

Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema

Rodolfo Gutiérrez Flores ^{1,2,a}, Gabriela Zambrano Rodríguez ^{2,a}

¹ Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología, Mérida, Venezuela.

² Universidad Central de Venezuela, Facultad de Odontología, Caracas, Venezuela.

^a Cirujano Dentista.

Correspondencia:

Rodolfo Gutiérrez-Flores: odgutierrezrodolfo@gmail.com
Avenida Sucre. Los dos caminos. Residencias el Parque.
Caracas - Venezuela.
ORCID: 0000-0002-1086-6989

Coautora:

Gabriela Zambrano Rodríguez: doopleregab@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9462-0929

Editor:

Juan Carlos Cuevas-González
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: sin financiamiento.

Recibido: 30/07/20

Aceptado: 06/09/20

Publicado: 16/11/20

Oral implications by COVID-19. Topic review

Resumen

Se han reportado manifestaciones clínicas que han contribuido a entender el comportamiento de SARS-CoV-2; el área médico dermatológica ha expuesto estudios sobre la expresión del COVID-19 en piel, por ejemplo. Sin embargo, a nivel bucal es escasa la información. El objetivo de esta revisión actualizada de la literatura es analizar las implicaciones del COVID-19 en cavidad bucal a través de un estudio retrospectivo de corte transversal llevado a cabo mediante una exploración electrónica para la selección de información científica detallada en PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS, basada en revisiones de literatura, reportes de casos clínicos y cartas al editor relacionadas con SARS-CoV-2 / COVID-19 y su expresión en mucosa bucal, en idioma inglés y español, del presente año 2020. Los tejidos de la cavidad bucal representan una estructura inicial susceptible a la infección viral y los fluidos bucales como vehículos de transmisión.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Cavidad bucal (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Clinical manifestations that contributed to understanding the behavior of SARS-CoV-2 have been reported; the dermatological medical area has presented studies on the expression of COVID-19 in skin, for example, but in oral level there is limited information. The aim of this updated review of the literature is to analyze the implications of COVID-19 in the oral cavity through a retrospective cross-sectional study carried out through an electronic scan for the selection of detailed scientific information in PubMed through the NCBI, Virtual Health Library, and the Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library and LILACS databases, based on literature reviews, clinical case reports and letters to the editor related to SARS-CoV-2 / COVID-19 and its expression in oral mucosa, in the English and Spanish languages, of the present year 2020. The tissues of the oral cavity represent an initial structure susceptible to viral infection and oral fluids as transmission vehicles.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Oral cavity (source: MeSH NLM).

Introducción

El surgimiento de una nueva pandemia originada por el SARS-CoV-2 ha traído como consecuencia conflictos de tipo salud, económicos y sociales a nivel mundial, que mantiene en expectativa a la población día tras día. Se trata de una infección que produce un síndrome respiratorio agudo severo, caracterizado en líneas generales por fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales asociados a un aumento externo de las citocinas inflamatorias, como otras manifestaciones sistémicas, denominada por la comunidad científica COVID-19 ^{1,2}.

Esta cepa de virus presenta una amplia gama de expresiones clínicas, y el diagnóstico de las mismas se basa principalmente en hallazgos casuales o sospechas. Se ha reportado, por numerosos autores, manifestaciones clínicas, entre signos y síntomas, que han contribuido a entender el comportamiento de este virus; el área médico dermatológica ha expuesto estudios sobre la expresión del COVID-19 en piel, por ejemplo ^{3,4}. Sin embargo, a nivel bucal es escasa la literatura; tal vez se deba a la disminución a nivel mundial de la práctica odontológica, sólo para estrictas emergencias, o por miedo al contagio por parte de los pacientes, razón que los motiva a posponer la consulta ⁵.

Ante la situación global que se vive por la enfermedad generada por coronavirus SARS-CoV-2, es fundamental conocer el papel de los tejidos bucales como estructura inicial susceptible a la invasión viral por expresión de ECA2 quien es receptor de anclaje del virus, y fluidos bucales como vehículos de transmisión viral que, además, podrían ser potenciales herramientas de diagnóstico. En este contexto, la Odontología resulta ser una rama de la medicina indispensable durante el desarrollo de esta pandemia; por lo que el odontólogo debe estar informado y preparado para el diagnóstico temprano por medio de las posibles manifestaciones clínicas que expresa el COVID-19, por lo que el objetivo de esta revisión actualizada de la literatura es presentar las posibles implicaciones del COVID-19 en cavidad bucal.

Método

Estudio retrospectivo de corte transversal llevado a cabo mediante una exploración electrónica para la selección de información científica detallada en PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Cochrane Library y LILACS. La selección de información se basó en revisiones de literatura, reportes de casos clínicos y cartas al editor relacionadas con SARS-CoV-2/COVID-19 y su expresión en mucosa bucal, en idioma inglés y español, del presente año 2020, tomando en consideración la limitada literatura científica existente sobre este tópico.

Tejidos bucales

Las investigaciones reportadas sobre el SARS-CoV-2 establecen que, la proteína S de este virus que media el proceso de anclaje con el receptor de entrada y la fusión de la membrana viral con la membrana celular

del hospedero, requiere como receptor de anclaje a la enzima convertidora de Angiotensina ECA2 ⁶. La expresión de ECA2 en la cavidad bucal ha sido descrita particularmente en las células neuroepiteliales presentes en la lengua, considerándose con riesgo potencialmente alto para la susceptibilidad infecciosa del virus. Esta alteración provocada por el SARS-CoV-2 podría explicar la pérdida de la modulación de la percepción del gusto que puede durar días, semanas e incluso meses y su mejora dependerá de la resolución de los síntomas clínicos generales propios de COVID-19; se ha evidenciado que este coronavirus tiene afinidad con los receptores del ácido siálico, el cual es un componente fundamental de la mucina salival que protege las glucoproteínas que transmiten moléculas gustativas dentro de los poros gustativos durante el proceso de la digestión. De esta manera, el SARS-CoV-2 podría ocupar los sitios de unión del ácido siálico en las papilas gustativas, provocando alteraciones en la percepción del gusto. Además, alteraciones en el órgano del olfato podría generar modificación del gusto por su estrecha relación ⁶⁻⁹.

Como se ha mencionado anteriormente, el tejido de la cavidad bucal es directamente infectado debido a la expresión del receptor ECA2, aunque no se han indicado signos claros o síntomas definitivos como consecuencia de infección por SARS-CoV-2 ⁶. Algunos estudios reportan síntomas de sequedad de boca, hipogeusia, disgeusia y ageusia, incluso antes de los síntomas respiratorios ^{6,10-12}. Una investigación llevada a cabo en Milán, Italia, encontró que de 59 pacientes con SARS-CoV-2, el 34% tenía ageusia; de igual forma, en Corea del Sur, por medio de entrevistas telefónicas, 3191 pacientes reportaron que el 15,3% (367) manifestaba ageusia, presentándose con mayor frecuencia en mujeres y personas jóvenes ⁹. La manifestación bucal de múltiples lesiones ulcerativas de color naranja y amarillentas puntiformes con halo eritematoso y distribución simétrica en el paladar duro fueron observadas en paciente masculino de 56 años quien no padecía de enfermedades sistémicas; lesiones ampollares en labio se hallaron en una mujer de 65 años de edad que dentro de su historial médico manifestaba hipertensión arterial controlada y obesidad; gingivitis descamativa, úlceras y ampollas compatibles con estomatitis herpética recurrente en la mucosa palatina, así como sensación de quemazón y dolor de la orofaringe reportadas en paciente masculino de 58 años de edad quien padecía de diabetes e hipertensión arterial ¹³; lesión ulcerativa de patrón irregular al dorso de la lengua en paciente femenino de 45 años de edad positiva al test rápido sin sintomatología y medicación previa ³, y presencia de petequias milimétricas sin eritema en paladar duro y blando en 6 pacientes de una muestra de 21 personas; todos los pacientes fueron positivos para COVID-19; lo que sugiere estar relacionadas con la manifestación clínica de esta cepa de virus ^{3,13,14}. Sin embargo, es importante establecer el diagnóstico diferencial de estas lesiones con reacción adversa o evento adverso medicamentoso y con manifestaciones clínicas de otras enfermedades infecciosas de tipo viral. Autores refieren que

podrían realizarse biopsias a estas lesiones, pero deben estar acompañadas con el resultado del test serológico de la enfermedad para la confirmación de esta ¹³.

Saliva y glándulas salivares

Los virus respiratorios pueden ser transmitidos directa o indirectamente a través de la saliva. Ésta procede de las glándulas salivales conformadas por células acinares y serosas que se encargan de producir los componentes de la saliva; además, células B plasmáticas productoras de IgA, que posteriormente es secretada junto a la saliva, uniéndose a la capa de moco que recubre el epitelio de la cavidad bucal, funcionando como barrera frente a microorganismos patógenos, lo que le confiere función de protección ¹⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha afirmado que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de las gotitas de Flügge o secreción nasal, pues es considerada un vehículo de transmisión de partículas virales a través del intercambio de gotas líquidas desde el tracto respiratorio a la cavidad bucal, o SARS-CoV-2 presente en la sangre que puede acceder a la cavidad bucal a través del líquido crevicular o por infección de las glándulas salivales, liberando el virus a la saliva a través del epitelio de los ductos ^{7,16,17}; de manera que, la saliva desempeña un papel determinante en el diagnóstico precoz y en la transmisión por contacto cercano. La existencia de pacientes asintomáticos para COVID-19 está incrementando paulatinamente con el paso de los días y podría deberse a las células de las glándulas salivares por su alta expresión de ECA2 en infecciones respiratorias aguda grave ¹⁸.

Como se ha descrito previamente, la saliva tiene un valor potencial en el diagnóstico y su éxito dependerá del lugar de la toma de muestra. Se ha sugerido que la saliva bucofaríngea, cavidad bucal o glándulas salivares, pueden indicar una tendencia diagnóstica de disminución o aumento del virus. Las pruebas serológicas fundamentalmente detectan tres tipos de inmunoglobulinas: IgA, IgM e IgG, unas más sensibles que otras y fáciles de detectar; pueden clasificarse en pruebas rápidas sin necesidad de laboratorio o pruebas que requieren laboratorio y personal entrenado. La sensibilidad y fiabilidad de los test rápidos es baja por lo que debido al alto número de falsos negativos y positivos no son muy recomendables, además no suelen especificar el título y tipo de anticuerpo, por el contrario, con la prueba ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), se obtiene resultados de mayor fiabilidad y sensibilidad determinando el título, tipo y subtipos de inmunoglobulinas que se han generado frente al virus ^{19,20}. De manera que, en la aplicación clínica se requiere de una herramienta de recolección biológica lo suficientemente sencilla y manejable pero que a su vez sea bastante sensible a la detección de partículas a pesar de las bajas cargas virales que puedan presentarse ¹⁸. La saliva bucofaríngea tiene la tasa positiva más alta, lo que puede significar el diagnóstico precoz de COVID-19 mientras que, la saliva tomada directamente de los conductos de las glándulas salivales es asociada con COVID-19 grave y posiblemente podría ser una prueba predictiva y no invasiva ^{21,22}. Por lo tanto, la

utilización de saliva para extraer ARN viral es una fuente sólida para la detección de SARS-CoV-2 en contraste con los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos ²³.

De manera que, el uso de mascarillas para evitar que las gotas de saliva infectadas por el virus se proyecten al aire y mantener una distancia apropiada entre persona a persona, sugiere la reducción de contagio ante la pandemia de COVID-19 en cierto grado. Lo mismo aplica para los fumadores, pues el proceso de expulsión de humo lleva consigo la expulsión de pequeñas gotas, por lo que se recomienda no fumar en sitios de acceso público o eliminar el acto tabáquico ²².

Sacos periodontales

La biología periodontal es altamente compleja, con características macro y microscópicas propias, las cuales pueden ser alteradas por el inicio y desarrollo de patologías periodontales. La enfermedad periodontal produce la pérdida de inserción clínica que origina el desplazamiento patológico de la adherencia epitelial o epitelio de unión hacia apical de la raíz dentaria alterando la inserción supracrestal de los tejidos y, en consecuencia, creando un espacio propicio para la colonización de microorganismos patógenos, denominado saco periodontal, posibles reservorios para el COVID-19 ⁷.

Existen publicaciones que reportan la presencia de cepas virales en el microbioma periodontal entre los que figuran herpes simple, Epstein-Barr y citomegalovirus en diferentes formas de enfermedad periodontal como periodontitis. La infección de los tejidos periodontales podría deberse a la migración de las células virales o células inmunes infectadas a través del torrente sanguíneo en el infiltrado inflamatorio ^{5,7}; lo que sugiere que los sacos periodontales podrían ser entornos compatibles para la infección viral y supervivencia del SARS-CoV-2. De igual forma, células inmunes contagiadas con el virus podrían desplazarse al tejido conectivo y migrar al área subgingival. El fluido crevicular, derivado del epitelio surcular contiene biomarcadores, células inmunes y epiteliales; si este fluido pudiera servir como reservorio del SARS-CoV-2, sería transportado a través de células periodontales infectadas o por los capilares terminales complejos al tejido periodontal, de esta manera, alcanzaría la cavidad bucal por el extremo libre del saco periodontal y mezclarse con la saliva ^{7,24,25}.

Como respuesta a la presencia de microorganismos (bacterias o virus) y otros antígenos, se secretan citocinas reguladoras que estimulan el crecimiento y diferenciación de los linfocitos, además de activar células efectoras para la eliminación de los mismos del surco periodontal a través de la mediación de la respuesta inflamatoria aguda. Estudios sugieren que las citocinas segregadas por el proceso inflamatorio en pacientes que padecen enfermedad periodontal presentan un desnivel, favoreciendo la producción de las citocinas proinflamatorias, siendo más abundantes IL-1 β , IL-6, TNF α e IL-17; esta última contribuye al proceso de cronicidad inflamatoria en lesiones periodontales severas actuando directamente en la destrucción de los tejidos mediante la activación de

células residentes del periodonto tales como fibroblastos y osteoclastos²⁶. Existen publicaciones que exponen la asociación de pacientes con diagnóstico de periodontitis estadio II y IV con ausencia de tratamiento, y con enfermedad periodontal necrotizante en casos severos de COVID-19, probablemente, debido a un estado inflamatorio persistente que podría actuar como desencadenante en la cascada de la coagulación y asociarse con el incremento de niveles de productos de degradación de fibrinógeno²⁷⁻²⁹.

Las comorbilidades de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, diabetes y síndrome metabólico (todas estas relacionadas bidireccionalmente con las enfermedades periodontales), exponen significativamente mayor gravedad y letalidad a quienes desarrollan COVID-19, esto tal vez se deba a una tormenta de citocinas representada por una sobrecarga de proteínas inflamatorias que acaban colapsando al sistema inmune³⁰.

Un estudio llevado a cabo con una muestra de 27 pacientes reportó la existencia de una relación entre las enfermedades periodontales y respiratorias agudas o crónicas descompensadas debido a que ambas enfermedades tienen factores de riesgo comunes³¹. Se infiere que los microorganismos de la cavidad bucal, sus mecanismos de patogenicidad y su capacidad de migrar a otros tejidos diferentes al tejido periodontal son las vías a través de las cuales se conectan ambas patologías; lo que demuestra la posibilidad de que la relación sea de doble vía, en la cual el paciente con patología periodontal tiene mayor predisposición a presentar enfermedad pulmonar o exacerbaciones y complicaciones, y viceversa³².

Conclusiones

Dentro de este contexto, son diversas las manifestaciones clínicas que se pueden asociar al COVID-19, y su recuperación se relacionan con la mejora de los síntomas generales ocasionados por el virus. La utilización de saliva para extraer ARN viral es una fuente sólida para la detección de SARS-CoV-2. Los pacientes con enfermedad periodontal podrían estar asociados a patologías pulmonares, exacerbaciones o complicaciones de las mismas; por lo tanto, conocer la importancia de los tejidos y fluidos de la cavidad bucal como estructuras iniciales susceptibles a la infección viral y como vehículos de transmisión resulta necesario, de tal manera que, es de vital importancia que los profesionales de salud de la Odontología reconozcan estas implicaciones para un posible diagnóstico temprano y establecer un tratamiento oportuno.

Referencias bibliográficas

- Bermúdez C, Gaitán C, Aguilera L. Patient management in dental care and staff biosecurity during the SARS-CoV-2 coronavirus outbreak (COVID-19). *Rev ADM*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 77(2):88-95. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93101>
- Ramírez M. Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y su repercusión en la consulta odontológica: Una revisión. *Odontol. Sanmarquina*. 2020;23(2):139-146.
- Chaux A, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom. *J of Oral Med and Oral Surg*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 26: 18. Disponible en: <https://doi.org/10.1051/mcb/2020011>
- Galván C, Catalá A, Carretero G, Rodríguez P, Fernández D, Rodríguez. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Brit J of Dermat*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 183:71-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Cornejo M, Espinoza I. COVID-19 y manifestaciones orales. *Int J Odontostomat*. 2020;14(4):538-539.
- Pino L, Triana I, Pérez C, Piotrostanalzki A, Ruiz A, López G. et al. Electronic Nicotine delivery systems (ECs) and Covid-19: the perfect storm for young consumers. *Clin and Transl Oncol*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12094-020-0231-x>
- Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypot*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 143. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504927/>
- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 579(7798): 270-273. Disponible en : <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2017-7>
- Aquino C. La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID-19. *Rev Cubana Estomatol*. 2020;57(3):e3369.
- Baghizadeh M. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncology*. [Internet] 2020; 105: 104741 [Citado el 25 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186204/>
- Vinayachandran D, Balasubramanian S. Is gustatory impairment the first report of an oral manifestation in COVID-19? *Oral Diseases*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; Disponible en: <https://www.doi.org/10.1111/odi.13371>
- Vaira L, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. [Internet] 2020 [Citado el 25 de Julio de 2020]; 130(7): 1787. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237238/>
- Carreras, Amaro J, López A, Jané E, Somacarrera M. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Diseases*. [Internet] 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 00:1-3. Disponible en : <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Jiménez J, Ortega D, De Perosanz D, Burgos P, Vañó S, Fernández M. et al. Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatology*. [Internet] 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2768252>
- Humphreys I. Inmunidad de las glándulas salivales, Bloque de órganos y tejidos. *British Society for Immunology*.

- [Internet]. 2019. [Citado el 29 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/index.php>
16. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J of Oral Science*. [Internet] 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 12(1):8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
 17. Villarroel M. SARS-COV-2 en la práctica odontológica. *Act Odont Venez. Edición Especial*. [Internet] 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/especial/art-6/>
 18. Xu J Li Y, Gan F Du F, Yao Y. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J Dent Res* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177%2F0022034520918518>
 19. Arroyo S. Pruebas de laboratorio COVID-19 y su implicación en el tratamiento dental. *Odontol. Sanmarquina*. 2020;23(3):321-326.
 20. Suaste Olmos F, Cuevas Gonzalez MV, García Calderón AG, Cuevas Gonzalez JC. Conociendo el COVID-19 y la labor odontológica ante la pandemia. *Odontol. Sanmarquina*. 2020;23(2):101-103.
 21. Ruoshi X, Bomiao C, Xiaobo D, Ping Z, Xuedong Z, Quan Y. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *International Journal of Oral Science*. [Internet] 2020 [Citado el 26 de julio de 2020]; 12(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0080-3>
 22. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J of Surg London, England* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 76:71-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
 23. Portocarrero J, Álvarez H. Odontología en el contexto COVID-19: Una vista actual. *J Oral Res*. 2020;2(1):23-30.
 24. Aggarwal T, Lamba A, Faraz F, Tandon S. Viruses: bystanders of periodontal disease. *Microbial Pathogenesis*. 2017;102:54-8.
 25. Subbarao K, Nattuthurai G, Sundararajan S, Sujith I, Joseph J, Syedshah Y. Gingival crevicular fluid: an overview. *J of Pharm and Bioallied Science* [Internet]. 2019 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 11(6): 135-139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198325/>
 26. Solís D, Pérez I, García A. Mecanismos Inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odontol Mex*. 2019;3(3):159-172.
 27. Zerón A. Coronavirus has gone viral. *Rev ADM*. 2020;77(2):58 -61.
 28. Mija L. COVID-19 and its significance in dental care: review and update of the literature. *Odontol Sanmarquina*. 2020;23(3):1-10.
 29. Vieira A. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Diseases* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 00:1-1. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13463>
 30. Patel J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Diseases* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 00:1-2. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13462>
 31. Borrell B, Navarro V, Hernandez A, Fuster B, León B. Relationship between periodontal disease and respiratory conditions in patients admitted to the Internal Medicine ward. *Medisur*. 2017;15(6):833-838.
 32. Bolaños A, Jaramillo J, Jiménez A, Moreno F, Moreno S. Relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Revisión de la literatura. *Universitas Med* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de Julio de 2020]; 61(3). Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-3.epep>

