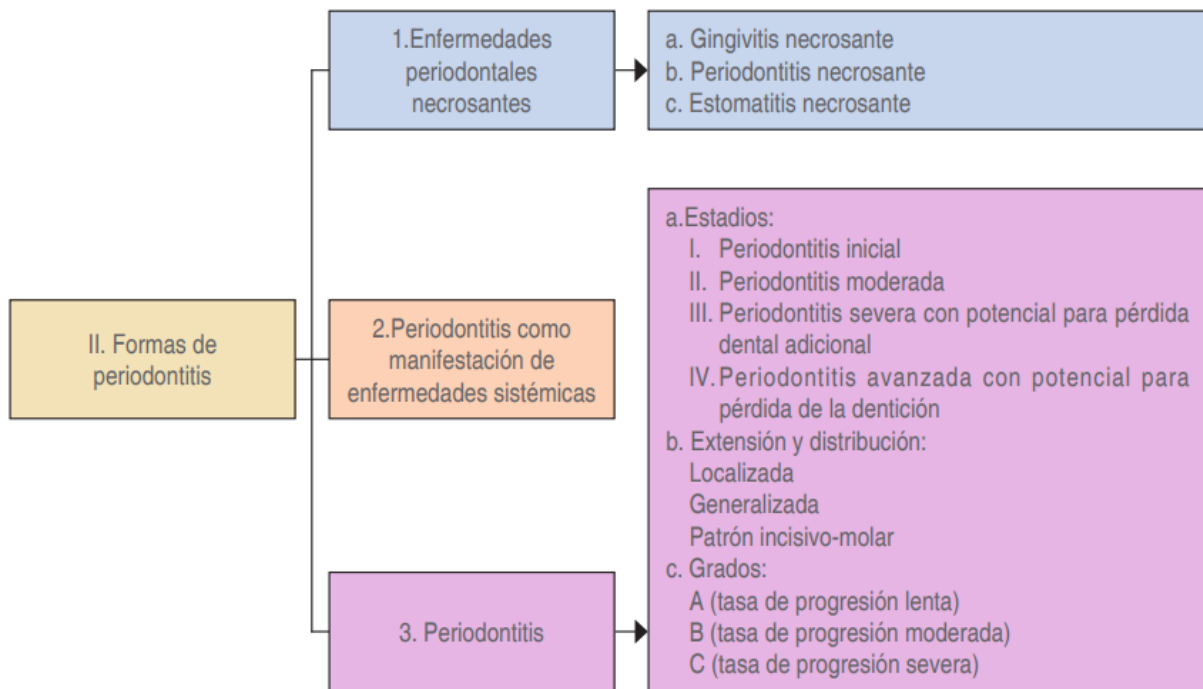


Figura 4. Formas de Periodontitis de la clasificación de la EP 2017.

Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38).

Se han descrito claramente las relaciones que guardan las enfermedades sistémicas y las enfermedades periodontales, en esta nueva clasificación se pone de manifiesto de manera general, que éstas influyen en el inicio o progresión de la EP, afectando estos tejidos, independientemente de la presencia o ausencia de la biopelícula dental. Las enfermedades y condiciones sistémicas que influyen en el inicio o progresión de la periodontitis incluyen enfermedades y condiciones sistémicas raras y comunes. La figura 5 enlista estas enfermedades y condiciones sistémicas que afectan el aparato de inserción periodontal e incluye los códigos

de diagnóstico dados por la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª edición (ICD-10) (38).

Clasificación	Código ICD-10
1. Trastornos sistémicos que tienen un gran impacto en la pérdida de tejido periodontal al influir en la inflamación periodontal	
1.1 Trastornos genéticos	
1.1.1 Enfermedades asociadas a trastornos inmunológicos	
Síndrome de Down	Q90.9
Síndromes de deficiencia de adhesión de leucocitos	D72.0
Síndrome de Papillon-Lefèvre	Q82.8
Síndrome de Haim-Munk	Q82.8
Síndrome de Chédiak-Higashi	E70.3
Neutropenia severa	
Neutropenia congénita (síndrome de Kostmann)	D70.0
Neutropenia cíclica	D70.4
Enfermedades de inmunodeficiencia primaria	
Enfermedad granulomatosa crónica	D71.0
Síndromes de hiperinmunoglobulina E	D82.9
Síndrome de Cohen	Q87.8
1.1.2 Enfermedades que afectan la mucosa oral y el tejido gingival	
Epidermólisis bullosa	
Epidermólisis bullosa distrófica	Q81.2
Síndrome de Kindler	Q81.8
Deficiencia de plasminógeno	D68.2
1.1.3 Enfermedades que afectan los tejidos conectivos	
Síndrome de Ehlers-Danlos (tipos IV, VIII)	Q79.6
Angioedema (deficiencia de inhibidor de C1)	D84.1
Lupus eritematoso sistémico	M32.9
1.1.4 Trastornos metabólicos y endócrinos	
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno	E74.0
Enfermedad de Gaucher	E75.2
Hipofosfatasa	E83.30
Raquitismo hipofosfatémico	E83.31
Síndrome de Hajdu-Cheney	Q78.8
Diabetes mellitus	E10 (tipo 1), E11 (tipo 2)
Obesidad	E66.9
Osteoporosis	M81.9
1.2 Enfermedades de inmunodeficiencia adquirida	
Neutropenia adquirida	D70.9
Infección por VIH	B24
1.3 Enfermedades inflamatorias	
Epidermólisis bullosa adquirida	L12.3
Enfermedad inflamatoria intestinal	K50, K51.9, K52.9
Artritis (artritis reumatoide, osteoartritis)	M05, M06, M15-M19
2. Otros trastornos sistémicos que influyen en la patogenia de las enfermedades periodontales	
Estrés emocional y depresión	F32.9
Tabaquismo (dependencia a la nicotina)	F17
Medicamentos	
3. Trastornos sistémicos que pueden provocar la pérdida de tejido periodontal independiente de la periodontitis	
3.1 Neoplasias	
Enfermedades neoplásicas primarias del tejido periodontal	
Cáncer de células escamosas orales	C03.0-1
Tumores odontogénicos	D48.0
Otras neoplasias primarias del tejido periodontal	C41.0
Neoplasias metastásicas secundarias del tejido periodontal	C06.8
3.2 Otros trastornos que pueden afectar el tejido periodontal	
Granulomatosis con poliangitis	M31.3
Histiocitosis de células de Langerhans	C96.6
Granulomas de células gigantes	K10.1
Hiperparatiroidismo	E21.0
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	M34.9
Síndrome de Gorham-Stout	M89.5

Figura 5. Enfermedades y condiciones sistémicas que afectan al periodonto de la clasificación de la EP 2017.

Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38).

Es posible definir un caso de periodontitis cuando la pérdida de nivel de inserción clínica interdental se detecta en dos o más dientes adyacentes o, cuando la pérdida de nivel de inserción clínica bucal es igual o mayor a tres milímetros con bolsas de más de 3 mm en dos o más dientes. En el contexto anterior la clasificación de los desórdenes periodontales propone diferentes estadios que se basan en la severidad, la complejidad, la extensión y la distribución de la enfermedad. El estadio I representa a la periodontitis inicial; el estadio II a la periodontitis moderada; el estadio III a la periodontitis severa con potencial para pérdida dental adicional; y el estadio IV a la periodontitis avanzada con potencial para pérdida de la dentición. Los estadios y grados de progresión deben establecerse en cada caso, utilizando la historia clínica, los datos clínicos periodontales e imágenes radiográficas (38).

		Estadio I Periodontitis inicial	Estadio II Periodontitis moderada	Estadio III Periodontitis severa con potencial para pérdida dental adicional	Estadio IV Periodontitis avanzada con potencial para pérdida de la dentición
Severidad	PIC interdental en el sitio de mayor pérdida	1 a 2 mm	3 a 4 mm	Igual o mayor 5 mm	Igual o mayor 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Afecta menos de 15% del tercio coronal de la raíz	Afecta de 15 a 33% del tercio coronal de la raíz	Extendiéndose a la mitad o al tercio apical de la raíz	Extendiéndose a la mitad o al tercio apical de la raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida dentaria por periodontitis	Sin pérdida dentaria por periodontitis	Pérdida dentaria por periodontitis menor o igual a 4 dientes	Pérdida dentaria por periodontitis igual o mayor a 5 dientes
Complejidad	Local	Profundidades al sondeo menores o iguales a 4 mm La mayoría con pérdida ósea horizontal	Profundidades al sondeo iguales o mayores a 5 mm La mayoría con pérdida ósea horizontal	Además de la complejidad del estadio II: Profundidades al sondeo mayor o igual a 6 mm Pérdida ósea vertical mayor o igual a 3 mm Involucración de furcación clase II o III Defecto moderado del reborde	Además de la complejidad del estadio III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: – Disfunción masticatoria – Trauma oclusal secundario (movilidad dentaria grado 2 o mayor) – Defecto severo del reborde – Colapso de la mordida, migración, vestibularización – Menos de 20 dientes remanentes (10 con antagonista)
Extensión y distribución	Agregar al estadio como un descriptor	Para cada estadio, describir la extensión como localizada (< 30% de los dientes involucrados), generalizada (> 30% de los dientes involucrados), o patrón molar/incisivo			

Figura 6. Estadios de la periodontitis de la clasificación de la EP 2017. Nota: adaptado de *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias* por Vargas AP, Yáñez BR., 2021. (38)

3.1.1.5 Epidemiología de la EP

- **En el mundo**

Con base a estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, se ha encontrado que la mayor prevalencia de enfermedad periodontal crónica se encuentra en el grupo poblacional de adultos mayores (65 a 74 años) con el 82%, seguidos de los adultos (35 a 44 años) con el 73% y en jóvenes (15 a 19 años) con el 59%, cifras reportadas en países de con ingresos bajos, medios y altos. Los parámetros utilizados para determinar su incidencia y prevalencia son el índice periodontal comunitario implementado por la OMS código CPITN: 0= sin enfermedad; 1= sangrado al sondaje; 2= cálculo; 3= bolsa periodontal (BP) 4-5 mm; 4= BP (6+ mm) (39).

La distribución de enfermedad periodontal (código CPITN 3 + 4) en adultos se contrapone considerablemente en las naciones de bajos ingresos (28,7 %), medios bajos (10 %), medios altos (42,5 %) y altos (43,7 %). De igual forma, no se han obtenido discrepancias relevantes en la enfermedad periodontal (CPITN código 3 + 4) en jóvenes y adultos mayores en naciones de reducidos a elevados ingresos. De acuerdo con estos estudios, se determinó que la propagación de la enfermedad periodontal aumenta con la edad. La periodontitis fue la más común en ancianos y en población de naciones de mayores ingresos económicos (39).

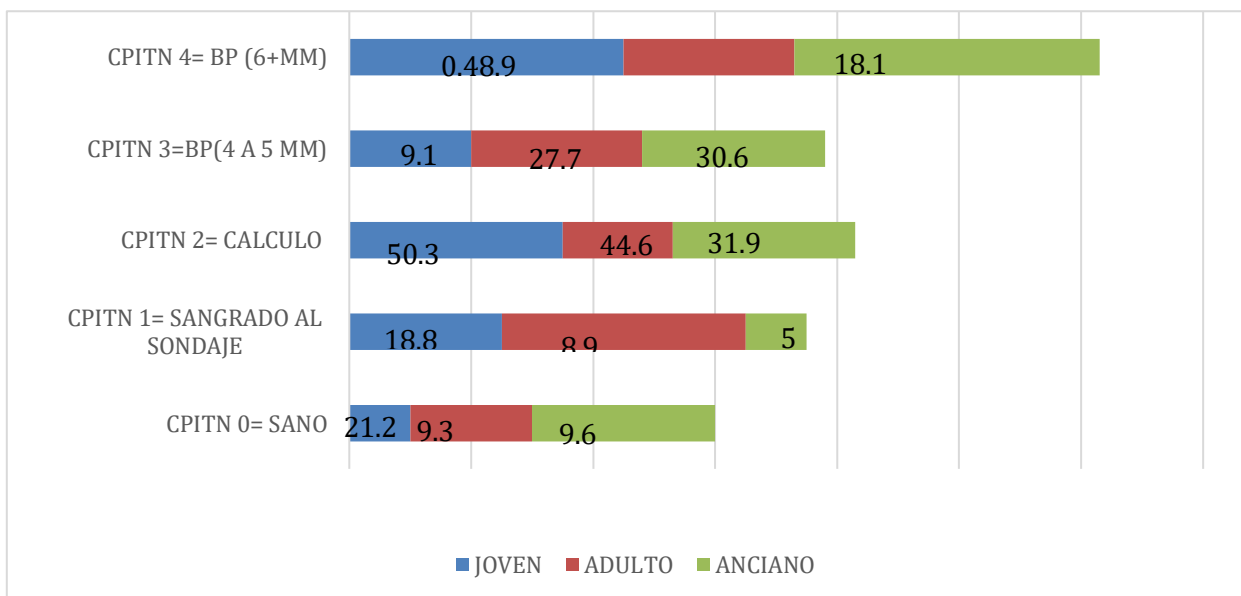


Figura 7. Prevalencia global de la EP y la falta de su vigilancia.
Nota: adaptado de *Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance* por Nazir, M. (2020) (39).

Sin embargo, la atención de la EP se vuelve difícil de implementar y de mantener, debido a las distintas definiciones de trabajo y los recursos que se requieren (40).

- **En México**

En el mismo contexto, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales SIVEPAB en su última edición publicada en 2020, antes de la contingencia por la epidemia por Covid-19, muestran que un gran porcentaje de la población mexicana de 6 a 19 años que acuden a los servicios de salud tienen un periodonto sano (73.6%), 14.0% de ellos presentaba sangrado gingival y 11.9% cálculo dental en por lo menos un cuadrante. Debido a la recomendación de la OMS de no utilizar sonda en menores de 15 años, el cuadro no muestra la presencia de bolsas en estas edades. En los adolescentes de 15 a 19 años se presentaron bolsas periodontales profundas en 0.1% de los casos y las superficiales representan 0.3% (40).

Grupos de edad	N	Sano		Sangrado		Cálculo		Bolsas de 3 a 5 mm		Bolsas de 6 mm. o más	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
6 a 9	3,048	2,788	91.5	201	6.6	56	1.8				
10 a 14	3,761	3,040	80.8	441	11.7	272	7.2				
15 a 19	6,356	3,863	60.8	1,205	19.0	1,245	19.6	36	0.6	7	0.1
Total	13,165	9,691	73.6	1,847	14.0	1,573	11.9	36	0.3	7	0.1

Figura 8. Distribución del Índice Periodóntico Comunitario (IPC) en niñas, niños y adolescentes por grupo de edad.
 Nota: adaptado de *Resultados SIVEPAB 2020* por SIVEPAB México (2020) (40).

Respecto a la población adulta, aproximadamente el 59% tiene algún signo de EP, un poco más de la quinta parte (22%) tiene gingivitis (detectada a través de la hemorragia al sondeo), 3.9% tiene signos de EP leve (bolsas periodontales superficiales) y 0.8% tiene signos de EP avanzada (bolsas periodontales profundas). El porcentaje de pacientes con un periodonto sano (código “0”) disminuye con la edad, para el grupo de 20 a 34 años es de 47.3% y para el de 50 a 64 años de 33.5%. En todos los grupos de edad la condición que más se presentó fue el cálculo dental (código “2”), a partir de los 35 años la tercera parte de la población (>30.0%) presentaba cálculo

dental. Con el avance de la edad, el porcentaje de pacientes con bolsas superficiales y profundas aumenta, representando casi 12.5% en pacientes mayores de 80 años (40)

Grupos de edad	N	Sano		Hemorragia		Cálculo		Bolsa de 3 a 5 mm		Bolsa > 6 mm	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20 a 34	17,636	8,350	47.3	3,986	22.6	5,003	28.4	252	1.4	45	0.3
35 a 49	13,955	5,707	40.9	3,033	21.7	4,636	33.2	468	3.4	111	0.8
50 a 64	9,926	3,324	33.5	2,150	21.7	3,626	36.5	715	7.2	111	1.1
65 a 79	4,112	1,369	33.3	875	21.3	1,468	35.7	319	7.8	81	2.0
80 y más	602	183	30.4	139	23.1	205	34.1	62	10.3	13	2.2
Total	46,231	18,933	41.0	10,183	22.0	14,938	32.3	1,816	3.9	361	0.8

Figura 9. Distribución del Índice Periodóntico Comunitario (IPC) en adultos por grupo de edad.

Nota: adaptado de *Resultados SIVEPAB 2020* por SIVEPAB México (2020) (40).

Los Sistemas de Salud en el mundo se vieron afectados por la pandemia ocasionada por el SARS-Cov-2 y la atención estomatológica no fue la excepción. Debido a que varios procedimientos de la atención dental precisan la generación de aerosoles y el contacto cercano con los pacientes, el riesgo de propagación bidireccional de la infección entre el paciente y el estomatólogo fue muy alto. Las acciones de promoción, prevención y protección se vieron gravemente afectadas y es probable que esta situación permanezca así por un tiempo provocando incertidumbre sobre la demanda de servicios y la capacidad para satisfacerla. Como resultado, podría esperarse un incremento de la prevalencia y severidad de las enfermedades bucales en la población, especialmente de la EP (40).

3.1.2 Covid-19 (SARS-COV-2)

Es una enfermedad emergente que reportó los primeros casos en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital del territorio de Hubei, en la China central. Aumentó el número de caso de

infecciones de manera exponencial y se distribuyó en todo el mundo, por lo cual la OMS el 30 de enero de 2020, declaró emergencia sanitaria y ante la falta de contención principalmente en países subdesarrollados, declaró pandemia el 11 de marzo de 2020. De origen respiratorio, se denominó al cuadro producido por SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo (24,26).

Los coronavirus son virus grande de ARN, con un tamaño tres veces mayor que los usuales retrovirus, su forma es esférica usualmente polimórfica, con un diámetro de 60 a 140 nanómetros (nm) (30). Los coronavirus se desglosan en cuatro géneros alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus, de los cuales los alfacoronavirus y betacoronavirus se desarrollan de los murciélagos, infectado preponderantemente a mamíferos (24,29). El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), encontrado en humanos es causante de enfermedades respiratorias, estomacales, hepáticas y neuronales; actualmente existen seis especies descubiertas de coronavirus que afectan a la especie humana, de las cuales cuatro (229E, OC43, NL63 y HKU1) generan malestares ordinarios de una gripe común en individuos inmunocomprometidos y los dos restantes (SARS-CoV y MERS-CoV) tienen mayor incidencia de muerte (24).

3.1.2.1 Transmisión y Síntomas de Covid-19

El desconocimiento del padecimiento de la enfermedad posibilita su transmisión a partir de la realización de actividades cotidianas y otros elementos que bajo otras condiciones pueden considerarse normales, como el hecho de estornudar, tocar superficies y posteriormente tocarse la cara o viceversa (24). La transmisión del virus entre humanos es de individuo a individuo por vía respiratoria en un lapso de desarrollo de incubación de 1 a 14 días aproximadamente; las recomendaciones de la OMS son confinamiento por 14 días más después del alta del hospital pudiendo esto alargarse hasta 24 días, debido a que hay evidencia de trasmisión después de estos 14 días. Los mecanismos de trasmisión son de persona a persona a través de las secreciones de los individuos portadores del virus, a través de gotitas de secreciones respiratorias mayores de 5 micras con alcance de trasmisión de hasta 2 metros de distancia, otra vía de trasmisión son las manos o los diversos objetos expuestos a estas secreciones llevándolas al contacto directo con la mucosa de la boca, nariz y ojos. También existe una vía de trasmisión aérea a través de

gotas o aerosoles, principalmente se estima que la transmisión puede ocurrir en intervenciones médicas invasivas del sistema respiratorio, detectándose la presencia del virus en el aire de los cuartos de los hospitales con pacientes infectados. En la etapa sintomática ocurre el mayor pico de liberación del virus por medio de secreciones, de la misma forma esto puede ocurrir en menor medida en la fase asintomática o en el proceso de recuperación. Aún existen vías de transmisión no exploradas como las micro lesiones en piel o a través de la unión con otras mucosas del cuerpo (28).

La infección por Covid-19, presenta cuadros clínicos de infección respiratoria aguda delimitada, con diferentes síntomas dependiendo de la susceptibilidad de las personas y el grupo de riesgo al que pertenezcan, de acuerdo con esto pueden presentar neumonía grave y una falla en todo el organismo lo que puede ser fatal, especialmente en personas con comorbilidades y de edad avanzada (28). Generalmente se presentan síntomas comunes de la gripe como escalofríos, fiebre, tos seca moderada, dificultad para respirar, dolor de cabeza, cansancio y en ocasiones diarrea; otros síntomas descritos por la OMS son dolor de garganta, expulsión de moco, dolor muscular, dolor de las articulaciones, congestión nasal, náuseas y vomito. De igual forma causa hiposmia e hipogeusia. Las complicaciones que con mayor frecuencia son identificadas son neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, respuesta inflamatoria desbalanceada, choque séptico, fracaso respiratorio agudo y lesiones en el tejido cardiaco, lo que conlleva al traslado de los pacientes a unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, existen pacientes asintomáticos que aún pueden tener la capacidad de transmitir el virus mediante las actividades diarias (28).

3.1.2.2 Respuesta Inmune ante Covid-19

El ciclo natural de la infección por Covid-19, se subdivide en cuatro estados distintos, iniciando con la incubación hasta llegar a la enfermedad aguda; en el transcurso de estos estados se presenta una respuesta inmune exagerada, la cual tienen un rol esencial en el desarrollo de la enfermedad severa. Las consecuencias en el organismo se relacionan con un síndrome inflamatorio, niveles séricos aumentados de IL-6, alarminas y quimiocinas propias de la inflamación, una baja cantidad de linfocitos, un trastorno hemorrágico en diversas zonas con

relación a la inmunopatología y un proceso infeccioso en las células del endotelio de los capilares pulmonares (24).

El estado de incubación de la infección por Covid-19, en un proceso que varía de 0-14 días, después de estar en contacto con el virus, posteriormente en el primer estado, se manifiestan los primeros síntomas clínicos de infección respiratoria de vías aéreas superiores, tales como inflamación de la mucosa nasal, pérdida del olfato y pérdida del sentido del gusto, además, síntomas de infección de vías respiratorias inferiores tales como, tos, fiebre, dolor en el pecho e hipoxia silenciosa. En el segundo estado se manifiestan las infecciones respiratorias de vías aéreas inferiores constantes y resultando en la consulta médica y/o cuidados intensivos; también se encuentran indicadores sanguíneos no comunes que participan en la severidad de la enfermedad. Del día nueve al doce posterior al comienzo de la sintomatología (estado tres), ocurre un desgaste orgánico inesperado provocado por el síndrome de cascada de citocinas y la enfermedad tromboembólica venosa que suelen llevar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (estado cuatro) y el fallecimiento. Los estudios histopatológicos han localizado el virus en el aparato respiratorio, el renal, el corazón, el cerebro y en los órganos gastroentéricos. La llegada del SARS-CoV-2 por medio de la enzima ACE2 a las células del endotelio de las arterias y venas, causa el remplazo de las células inmunosupresoras innatas con propiedades de anticoagulabilidad, beneficiando la formación de pequeños y grandes trombos, inflamación de la capa media de la pared del corazón e inflamación del pericardio y ataque al corazón (24).

	Incubación 0-14 días	<u>Estado I</u>	<u>Estado II</u>	<u>Estado III</u> 9- 12 días	<u>Estado IV</u> >10 días
Hallazgo clínico	N/A	Efecto citotóxico directo	- Afectación celular endotelial -Tromboflebitis.	- Degradación del sistema inmune - Liberación de citosinas -Trombosis	- Lesión pulmonar irreversible - Respuesta de anticuerpos - La producción de neutrófilos, macrófagos o ambos tipos celulares
Manifestación	N/A	Síntomas de infección de vías respiratorias superiores	Síntomas de infección de vías respiratorias inferiores (neumonía)	Hipoxia	Síndrome de dificultad respiratoria

Figura 10 Hallazgos y manifestaciones de Covid-19 por estado de avance.

Nota: adaptado de Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B. & Bernardini, S. (2020, 9 julio). *The COVID-19 pandemic. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, (24).

3.1.2.3 Factores de riesgo para Covid-19

De acuerdo con Pitones-Rubio y colaboradores, existen asociaciones entre entidades nosológicas que comparten factores de riesgo para manifestar presentaciones graves de Covid-19, tales como edad avanzada, género masculino, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HA), enfermedad cardiovascular, obesidad, embarazo, EPOC, tabaquismo, VIH y artritis reumatoide (AR) (24). Los factores de riesgo como las enfermedades crónicas degenerativas suelen ser un agravante en el covid-19, debido a su estado inflamatorio crónico, en las cuales encontramos la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad y enfermedad renal crónica (ERC), las cuales a la par generan una respuesta inflamatoria aguda excesiva generando mayor riesgo (31).

- **DM**

La DM tipo dos suele tener un riesgo alto de mortalidad en presencia de Covid-19 a comparación con otra morbilidad asociada. La certeza obtenida en epidemias anteriores, generadas por otro tipo de enfermedades respiratorias reconoce que hay un vínculo entre DM y la mortalidad, reconociendo que la DM tipo dos tiene mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades contagiosas e infecciosas. El estado glucémico inadecuado en la DM colabora a un mal estado del periodonto al descender los niveles de colágeno a través de la disminución de su síntesis y su elevada descomposición. La disminución del tejido óseo alveolar tiene como resultado una reacción inflamatoria más constante lo que conlleva a perder más soporte y cambio en el desarrollo de tejido óseo nuevo. Existe mayor evidencia sobre la correlación en ambas direcciones de la diabetes mellitus y la enfermedad periodontal. Al tener una constante de inflamación crónica por la EP, la generación de citocinas tiene conexión entre la EP y DM (31).

Los elevados niveles de glucosa en sangre dañan la fagocitosis de células con un solo núcleo y polimorfonucleares, ayudando al desarrollo de la flora microbiana. Como consecuencia, la infección del periodonto causa una inflamación del sistema a través la liberación de citocinas y se aumenta la resistencia a la insulina. Los elevados niveles de glucosa en sangre pueden provocar la glicación de proteínas que activa a los macrófagos, haciendo que se generen más citocinas. A si mismo los leucocitos polimorfonucleares y los glóbulos blancos suele causar respuesta a microorganismos periodontales, esta respuesta tiene la capacidad de generar estrés

oxidativo y deterioro en el periodonto. Sin embargo, el estrés causado a las células es severo, la capacidad de la respuesta de adaptación para solucionar será exagerada (34).

- **EP**

Existen bastantes pruebas para asegurar que la EP se relaciona a malos efectos en el contagio por SARS-CoV-2 en cuestiones de morbilidad y fallecimiento, y que la terapéutica de la enfermedad periodontal en personas contagiadas por este virus es beneficioso para prevenir y en el tratamiento del Covid-19. La EP participa como mecanismo agravante del covid-19 debido a tres razones de importancia:

1. El tejido periodontal inflamado y la bolsa periodontal son considerados un nicho de bacterias patógenas que se expanden hacia los pulmones y generan una infección secundaria aguda, siendo una de las principales razones de defunciones en personas contagiadas de Covid-19.
2. La EP crónica engloba cantidades enormes de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la tormenta de citocinas, razón primaria de complicaciones en la infección por Covid-19, mortalidad por fallo multiorgánico y dificultad respiratoria severa.
3. La EP en mantiene un conjunto de comorbilidades con la obesidad, DM e HA, las cuales por si solas, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aumentar el riesgo de mortalidad (34).

- **EPOC Y Tabaquismo**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el tabaquismo es indicado como factor de riesgo para la evolución de Covid-19 severo, de igual forma, se ha comprobado que los individuos con EPCO y tabaquismo activo generan una respuesta exagerada de ACE2 en las vías aéreas superiores, por lo que se sugiere que esto puede ser un factor que genere un mayor riesgo para desarrollar Covid-19 severo en estos pacientes. Así mismo, el aumento en la enzima ACE2 en el epitelio pulmonar ha sido comprobado en pacientes con tabaquismo, en personas con EPOC contra no fumadores, obteniendo un aumento de ACE2, de TMPRSS2 y el aminoácido furina (30).

- **Obesidad**

Actualmente la obesidad es estimada como epidemia la cual se ha establecido como un factor de riesgo con mortalidad en pacientes con Covid-19. El peligro de mortalidad se explica con base a la fisiopatología, actualmente se ha descubierto el conjunto de estas enfermedades con un pronóstico desfavorable. Se ha observado que las personas con obesidad tienen una respuesta inmunológica desproporcionada con un mayor número de citocinas proinflamatorias liberadas, generadas en el tejido adiposo visceral y subcutáneo, esto a causas de tener una mayor afinidad de ACE2 y menor linfocitos TCD8, lo que conlleva una baja respuesta inmune. En teoría se hace mención que el tejido graso trabaja como alojamiento del virus, donde se encuentra la proteína ACE2, generando una exagerada respuesta infecciosa a las células. El nivel de obesidad afecta de forma directa en el pronóstico de los portadores con Covid-19, teniendo así los parámetros de obesidad con índice de masa corporal (IMC) mayores de 35 kg/m² como un riesgo de mortalidad. Aunque, es de importancia hacer hincapié que independiente del nivel de obesidad que tengan los pacientes, el peligro de mortalidad tiende a aumentar con solo padecerla. El conjunto de 2, o más enfermedades crónicas degenerativas, aumenta el peligro de mortalidad por Covid-19 en tres veces más de posibilidades de letalidad (31).

Aunque las personas con comorbilidades tienen mayor riesgo de severidad y letalidad también existen individuos sin presencia de comorbilidades presente que padecen efectos secundarios y reacciones severas y otras personas infectadas son asintomáticos o evolucionan con muy pocos síntomas. Gran número de los casos graves son presentes en pacientes de mayor edad lo que se requiere de investigar el mecanismo de envejecimiento relacionado (33). El papel que juega la cavidad oral como ventana de entrada del SARS-CoV2, y como comunicación hacia el medio externo e interno, sugiere una elevada probabilidad de que esta vía de proliferación, es crucial para el surgimiento de la enfermedad. La enzima transformadora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor primario y la ventana de acceso del virus a la célula. La expresión de ECA2 se ha encontrado en pulmones, sistema intestinal, sistema cardiaco, sistema renal, y entre otras células del epitelio que conforman diferentes mucosas de la cavidad oral, principalmente en la mucosa de la lengua y en ganglios salivales. Las glándulas salivales tienen la posibilidad de ser un depósito para el SARS-CoV-2 en personas que no presentan algún síntoma (23).

3.1.2.4 Diagnóstico de Covid-19

El diagnóstico previo es de importancia para tener un registro de la propagación del Covid-19, el hallazgo molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2 es el punto clave. El tiempo de hallazgo va desde minutos a horas esto depende de la infraestructura. El hallazgo molecular suele ser afectado por diversas entidades, sin embargo, el SARS-CoV-2 se ha encontrado en diversos factores respiratorios, tales como frotis de garganta, saliva de la orofaringe de la parte posterior, frotis de la nariz y la faringe, expectoración y líquido de los bronquios, aunque la concentración viral es mayor en las pruebas del conducto respiratorio bajo (36).

El concentrado viral puede disminuir desde su estado máximo al principio de la enfermedad, por defecto, los falsos negativos pueden ser generales cuando se utilizan hisopos orales, por lo cual se deben complementar con diversos estudios de detección para corroborar un diagnóstico de Covid-19. Para tal efecto, se han ocupado diferentes formas para detectar, como la Tomografía Computarizada (TC) del tórax, la cual se ocupó para obtener velozmente el resultado de un paciente debido a la incapacidad de detección molecular debido a la sobrecarga en Wuhan (36,25). Los estudios serológicos de SARS-CoV-2 que encuentran células inmunes en oposición a la proteína N o S podrían contribuir el diagnóstico, principalmente en la etapa final, pasando el inicio de la enfermedad, Sin embargo, el seguimiento y el tiempo de las respuestas inmunitarias por el momento no están determinados, y las muestras serológicas tomadas son diferentes en su susceptibilidad y especificidad, todo esto debe considerarse al elegir las pruebas serológicas y establecer sus resultados o probabilidades en las muestras futuras para los resultados de los linfocitos T (36).

3.2 Antecedentes Específicos

3.2.1 Citocinas en Covid-19

Gran parte de las personas con la infección por Covid-19 presentan síntomas leves, pero en aproximadamente la cuarta parte de los casos, la enfermedad puede evolucionar y agravarse con disnea y obstrucción pulmonar severa. El daño de múltiples órganos puede llegar a generar dificultad para respirar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, arritmias cardíacas, lesión aguda del corazón, lesión hepática aguda, septicemia e inclusive ocasionar la muerte. Este desenlace está relacionado a la producción exagerada de citocinas proinflamatorias, tales como interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12), interferones (IFN α , IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10) (23). A esto se le llama “tormenta de citocinas” y causa mortalidad por una reacción inflamatoria sistémica no controlada. En adultos mayores y personas con presencia de comorbilidades, el peligro de complicaciones severas es mayor. La respuesta inflamatoria crónica persistente que presenta la persona a la hora de contraer el virus, surge como un factor predisponente en la patogenia de esta enfermedad y suele ser un factor importante generando una discrepancia entre presentar no sintomatología y tener síntomas muy leves o tener síntomas muy severos que se desencadenen y llegue a ser mortal (23).

La EP es vista como epidemia de bajo perfil con origen múltiple. Alrededor de 538 millones de individuos en el planeta tienen periodontitis severa, en los que se encuentran el grupo de riesgo las personas adultas. Sin embargo esta puede llegar a afectar a individuos que tienen una deficiente higiene oral. La periodontitis está en relación con otras enfermedades en las que se encuentran la DM, enfermedades cardíacas, infecciones respiratorias, accidentes cerebrovasculares entre otras. Al mismo tiempo el conjunto de estas enfermedades causa complicaciones en pacientes positivos a Covid-19, por lo que existe una conexión entre la periodontitis y el Covid-19 (23,32).

Existen hipótesis sobre personas con EP que pueden ser parte de un sector de riesgo para la evolución de Covid-19 severo, debido a compartir algún factor de riesgo con otras comorbilidades existentes, sin embargo, de la misma manera se considera la exageración de

citocinas inflamatoria inducida por la EP (30,32). El Covid-19 causa una respuesta inmune exagerada en el paciente, lo cual está relacionado con la cascada de citocinas, obteniendo malas consecuencias en relación con esta. Una de las causas de la periodontitis es la liberación de citocinas. Por lo cual se relacionan las reacciones adversas en huéspedes portadores de Covid-19 que en conjunto tienen periodontitis (32).

Por consiguiente, si una persona con Covid-19 presenta periodontitis, el conteo de neutrófilos se elevará, generando daño a sistemas comprometidos y al mismo tiempo causando probabilidad de letalidad. La cavidad oral es un depósito de microorganismos para el sistema respiratorio, debido a esto los individuos con EP tienen una alta probabilidad de tener un cuadro de neumonía. La patología de la EP es un aumento constante mayormente de bacterias, Gram negativas y anaerobias lo que genera una inflamación que tiene repercusiones sistémicas en el paciente y como resultado la pérdida de tejido periodontal (23) Cuando los microorganismos periodontales y sus toxinas y endotoxinas entran al flujo sanguíneo, se generan un sin número de mediadores inflamatorios, entre ellos factor de necrosis tumoral-alfa(TNF- α), interleucina 1-beta (IL-1 β), prostaglandina E2 (PGE2) y γ -interferón (γ IFN), de tal manera que contribuyen en la inflamación e inducen la creación de reactivos de la fase aguda. Lo que crea una conexión entre el estado periodontal y la evolución y/o severidad de problemas pulmonares (23)

Esta propuesta se sustenta en que la cavidad oral es un depósito natural de microorganismos en la que se encuentra a *Chlamydia pneumoniae*; estos patógenos existentes en las bolsas periodontales se llegan a succionar a la zona inferior de la ruta aérea, en conjunto a la susceptibilidad del epitelio y la propagación sanguínea de los mediadores proinflamatorios en los cuales encontramos citocinas y metaloproteasas, generadas en el periodonto, por consiguiente hay una probabilidad de elevar la carga inflamatoria y agravar el comportamiento de la enfermedad lo que genera una reducción en el flujo de aire. Esta respuesta inflamatoria podría llegar a aumentar a través de la incitación del hígado causando la creación de proteína C reactiva, IL-6, transferrina, apolipoproteína, generando una respuesta intensa inflamatoria en los órganos pulmonares. Son varias las evidencias biológicas para tomar en cuenta a la periodontopatía como un factor de riesgo de enfermedades pulmonares y ser un factor agravante a la evolución de las complicaciones respiratorias en personas con Covid-19 (23).

Las citocinas proinflamatorias, están implicadas en la evolución de la EP y tiene un mayor aumento en las personas contagiadas con Covid-19. Existen factores agravantes tales como una deficiente salud oral, la tos, el incremento de la aspiración y la ventilación mecánica ya que son los primeros conductos de entrada de los microorganismos bucales en los conductos aéreos. (34)

El proceso por el cual se expresa sintomatológicamente como hipogeusia. Se ha encontrado una disminución aproximada de IL-6 de 12 ng/ml en tres meses posterior a la terapia periodontal convencional, esta reducción de IL-6 suele cuidar temporalmente a los huéspedes con Covid-19. En contraposición, los niveles altos en suero pueden anticipar agravantes respiratorias y ser un indicador del posible uso de ventilación mecánica (23).

3.2.2 Bacterias orales y Covid-19.

Los elevados números de neutrófilos son más frecuentes en las infecciones de bacterias, siendo inaudito en infecciones virales, por lo que se considera que en casos graves de Covid-19, la infección bacteriana secundaria es frecuente. La principal respuesta en infecciones virales la conforman los linfocitos; disminución de estos sugieren un cansancio del mecanismo celular, que, en situaciones de peligro, las infecciones secundarias bacterianas sustituirán la primera infección viral. Una manera de infección secundaria bacteriana es por bacterias orales, las cuales tienen una vía de mayor alcance para ser ingeridas por el aparato respiratorio. En la boca y pulmones, se encuentran microorganismos huéspedes, mutualismos y contagiosos. Se genera una frecuente emigración bacteriana entre los dos, lo que termina en una repartición de bacterias saludables, pese a lo cual puede suceder una infección de las vías aéreas inferiores y contagio del tejido de éstas, al introducir bacterias inmersas en gotas en aerosol o por inhalación de segregación bucal en relación con enfermedades como la periodontitis, en las que se encuentran las bacterias periodontales como *Papillomona gingivalis*, *F. nucleatum* y *Prevotella intermedia*. Las bacterias del periodonto relacionadas con alteraciones sistémicas, septicemia, pulmonía e incluso fallecer, hallándose actualmente, en el genoma de individuos contagiados por SARS-CoV-2 (33).

La probable interrelación entre Covid-19 y la EP, se podría conocer por medio del papel que tienen las citocinas. En estos pacientes, suele hallarse una conexión inmune excesiva, la cual desarrolla saturación de citocinas proinflamatorias lo que genera una "tormenta de citocinas", distinguida por elevados niveles séricos de IL-1 beta, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, GCSF, IFN-gamma, TNF-alfa, MIP-1A, MIP-1B, MCP-1 y IP-10, lo que provoca afectación del tejido extenso, primordialmente en el tejido conjuntivo en el que se encuentran los pulmones. Especialmente en personas delicadas y muy sintomáticos que han ingresado en las unidades de cuidados intensivos, se descubrieron elevados niveles de citocinas, al mismo tiempo, la periodontitis, una de enfermedades con mayor recurrencia a en todo el planeta. La EP se relaciona por su complicada fisiopatología y muchos factores, como los microorganismos bacilos anaerobios gran negativos que se incorporan en la elaboración citocinas (IL-6, IL-8 o IL-17), alcanzando inclusive, en cuestión de IL-6 e IL-8, más elaboración que se relacionan a un microorganismo patógeno como *S. pneumoniae*. A lo que podemos mencionar que en pruebas en in vivo, *Fusobacterium nucleatum*, un microorganismo patógeno del periodonto de mayor importancia genera elevación considerable de niveles de IL-6 en epitelio respiratorios bajos y en suero fisiológico. La citocina IL-6, se ha hallado en niveles considerablemente más elevados en situaciones de letalidad, relacionándose así con mayor inflamación que interviene en la muerte de personas contagiadas con Covid-19 (33).

4. Justificación

La pandemia del Covid-19 manifestó grandes complicaciones para la sociedad moderna, a pesar de que ya existían con anterioridad brotes de coronavirus provenientes de animales de los cuales existía registro de infecciones a seres humanos, el nuevo brote llamado SARV-COV2 o COVID-19, es una variante más agresiva, altamente contagiosa en comparación con sus antecesores lo que lo llevo rápidamente a convertirse en un gran problema de salud mundial (36), se caracteriza por síntomas semejantes al resfriado común, entre los cuales se presenta fiebre, tos, dificultad respiratoria, dolor muscular y cansancio, principalmente. En los casos severos se presentan cuadros de hiposmia e hipogeusia, que puede evolucionar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, septicemia o infección generalizada y que a su vez puede llevar al 3% de los infectados a la muerte (28).

La EP es una enfermedad crónica de los tejidos de sostén de los dientes, en la cual influyen muchos factores para su desarrollo y progresión. Tiene como etiología primaria la biopelícula inducida por múltiples organismos entre los cuales se encuentran *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (34).

Las citocinas proinflamatorias son proteínas que forman parte del proceso de inflamación en los órganos y tejidos del cuerpo cuando existe una enfermedad subyacente (41). Éstas tienen un papel importante en el desarrollo de las complicaciones por Covid-19. Cuando hay presencia de periodontitis los microorganismos estimulan la respuesta inmune acompañada de la respuesta inflamatoria a cargo de citosinas inflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α y TNF- β , a causa de la inflamación crónica el aumento de citocinas cumple una función esencial en la reabsorción ósea a través de los osteoclastos (42). Los niveles de IL-6 son marcadamente elevados en pacientes con periodontitis en comparación con los pacientes sanos (42), en el mismo contexto, gran parte de los pacientes con Covid-19 han presentado niveles de citocinas inflamatorias aumentadas generando así la llamada “tormenta de citocinas” y con mayor riesgo a morir (41). La IL-6 tiene una implicación directa en el Covid-19 y la EP, posiblemente como un factor de riesgo para la exacerbación de la enfermedad respiratoria por lo cual es importante conocer el papel de la IL-6, prevalente en la EP y el Covid-19.

5. Planteamiento del Problema

El covid-19 al ser una enfermedad respiratoria emergente, ha tenido un impacto mayor en países en vías del desarrollo debido a la escasa infraestructura sanitaria, aquellos con problemas crónicos subyacentes como DM, obesidad o EPOC, tiene un mayor índice de muerte frente al contagio (47). En el 80 % de los individuos infectados por el Covid-19 tienen un cuadro leve de evolución y el 20 % restante evoluciona hasta llegar a un cuadro grave de infección, que suele terminar en urgencias médicas requiriendo oxígeno e ingreso a cuidados intensivos. La capacidad de infección vírica está sujeta a su capacidad para entrar a las células. La cavidad oral desempeña un papel importante como vía de acceso del Covid-19 al organismo y como puente entre el medio exterior e interior, por lo que esta vía de infección y colonización es de mayor relevancia para la transmisión del virus, al igual que las manos, los fómites expuestos y las secreciones contaminadas que entran en contacto con nariz u ojos (33,28).

De acuerdo con la OMS la EP es un problema de salud que aqueja del 20% a 50% de la población mundial, tiene un mayor impacto en la población de adultos mayores, seguidos de adultos y adolescentes (39), posicionándose, como una de las enfermedades crónicas que influyen en la salud en general de la población. De acuerdo con los informes de SIVEPAB en México la salud periodontal es un problema que se va agravando conforme la población de adultos incrementa (40).

La IL-6 es una citocina generada normalmente por los adipocitos, fibroblastos, células del endotelio, los leucocitos y monocitos activados. Es el principal regulador la etapa aguda en la respuesta inflamatoria y actúa de diversas maneras en un vasto grupo de células, también participa en la hematopoyesis, el sistema nervioso central y la defensa general del huésped (45). La IL-6 participa como un agravante para la insuficiencia respiratoria, debido a las condiciones existentes que potencializan la fisiopatología de la IL-6, como un factor estimulante a la evolución del Covid-19 severo (46). La presente investigación pretende dilucidar el papel de la IL-6 con base a la concentración de sus niveles presentes en pacientes con EP y Covid-19, considerando las complicaciones y estados de gravedad de dichos pacientes.

6. Objetivos de la Investigación

6.1 Objetivo General

Analizar los niveles séricos de IL-6 de pacientes con y sin EP y Covid-19 y su relación con las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades con base a la literatura científica disponible.

6.2 Objetivos Específicos

1. Conceptuar que es la EP.
2. Describir la etiología microbiana de la EP.
3. Enunciar los factores asociados y de riesgo de la EP.
4. Describir la nueva clasificación de EP 2017.
5. Conceptuar que es la infección por Covid-19.
6. Describir las vías de transmisión del Covid-19.
7. Enunciar los principales síntomas de la infección por Covid-19.
8. Detallar los factores de riesgo de la infección por Covid-19.
9. Describir las citocinas presentes en la EP y en la infección por Covid-19.
10. Identificar los niveles séricos de la IL-6 de pacientes con y sin EP y Covid-19.
11. Relacionar las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades con los niveles séricos de IL-6.

7. Materiales y Métodos

7.1 Diseño del Estudio

Esta tesis es una investigación documental con un enfoque descriptivo, comparativo y analítico, donde la principal unidad de análisis son los propios documentos considerados para el reporte final. En esta investigación se indagaron, interpretaron y presentaron datos e informaciones con la finalidad de obtener resultados que puedan ser la base para el desarrollo de una investigación

científica. La búsqueda de fuentes bibliográficas y documentales estuvo estrechamente asociada a los objetivos de la investigación. El criterio fundamental para el trabajo de investigación bibliográfica y documental estuvo dado por los objetivos específicos del proyecto de investigación, en tanto delimitaron los procedimientos que se realizaron para alcanzar el objetivo general de ésta.

7.2 Ubicación Espacio Temporal

La investigación de enfoque documental se desarrolló usando las instalaciones y recursos físicos de la biblioteca del Complejo Regional Nororiental BUAP, en Teziutlán; la Biblioteca del Área de la Salud de la Facultad de Estomatología BUAP, en Puebla; la Biblioteca Central Universitaria de Ciudad Universitaria BUAP, en Puebla y los recursos tecnológicos de la Biblioteca Digital BUAP. Dicha investigación se llevó en el periodo comprendido de enero a septiembre de 2023.

7.3 Población de Estudio y Muestra

Por el tipo de investigación no se realizó cálculo de tamaño de muestra, sin embargo, toda la información relacionada a temas como la EP, su clasificación, tratamientos y manifestaciones orales, fueron los objetos de análisis. La investigación consistió primordialmente en la presentación selectiva de trabajos publicados respecto a la EP y Covid-19, sus estadios y los niveles de concentración de IL-6, tratando de establecer posibles conexiones entre las ideas de los diversos autores. El alcance descriptivo de la tesis va a la búsqueda de aspectos que se desean conocer y de los que se pretende obtener respuestas, al especificar propiedades, características y rasgos importantes de cada tema. Las fuentes consideradas son finitas, constituidas por información documental de fuentes como revistas, trabajos de investigación, artículos científicos, libros y reportes informativos.

7.4 Criterios de Selección de Títulos

Con base a los objetivos planteados y al marco teórico, se realizó una búsqueda en la literatura disponible en plataformas virtuales de acceso libre y motores de búsqueda como Google Scholar, LILACS, MEDLIN, PubMed y SciELO, se utilizaron combinaciones de las siguientes palabras clave: Covid-19, SARS-COV-2, IL-6, citocinas, niveles de concentración, enfermedad

periodontal, manifestaciones clínicas.

7.4.1 Criterios de Inclusión

Todos los documentos seleccionados deberán de cumplir con los siguientes criterios de inclusión: artículos de investigación (ensayos clínicos e in vivo), capítulos de libros y reportes de casos clínicos que describieran los estadios de la EP y del Covid-19 y los niveles de concentración de IL-6, de pacientes que acuden a tratamiento por la infección de Covid-19, en idioma español e inglés solamente, publicados entre el año 2019 y 2023 y que se encontraran disponibles de acceso abierto en las plataformas digitales.

7.4.2 Criterios de Exclusión

Se excluyeron documentos con las siguientes características: artículos de investigación in vitro, artículos de revisión, capítulos de libros y reportes de casos clínicos publicados antes del 2019, documentos de carácter solo descriptivos, documentos que a pesar de realizar las comparaciones no llegaron a resultados concluyentes o significativos y documentos en idiomas diferentes al español e inglés, cartas a editor u opiniones de expertos.

7.4.3 Criterios de Eliminación

Se eliminó cualquier documento cuya investigación fue patrocinada por alguna casa comercial fabricante o que presentara conflicto de intereses, así como artículos o memorias in extenso de congresos.

8. Plan de Recolección de la Información

8.1 Instrumentos de Recolección

Los instrumentos de recolección de datos conducen a la verificación del problema planteado. En la presente investigación, se hacen uso de las técnicas de búsqueda, revisión y observación documental para la recolección de la información. La técnica de observación indirecta utilizada nos indica que la información recabada es producto de observaciones realizadas anteriormente.

La observación documental realizada fue un proceso que consistió en obtener y registrar organizadamente la información de libros, revistas, informes científicos, etc. El análisis del contenido es la técnica de mayor fiabilidad en el campo de la investigación documental, con el fin de interpretarlas; este análisis de los contenidos pretende inferir consecuencias relevantes.

8.2 Técnicas y Procedimientos

A continuación, se mencionan las fases que consideró la presente investigación:

- 1) Se definió el tema de la tesis.
- 2) Se desarrolló, el marco teórico sustento de la investigación a través de una exhaustiva búsqueda y revisión de los antecedentes concernientes al tema principal.
- 3) Toda la información sin discriminar fue clasificada y organizada según lo contenidos temáticos, las relaciones de los elementos entre sí, de la misma manera se organizaron con base a la cronología de publicación.
- 4) Se analizaron y organizaron los documentos aplicando los criterios de selección, sintetizando los elementos más significativos y remarcando aquéllos que respondían más cercanamente a los objetivos planteados.
- 5) Se presentaron y discutieron los resultados de la investigación a través de la redacción del documento final, considerando elementos estructurales generales, con el fin de facilitar su posterior comprensión.
- 6) Se realizaron conclusiones, recomendaciones y las referencias pertinentes.
- 7) La información presentada consideró la fecha de publicación, el país de origen, el título del documento y el área de conocimiento del que procedían. El manejo de los datos en la presente investigación implicó el subrayado, el fichaje bibliográfico y notas de referencias

8.3 Plan de Análisis Estadístico

La presente investigación documental, por su carácter y naturaleza, no consideró análisis estadístico, descriptivo o inferencial.

9. Variables

9.1 Definiciones operacionales

- No aplica ninguna definición operacional para las variables antes descritas, debido a la naturaleza documental de la presente tesis.

9.2 Definiciones conceptuales

- Enfermedad Periodontal: Es una enfermedad multifactorial y crónica, la cual genera un proceso inflamatorio debido a los microorganismos simbióticos presentes en el surco gingival produciendo un desequilibrio con cambios en la microbiota de la placa, lo cual conlleva a la destrucción de las estructuras periodontales como la encía, el ligamento X, el hueso alveolar y el cemento (2).
- Gingivitis: Es un proceso inflamatorio causado el desequilibrio del biofilm dental en el cual se obtiene una reacción del sistema inmune del paciente, esta inflamación solo se limita a la encía (38).
- Periodontitis: Se define como un proceso inflamatorio multifactorial, progresivo, relacionado con la alteración de la composición y función del biofilm dental. En la cual es evidente la pérdida de estructura periodontal, así como de la inserción clínica, pérdida del tejido óseo del alveolo, formando bolsas periodontales y zonas sangrantes en la encía (38).
- Profundidad de sondaje periodontal: es la profundidad que se establece mediante la distancia del margen gingival hasta llegar al fondo del surco con la ayuda de una sonda periodontal aplicando una fuerza de 0.25 N, examinando seis zonas (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual, distolingual) de todos los órganos dentarios en boca, la profundidad del sondeo en pacientes sanos es igual o menor de 3mm (38).
- Nivel de inserción clínica: distancia que se mide entre el margen gingival a la base de la bolsa periodontal (7).

- Coronavirus: Son un grupo de virus causantes de infecciones en las vías respiratorias que van de leves, moderadas a graves como la gripe común hasta complicaciones graves como la neumonía y pueden provocar la muerte del huésped (29).
- Covid-19: Es una enfermedad infecciosa causada por la séptima variante del coronavirus humano, SARS-COV-2 o síndrome respiratorio agudo severo, transmisible entre humanos por vía respiratoria, a través de secreciones contaminadas que entran en contacto con las mucosas, nariz u ojos, caracterizada por causar enfermedades respiratorias, estomacales, hepática y neuronales (25,28).
- Manifestación clínica: Es un conjunto de signos y síntomas que se expresan a lo largo de una enfermedad existente en el huésped, las cuales se interpretan mediante la información obtenida de la historia clínica, interrogatorio y exploración física (52).
- Dificultad respiratoria: Es una manifestación clínica que dificulta la acción de obtención de oxígeno a través de las vías aéreas de una manera aguda y severa, en la cual se genera daño pulmonar, causando inflamación, extendiéndose al endotelio capilar, los alveolos y espacio intersticial; permitiendo así el flujo sustancias inflamatorias y generando fibrosis descontrolada, resultando en bajos niveles de oxígeno en sangre severos y progresivos (51).
- Saturación de oxígeno: Es el porcentaje de oxígeno circulante en la sangre, el cual se obtiene con la ayuda de un oxímetro, (SpO2) y permite evaluar el estado funcional de la respiración de la persona (50).
- Hipogeusia: Es una alteración quimio sensorial donde se presenta una reducción de la percepción del gusto (49).
- Tormenta de citocinas: Es una reacción fisiológica resultante de la secreción de sustancias proinflamatorias, como respuesta a una infección y un desbalance del sistema inmune (48).
- Interleucina: son proteínas que forman parte del proceso de proinflamación en los órganos y tejidos del cuerpo (41).
- IL-6: es una citocina pleiotrópica, generada normalmente por los adipocitos, fibroblastos, células del endotelio, los leucocitos y monocitos activados. Es el principal regulador de la etapa aguda en la respuesta inflamatoria (42).

10. Logística

10.1 Recursos Humanos

Alumno: Fatima Arano Mora y director de tesis: D.C. Pedro Rosales García.

10.2 Recursos Materiales

Para la investigación se utilizó un equipo de cómputo, conexión de banda ancha, traductor de textos de Google, traductor de textos PONS, impresora, papelería para impresión de los artículos científicos, lapiceros, resaltador de textos, fichas bibliográficas, libreta de notas, revistas médicas digitales, libros en formato digital, escritorio y silla.

10.3 Recursos Financieros

Esta investigación no recibió apoyo financiero debido a la naturaleza documental de la misma, los gastos mínimos generados fueron aportados por el propio investigador.

10.4 Cronograma de Actividades



Figura 11. Cronograma de actividades. Fuente: elaboración propia.

11. Bioética

Al ser una investigación de tipo documental, y no necesitar del contacto directo con pacientes o modelos experimentales vivos o in vitro, es decir se usa únicamente la información encontrada y disponible en las fuentes utilizadas para la elaboración del documento final, no fue necesario la aprobación de la investigación por parte de algún comité de bioética institucional.

12. Resultados

En total, 13 artículos se identificaron a través de bases de datos, no se recuperaron documentos a través de otras fuentes. No se encontraron documentos duplicados, quedando 13 registros. Después de leer a texto completo los títulos y resúmenes de los artículos encontrados, un total de 11 registros fueron eliminados porque no cumplían con los criterios de inclusión; se encontró mucha información sobre reportes de casos, sin embargo, la mayoría determinaba la concentración de IL-6 sérica en pacientes con Covid-19, sin especificar el estadio de la EP, más aún, sin puntualizar si el paciente infectado, también padecía EP, por lo cual tampoco fueron considerados. No se identificó algún posible artículo que manifestara ser financiado por una casa comercial. Solo 2 artículos presentaron información que cumplía con los criterios de selección y los objetivos de la presente tesis.

12.1 Análisis de los Resultados

J. M. Haghgoo et al (2023), mediante un estudio de casos y controles, realizado en pacientes hospitalizados por infección por Covid-19. Se incluyeron pacientes que presentaban un estado de la infección que iba de leve a moderado, como controles (n=66) y los que presentaba estados graves a críticos, como casos (n=56), los cuales a su vez se subdividieron en grupos: a) periodonto sano, b) periodontitis y c) periodontitis severa. A todos se les extrajeron muestras de suero y saliva, con el fin de determinar la asociación entre la EP y el Covid-19 a través de biomarcadores como IL-6 y PCR (proteína C reactiva). El objetivo principal de éste estudio fue evaluar la asociación entre la gravedad de la periodontitis, la gravedad de la Covid-19 y los niveles de IL-6 y PCR.

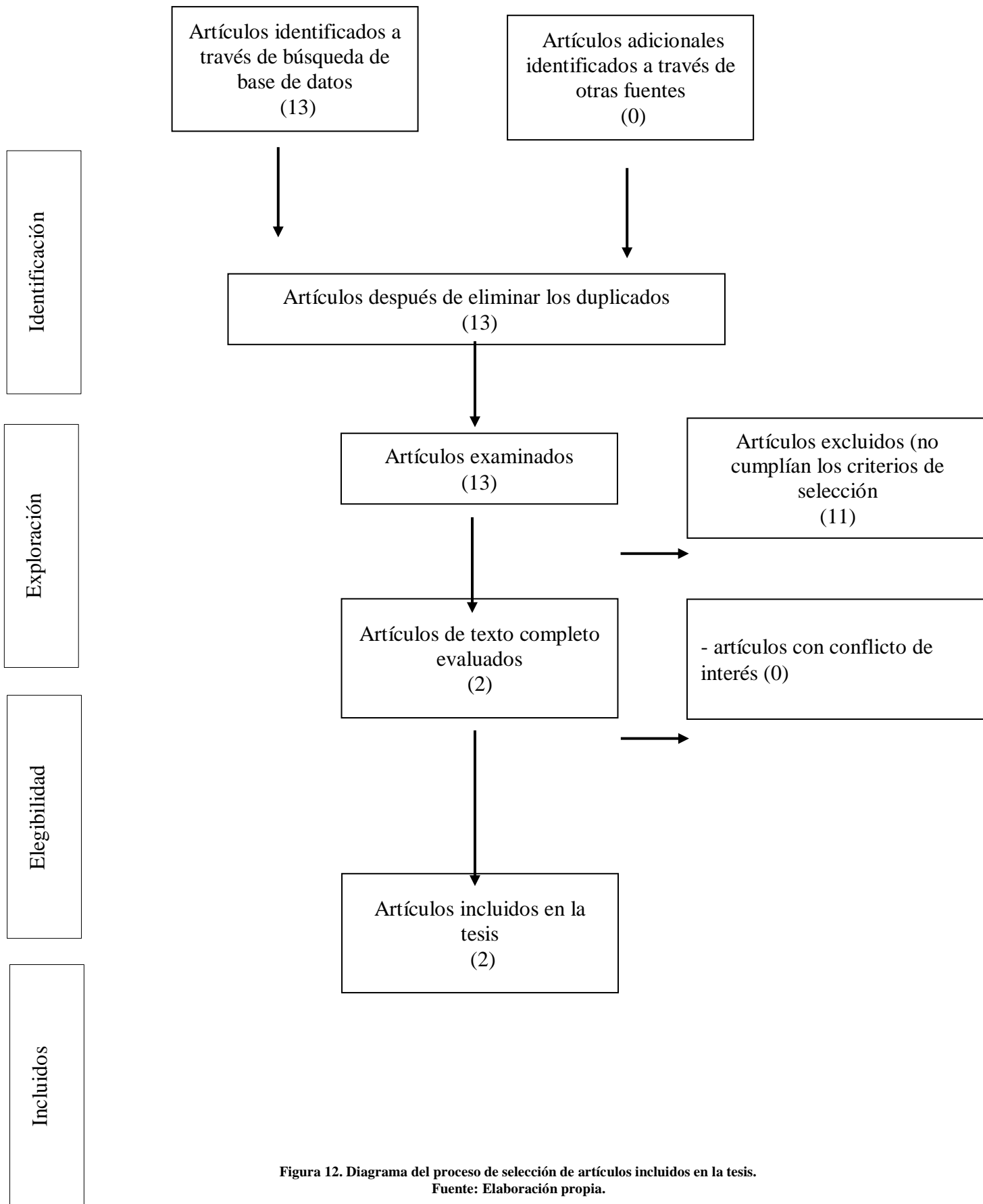


Figura 12. Diagrama del proceso de selección de artículos incluidos en la tesis.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos y analizados. Fuente: Elaboración propia.

Autor	País	Diseño de investigación	Tamaño muestral	Nivel de concentración de IL-6	Manifestaciones de covid-19	Manifestaciones clínicas EP	Objetivo	Conclusión
J. M. Haghgoo et al (2023)	Irán	Casos y controles	n=122 pacientes	9.71 – 23.52 mg/dl	Temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, dificultad respiratoria.	Pérdida de órganos dentales, pérdida de inserción del ligamento periodontal, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje.	Evaluar la asociación entre la gravedad de la periodontitis, Covid-19, IL-6 y PCR.	Se demostró que existe una asociación entre la edad y la gravedad tanto del Covid-19 como de la periodontitis. El sexo también se asoció con la gravedad de la periodontitis. También se demostró que la gravedad de la Covid-19 y la periodontitis están asociadas, con parámetros periodontales más altos que resultan en mayores probabilidades de eventos adversos. Los niveles de IL-6 aumentaron en las formas graves de Covid-19.
A. Mootha (2023).	Japón /India	Revisión	n=30 artículos	7.56 - 249.0 pg/ml	Síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia clínica.	Perdida de hueso alveolar, pérdida de órganos dentales, pérdida de inserción del ligamento periodontal, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje.	Resaltar si los aumentos en sueros de IL-6 en pacientes con periodontitis e infección por Covid-19 podrían indicar una asociación entre periodontitis y la infección por coronavirus.	La mayoría de los estudios mostraron mayores aumentos en la IL-6. Se establece un vínculo bidireccional entre la periodontitis y las afecciones pulmonares debido a la aspiración de bacterias orales hacia el tracto respiratorio y el desplazamiento del coronavirus hacia las bolsas periodontales. Esto puede empeorar el resultado de la enfermedad de periodontitis y Covid-19, subrayando así la importancia de mantener una higiene periodontal adecuada y prevenir complicaciones relacionadas entre sí.

También analizaron las características de fondo y la gravedad de la periodontitis con base a la duración de la hospitalización y en relación con los parámetros periodontales y los eventos adversos. El estudio concentró un total de 122 pacientes entre 19 y 78 años de edad, 59 mujeres y 63 hombres, divididos en diferentes en grupos, los cuales cumplían con los criterios de inclusión del estudio como el diagnóstico confirmado de Covid-19, pacientes mayores de 18 años, sin antecedentes de ningún síndrome genético que cause periodontitis como, síndrome de Papillon-Lefèvre, síndrome de Chédiak-Higashi, ausencia de enfermedades metabólicas no controladas, sin neoplasia activa, sin antecedentes de quimioterapia en los últimos 3 meses, sin antecedentes de radioterapia en los últimos 6 meses, sin tratamiento inmunosupresor, no está embarazada, tener un periodonto sano o gingivitis localizada leve o periodontitis generalizada.

La recolección de muestras de suero se realizó mediante venopunción antecubital de rutina, la sangre recolectada se transfirió a un tubo separador de suero y se centrifugó a 2000 g durante 10 min. Las muestras de suero separadas se transfirieron a tubos de ensayo de polietileno y se almacenaron en un ultra refrigerador a -70 °C hasta su análisis. Los niveles de concentración sérica de IL-6 y PCR se midieron por inmunoensayo. Se encontró que los niveles de IL-6 sérica en los controles fue de 5.52 ± 8.71 mg/dL y en los casos de 9.53 ± 6.09 mg/dL para los pacientes con periodonto sano; 9.82 ± 14.03 mg/dL en controles y 15.13 ± 14.28 mg/dL en los casos para los pacientes con periodontitis y 9.71 ± 8.81 mg/dL en los controles y 23.52 ± 23.56 mg/dL en los casos para los pacientes con periodontitis severa, lo que demostró una asociación significativa de la Covid-19 y la gravedad de la EP, los modelos combinados determinaron que, los niveles de IL-6 tenía una asociación significativa con la Covid-19 y la gravedad de la EP. Es decir, se demostró que la gravedad de la periodontitis está asociada con la gravedad del Covid-19 y a su vez con niveles más altos de IL-6 en suero, esta asociación podría manifestarse con mayor probabilidad de eventos adversos como 1.6 veces mayor probabilidad de incrementar el nivel de inserción epitelial, 1.8 veces mayor probabilidad de incrementar el índice gingival, 1.7 veces mayor probabilidad de incrementar el sangrado del surco gingival, además se encontró que a mayor número de dientes remanentes era menos menor la probabilidad de desarrollar estos eventos adversos.

A. Mootha (2023), mediante una revisión sistemática y con el propósito de resaltar si los aumentos simultáneos en suero de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en pacientes con periodontitis e infección por Covid-19, se planteó si pudiese indicar una asociación entre la periodontitis y la infección por coronavirus, para ello se planteó la siguiente interrogante: ¿las citocinas séricas elevadas influyen en la gravedad de la periodontitis o la infección por Covid-19? A. Mootha (2023), examinó artículos (n=15) entre los cuales reunían la participación 3,119 pacientes.

Incluyó artículos que estimaron la concentración sérica de las citocinas IL-1 BN β , IL-6, y TNF- α , en pg/ml, de pacientes afectados por la infección por coronavirus y/o EP. A. Mootha (2023), encontró en 11 artículos que los pacientes con EP crónica presentaban concentraciones de IL-6 de hasta 125.4 pg/ml, en los pacientes con Covid-19 la concentración de IL-6 encontrada fue de hasta 249.0 pg/ml. Los pacientes que mostraron niveles de IL-6 por encima de 163.4 pg/mL, tenían una probabilidad de morir del 91.7%. La IL-6 fue la única citocina que aumentó de forma constante en los pacientes infectados por Covid-19 por lo cual se utilizó como biomarcador para discriminar la gravedad de la Covid-19. Sin embargo, en general las citocinas inflamatorias séricas se elevan en presencia de bacterias periodontopatógenas, por lo que se sugiere que la EP influye negativamente en el perfil de estas citocinas, lo que puede afectar aún más la fisiopatología de la infección por Covid-19.

13. Discusión

Este trabajo de tesis pretendió analizar, a través de la literatura científica disponible, los niveles séricos de IL-6 en pacientes con y sin EP, Covid-19 y su relación con las manifestaciones clínicas existente entre ambas enfermedades coexistiendo en un mismo paciente.

J. M. Haghgoo et al (2023), encontró que los niveles de IL-6 sérica en los pacientes sin EP con Covid-19 moderado, fueron niveles inferiores en comparación con los casos de Covid-19 grave y periodontitis severa, lo que demostró una asociación significativa entre la Covid-19 y la gravedad de la EP, lo que se puede observar en el incremento en los niveles de IL-6, lo que concuerda con L. Forcina (2022), quien en una revisión de la literatura, hace mención sobre los niveles de IL-6, los cuales oscilan entre 2 y 6 pg/ml, en este mismo estudio también se reporta una tasa de mortalidad del 43% a 4 años en adultos mayores con niveles de IL-6 \geq 3pg /mL,

mientras que los sujetos que presentaban menores cantidades mostraron una tasa de mortalidad del 19% y la probabilidad de enfermedad cardiovascular y muerte fue menor, cabe mencionar que el estudio fue realizado solo en pacientes adultos mayores.

Lo reportado por J. M. Haghgoo et al también es similar a lo encontrado por An et al. (2022) quien reporta niveles de IL-6 de 6.23 ± 2.77 pg/ml en pacientes sanos en contra parte con pacientes con nefropatía diabética quienes mostraron niveles de 10.88 ± 4.27 pg/ml. Los niveles séricos de IL-6, están estrechamente relacionados con la lesión renal y el mal pronóstico en pacientes con nefropatía diabética, se destaca que este autor solo analiza a pacientes con nefropatía diabética y su objetivo fue encontrar la relación de IL-6 y la fisiopatología nefrótica.

En otro estudio, Galván-Román et al. (2021) reportó niveles IL-6 séricos de 21.36 pg/ml en pacientes solo con Covid-19, lo que hace suponer que los niveles de IL-6 son influenciados por las comorbilidades presentes y el número de muestras de pacientes, el cual fue mayor a J. M. Haghgoo et al (2023). Galván-Román et al. (2021), también hace mención sobre pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva en relación a sus niveles altos de IL-6 sérica los cuales fueron de 49.20 pg/ml, en comparación con los que no requirieron ventilación mecánica invasiva los cuales reportaron niveles de IL-6 de 16.08 pg/ml, lo que lo llevó a determinar que los valores mayores de 30 pg/ml de IL-6 en pacientes con Covid-19 predicen la necesidad de ventilación mecánica y confirma la relación existente, sin embargo cabe mencionar que en el estudio se incluyeron 146 pacientes con Covid-19 del cual 97 (66%) eran hombres y 100 (69%) presentaban comorbilidades, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus y EPOC.

V. Manchado et al (2020) reportó en pacientes con periodontitis un ligero aumento en los niveles séricos de IL-6 con una concentración promedio de 2.2 pg/ml en comparación con los pacientes sin periodontitis, lo que apoya los resultados de J. M. Haghgoo et al (2023), sin embargo, V. Manchado et al (2020), lo realizó en pacientes que presentaban trasplante de corazón y riñón lo que puede arrojar sesgo en las comparaciones, aunque existe esta discrepancia, se apoya la idea de J. M. Haghgoo (2023), sobre el aumento de IL-6 en pacientes con EP frente algún tipo de enfermedad o condición en curso coexistiendo en un mismo paciente, recordando que J. M. Haghgoo (2023), demostró que la gravedad de la periodontitis está asociada con la gravedad

del Covid-19 y a su vez con niveles altos de IL-6 en suero lo que puede causar mayores posibilidades de incrementar el nivel de inserción epitelial, incremento en el índice gingival, sangrado del surco gingival; estos hallazgos también se respaldan por L.M Bemquerer (2023), quien obtuvo concentraciones de IL-6 mayores en pacientes con periodontitis y Covid-19, comparados con los pacientes que solo tenían Covid-19, estos pacientes también presentaron peor estado de salud bucal, de acuerdo con las mediciones del índice CPOD obteniendo un índice máximo de 27, una profundidad en el sondaje de 3.48 mm, nivel de inserción de 7.45 mm y pérdida de dientes de 22 dientes como promedio máximo. Sin embargo, L.M Bemquerer (2023) obtiene los resultados de IL-6 en muestras de saliva.

A. Mootha (2023), encontró niveles altos de IL-6 sérica en pacientes con EP crónica en comparación con pacientes sanos, mientras que los niveles de IL-6 en pacientes con Covid-19 fue aún mayor por lo cual se determinó que los niveles altos de IL-6 en los pacientes con Covid-19 se asoció a un mayor riesgo de morir. Esta asociación es similar a lo reportado por K .sukumar et al (2021), quien reporta concentraciones de IL-6 en pacientes críticamente enfermos por Covid-19 obteniendo valores de hasta 80 pg/ml, por lo cual estos pacientes tenían un mayor riesgo de sufrir insuficiencia respiratoria, coincidiendo con A. Mootha (2023), que a mayor concentraciones de IL-6, mayores complicaciones a lo largo de la enfermedad por Covid-19.

A. Mootha (2023), en su estudio analiza la “tormenta” de citocinas característica de la Covid-19 y encuentra que la citocina IL-6 fue la única citocina que aumentó de forma constante y sostenida por lo cual se utilizó como biomarcador para discriminar la gravedad de la Covid-19, esto coincide con lo mencionado por G. campisi et al (2021) donde menciona que la periodontitis, independientemente de cualquier otra patología, aumenta la concentración de la IL-6. Por lo tanto, la IL-6 se toma como un biomarcador fiable para la gravedad del Covid-19, K. sukumar et al (2021), también menciona que solo la IL-6 predijo significativamente la mortalidad a los 30 días de hospitalización en pacientes con Covid-19 con un valor mayor de 163.4 pg/ml. Sin embargo, el resultado de los niveles de IL- 6 se puede ver influenciados por las comorbilidades presentadas en la unidad de cuidados intensivos, como hipertensión, diabetes mellitus, EPOC, enfermedad coronaria, obesidad, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía y enfermedad renal crónica.

A. Mootha (2023), sugiere que las citocinas proinflamatorias se elevan en presencia de bacterias periodontopatógenas lo que es respaldado por G.campisi et al (2021) quien sugiere que en presencia de estas bacterias, puede aumentar el riesgo de gravedad de la infección por Covid-19, considerando que cuando los pacientes con Covid-19 leve aspiran con frecuencia bacterias periodontopatógenas, se promueve la infección; a la par, contrasta con L.M Bemquerer (2023) el cual no observó cambios significativos en las cargas bacterianas de *Porphyromona gingivalis*, *Aggregatibacter ctinomycetemcomitans*, *Tanerella forsythia* y *Treponema denticola*.

14. Conclusiones

El Covid-19 es una enfermedad emergente altamente inflamatoria, en la cual, una de sus principales características es la *tormenta de citocinas* donde no solo interviene la IL-6, sino una amplia gama de sustancias inflamatorias, sin embargo, el enfoque de la presente tesis, solo es la IL-6 debido a que los estudios registrados reportan que es la citosina que mantiene niveles séricos de concentración constantes en toda la historia natural de la infección por Covid-19, otras sustancias participantes en la tormenta oscilan en su concentración aumentando y disminuyendo, sin embargo, no se descarta que pueden tener implicaciones directas en la exacerbación de las manifestaciones clínicas respiratorias y periodontales.

La IL-6 es una interleucina que interviene de manera directa en la fase aguda de la inflamación, reafirmando que esta citocina se encuentra en ambas enfermedades presente, por lo cual las dos entidades coexistiendo en un mismo paciente exagera los niveles de IL-6, potencializando sus complicaciones y manifestaciones clínicas, con especial énfasis en el Covid-19 y considerando a la EP como un factor de riesgo para el desenlace fatal. La tesis establece que, cuando se elevan los niveles séricos de IL-6, estos influyen en el aumento del índice CPOD, en el aumento de la profundidad de las bolsas periodontales presentes, en el aumento del nivel de inserción clínica; sin embargo, es importante considerar a las comorbilidades como DM, obesidad, EPOC, también contribuyen al estado inflamatorio sistémico general del paciente y que a su vez contribuyen a la elevación de los niveles de IL-6.

En este trabajo de tesis se determinó que la EP influye en los niveles séricos de IL-6 en pacientes sanos y con covid-19, también determinó que los niveles suelen oscilar en un rango de 0 a 17

pg/ml, con tendencia al incremento con base al avance y estadio de la EP, fenómeno que también ocurre a lo largo de la infección por Covid-19 en estadios moderados y severos, clasificando a la IL-6 en un predictor de complicaciones e incluso de posible muerte cuando los niveles de IL-6 superan los 30 pg/ml. En lo que respecta al Covid-19, se confirma la relación significativa con la EP, a través de los niveles de IL-6 y sus efectos sistémicos inflamatorios, aumentando la probabilidad de que las manifestaciones clínicas de ambas incrementen. Estos resultados de la IL-6, han hecho considerarla como un biomarcador predictor de la gravedad del Covid-19 y sus eventos adversos como insuficiencia respiratoria, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, aumento de la frecuencia respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y días de permanencia, e incluso mayor riesgo de mortalidad.

La literatura científica disponible hasta el momento es escasa para establecer conceptos definitivos considerando que el Covid-19 es una infección zoonótica de pronta aparición, la cual arrojó grandes pérdidas económicas y humanas en el contexto del desconocimiento sobre su manejo y control, debido a las circunstancias propias de la pandemia donde la prioridad fue la supervivencia de los pacientes, resultando complicado la toma muestras de pacientes en diferentes estados de gravedad del Covid-19. Se sugiere que investigaciones futuras deben direccionar sus objetivos a las secuelas clínicas post Covid-19 debido a que, con base a los estudios analizados, no se encontraron reportes sobre las secuelas en pacientes recuperados, siendo de gran importancia, conocer los efectos a nivel sistémico y oral una vez que los niveles séricos de IL-6 disminuyen y si éstos tienen un impacto en la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Rodríguez, P. P. (2021, 8 noviembre). *Repositorio Universidad de Guayaquil: Epidemiología de la enfermedad periodontal*. SciELO.. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/56127>
2. .Sojod, B. (2022, mayo). *Enfermedad periodontal y salud general*. ELSERVIER. Recuperado 2 de mayo de 2022, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541022460430#bib0010>
3. Navarro Napóles, D. J. (2017, febrero). *Enfermedad periodontal en adolescentes*. SCIELO. Recuperado 2 de mayo de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000100003
4. Eley, B. M., Soory, M., PhD, & Manson, J. D. (2009). *Periodontics* (6.^a ed.). Churchill Livingstone.
5. Negroni, M. (2018). *Microbiología Estomatológica* (3.^a ed.) [Libro electrónico]. Editorial Médica Panamericana.
6. Morón, M. (2021, 17 agosto). *Oral biofilms and their consequences in dental caries and periodontal disease | Ciencia e Innovación en Salud*. Ciencia e Innovación En Salud - Universidad Simón Bolívar.
7. E. (2022). *NEWMAN AND CARRANZA'S CLINICAL PERIODONTOLOGY (SAE) -3E*. ZZ_Books Wagon.
8. Castañeda, H. A. A. (2021, 15 julio). *Evaluación de la reproducibilidad en el diagnóstico de enfermedad periodontal de acuerdo con los criterios de la clasificación (AAP y EFP) del 2017*. CRAIUSTA. Recuperado 2 de mayo de 2022, de <https://repository.usta.edu.co/handle/11634/34922>

9. Artigas, R. S. (2021, 26 febrero). *Factores de riesgo de enfermedad periodontal / Sánchez Artigas / Correo Científico Médico*. INFOMED. <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3585/1893>

10. Cárdenas-Valenzuela, P. (2021, marzo). *Main Diagnostic Criteria of the New Classification of Conditions and Periodontal Diseases*. SCIELO. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000100175&lng=en&nrm=iso&tlng=en

11. Véliz, L. M. V. (2021, 28 junio). *Arte y ciencia en el diagnóstico de la enfermedad periodontal atípica: reporte de caso*. SciELO. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852021000200004

12. Marín-Jaramillo, R. (2022, 17 febrero). *Condiciones modificadoras del riesgo de enfermedad periodontal: una revisión narrativa sobre la evidencia en américa latina*. scielo.http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2021000100082

13. Angisaca, C. (2021, 30 septiembre). *Consecuencias sistémicas de las enfermedades periodontales*. Repositorio Universidad de Guayaquil. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/56085>

14. Andrade, D. C. (2018, 23 octubre). *Registro Nacional de Trabajos de Investigación: Relación del Índice Gingival de Löe y Silness y el Ph Salival en Pacientes de 18 A 39 Años Que Acuden a la Consulta al Centro de Salud Mariano Melgar, Arequipa, 2018*. RENATI. <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2861173>

15. Angulo, L. (2020, 10 junio). *Repositorio Universidad de Guayaquil: Índice de placa bacteriana según Silness y Loe en la clínica de Odontopediatría*. Repositorio Universidad de Guayaquil. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/48345>

16. Taco, B. J. (2022, 5 abril). *Relación entre nivel de higiene oral y gingivitis en alumnos de la I. E. Ramón Copaja Tarata – Tacna, 2019*. REI. <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4421>

17. Zhang, Z. (2021). *The Role of Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases*. *Frontiers*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.585917/full>
18. Karched, M. (2022, 4 abril). *Proteomic analysis of the periodontal pathogen Prevotella intermedia secretomes in biofilm and planktonic lifestyles*. *Nature*.
https://www.nature.com/articles/s41598-022-09085-0?error=cookies_not_supported&code=2a97501e-36fe-4a06-8f6c-9572603508c9
19. Jia, R. (2022, 27 febrero). *Lactobacillus helveticus Prevents Periodontitis Induced by Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Rats by Regulating β -Defensins*. *Hindawi*.
<https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2022/4968016/>
20. Lee, T. K., Jeon, Y. J., & Jung, S. J. (2021). Bi-directional association between allergic rhinitis and diabetes mellitus from the national representative data of South Korea. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83787-9>
21. Ibarra, B. M. C. (2021, 18 octubre). *Repositorio Digital: Diseño de punta, diámetro y precisión en la calibración de las marcaciones de la sonda periodontal de Who y Carolina del norte. Estudio comparativo entre 5 diferentes marcas disponibles en el mercado*. UCE. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/24712>
22. Romero, F. P. F. (2018, 1 abril). *SciELO - Saúde Pública - Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública*. scielo. <https://www.scielosp.org/article/rsap/2018.v20n2/258-264>
23. Bermúdez, P. M., Magariño, L. D. R., & Garcia, C. M. (2022, January 5). Asociación entre enfermedad periodontal y covid-19. *Jornada Científica De COVID- 19 En Cien Fuegos*. <https://covidcien2022.sld.cu/index.php/covidcien/2022/paper/view/90/14>
24. Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., Raoult, D., Merad, M., Gachot, B., Hénon, C., Solary, E., Fontenay, M., André, F., Maeurer, M., Ippolito, G., Piacentini, M., Wang, F. S., Ginhoux, F., Marabelle, A., . . . Zitvogel, L.

- (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *OncoImmunology*, 9(1).
<https://doi.org/10.1080/2162402x.2020.01807836>
25. Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B. & Bernardini, S. (2020, 9 julio). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365-388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
26. Díaz-Pinzón, J. E. (2021). COVID-19 en Colombia: un año después de confirmar su primer caso. *Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 10–15.
<https://doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1182>
27. Haake, C. (s. f.). *Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features*. MDPI. Recuperado 13 de septiembre de 2022, de <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/9/1023>
28. Abreu, M. R. P. (2020b). *Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19*. Recuperado 10 de septiembre de 2022, de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97798>
29. Ena, J. & Wenzel, R. (2020, marzo). Un nuevo coronavirus emerge. *Revista Clínica Española*, 220(2), 115-116. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.01.001>
30. Zamora-Perez, A. L., & Baltazar-Díaz, T. A. (2021). Enfermedad periodontal y COVID-19: factores de riesgo y mecanismos compartidos. *Revista Mexicana De Periodontología*, 12(1–3), 12–17. <https://doi.org/10.35366/102954>
31. Guadalupe, M. Á. C. (2022, 27 abril). *Enfermedades crónicas degenerativas como factor de riesgo de letalidad por COVID-19 en México*. Recuperado 18 de septiembre de 2022, de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55929>
32. Huertos-Ochoa, C. C. (s. f.). *La enfermedad periodontal podría ser una comorbilidad para la COVID-19*. Recuperado 20 de septiembre de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002021000100026&script=sci_arttext&tlng=en

33. Hernández-Vigueras, S. (s. f.). *Potencial Rol de la Periodontitis en la Severidad de COVID-19. Revisión.* Recuperado 22 de septiembre de 2022, de https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000200335&script=sci_arttext&tlng=en
34. Sánchez, R. J. S. (2022, 8 julio). *Una asociación peligrosa: COVID-19 y enfermedad periodontal | Sánchez Sánchez | Correo Científico Médico.* Recuperado 22 de septiembre de 2022, de <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4401/2137>
35. Guerrero-Díaz, Y. (s. f.). Manifestaciones Orales Relacionadas con la COVID-19. Recuperado 22 de septiembre de 2022, de https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000200307&script=sci_arttext
36. Hu, B. (2022, 23 febrero). *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.* Nature. https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7?error=cookies_not_supported&code=d2314bac-e23d-4907-af86-0e4926880f65
37. Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
38. Casillas, A. P. V. (2022, March 24). *Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte.* <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104194&id2=>
39. Nazir, M. (2020, 28 mayo). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *HIDAWI.* Recuperado 22 de febrero de 2023, de <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2020/2146160/>
40. De Salud, S. (s. f.). *Informes SIVEPAB 2018.* gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sivepab-2018>

41. Forcina, L., Franceschi, C., & Musarò, A. (2022, July 1). *The hormetic and hermetic role of IL-6*. *Ageing Research Reviews*; Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101697>
42. Silberstein, M. (2020, September 11). *Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D*. *International Immunopharmacology*; Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106995>
43. Chang, Y., Bai, M., & You, Q. (2022, April 30). *Associations between Serum Interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and Disease Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *BioMed Research International*; Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2022/2755246>
44. De Grado, N. L. E. a. S. (2021). *Asociación de citoquinas con secuelas funcionales del pulmón en pacientes recuperados de COVID-19*. <http://repositorio.udec.cl/jspui/handle/11594/10568>
45. Escalera, J. (2021). *Niveles séricos de interleucina-6 en pacientes con diabetes tipo 2 y su correlación con el perfil lipídico*. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_dp/article/view/22769
46. Batool, H., Nadeem, A., Kashif, M., Shahzad, F., Tahir, R., & Afzal, N. (2018, February 18). *Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis*. *BioMed Research International*; Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2018/8531961>
47. Quiñones-Laveriano, D. M., Soto, A., Quilca-Barrera, L. (2021). Frequency of coinfection by respiratory pathogens and its impact on the prognosis of patients with

- COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(3), 617-629.
<https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i3.3520>
48. Sosa-Medellin, M. L. (2021, 11 agosto). *COVID-19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral?* <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100959>
49. F, I. A. C., N, M. C., A, P. A., & B, Ú. Z. (2022). Trastornos del gusto: actualización y aproximación clínica. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 82(2), 270-278. <https://doi.org/10.4067/s0718-48162022000200270>
50. Luisa, O. U. M. (2022). *Saturación de oxígeno y estrés en gestantes durante la pandemia COVID-19 en el Centro de Salud Pacanguilla, La Libertad, 2022.*
<https://hdl.handle.net/20.500.12759/9380>
51. Moya, V. S. R. (2018, 13 diciembre). *Síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños.* Rodríguez Moya | Medisur.
<https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3601>
52. Henry-Knight, R. H. (2020, 17 febrero). *¿Es la aplicación de la semiología médica una vía de prevención del error médico?* Henry-Knight | Revista Información Científica.
<https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2677/4229>
53. Haghgoo, J. M., Torkzaban, P., Farhadian, M., & Moosavi, S. A. (2023). Association between the severity of periodontitis, COVID-19, C-reactive protein and interleukin-6 levels in hospitalized patients: a case–control study. *BMC Oral Health*.
54. Mootha, A. (2023b). Is there a similarity in serum cytokine profile between patients with periodontitis or 2019–Novel coronavirus Infection?—A scoping review. *Biology*, 12(4), 550. <https://doi.org/10.3390/biology12040550>

55. Campisi, G., Bizzoca, M. E., & Lo Muzio, L. (2021). COVID-19 and Periodontitis: Reflecting on a possible association. *Head & Face Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>
56. Sukumar, K., & Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *Journal of International Medical Research*, 49(3), 030006052110026. <https://doi.org/10.1177/03000605211002695>
57. Bemquerer, L. M., Oliveira, S. R., De Arruda, J. A. A., Costa, F. P. D., Miguita, L., Bemquerer, A. L. M., De Sena, A. C. V. P., De Souza, A. F., Mendes, D. F., Schneider, A. H., De Campos Soriani Azevedo, M., Travassos, D. V., Garlet, G., De Queiróz Cunha, F., Aguiar, R. S., De Souza, R. P., Gomez, R. S., Spahr, A., Obregon-Miano, F., . . . Silva, T. A. (2023). Clinical, immunological, and microbiological analysis of the association between periodontitis and COVID-19: a case–control study. *Odontology*. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00811-2>
58. Galván-Román, J. M., Rodríguez-García, S. C., Roy-Vallejo, E., Jiménez, A. M., Sánchez-Alonso, S., Fernández-Díaz, C., Alcaraz-Serna, A., Mateu-Albero, T., Rodríguez-Cortés, P., Sánchez-Cerrillo, I., Esparcia, L., Martínez-Fleta, P., López-Sanz, C., Gabrie, L., Del Campo Guerola, L., Suárez-Fernández, C., Ancochea, J., Canabal, A., Albert, P., González-Álvaro, I. (2021). IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 72-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018>
59. An, Z., Jibao, Q., Bo, W., Li, H., Jiang, L., Li, X., & Jiang, J. (2022). Prognostic value of serum interleukin-6, NF-KB plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy. *Disease Markers*, 2022, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2022/4428484>

60. Machado, V., Lopes, J., Patrão, M., Alves, R., Chambrone, L., & Alcoforado, G. (2020). Periodontitis impact in interleukin-6 serum levels in solid organ transplanted patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*, *10*(4), 184. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040184>