



**CONSEJO
DENTISTAS**
ORGANIZACIÓN COLEGIAL
DE DENTISTAS
DE ESPAÑA

LA CONEXIÓN BOCA-COVID-19: UNA ACTUALIZACIÓN

**DOCUMENTO
TÉCNICO
INFORMATIVO**

COVID-19



COVID-19

FEBRERO 2021

CONSEJO GENERAL DE DENTISTAS
WWW.CONSEJODENTISTAS.ES



ÍNDICE

Introducción y objetivo	3
Conexión boca-COVID como origen de complicaciones sistémicas	4
Conexión boca-COVID como origen directo	9
Manifestaciones orales de la COVID-19	17
La boca: test y vacunas	20



Introducción

Se sabe que el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia COVID-19, puede ingresar en nuestro organismo a través de las mucosas oral, nasal u ocular. El contagio es posible mediante contacto directo (mano contaminada que llevamos a la mucosa de la boca, nariz u ojos) o por vía respiratoria (gotitas o aerosoles que ingresan directamente desde una persona infectada).

Está ampliamente documentada la relación entre la presencia de patologías previas y la evolución pronóstica de la COVID-19, en caso de contraerse. Una pobre salud oral incrementa el riesgo de enfermedades sistémicas, pudiendo originar complicaciones cardíacas, pulmonares, problemas en el embarazo o empeorar una diabetes, todas ellas asociadas con un peor pronóstico y evolución de la COVID-19.

A esta conexión boca-COVID que podemos denominar “indirecta” se han venido a sumar en estos últimos meses, varios estudios que apuntan a una posible asociación directa.

En este Documento técnico informativo se aportan los datos más actualizados de ambos mecanismos asociativos, el indirecto y el directo. Una vez más, y como viene siendo habitual en este tipo de documentos técnicos elaborados por el Consejo General, subrayar la provisionalidad y prudencia requerida en la interpretación de los datos, dado el carácter evolutivo del conocimiento que se tiene sobre la COVID-19 y la ingente información que periódicamente se va generando en el ámbito de la investigación internacional.

Objetivo del documento

Analizar la evidencia científica disponible en este Consejo General sobre la conexión boca-COVID-19.



CONEXIÓN BOCA-COVID CÓMO ORIGEN DE COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Hipótesis: una boca enferma presenta mayor riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas.

Análisis indirecto: la presencia de patologías sistémicas previas va asociada a un riesgo muy superior de evolución desfavorable en caso de presentar COVID-19.

Desarrollo

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se detectó por primera vez a finales de 2019 y se ha convertido rápidamente en una pandemia mundial. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar síntomas severos de COVID-19¹. Por lo tanto, las personas mayores de 65 años y las que viven institucionalizadas son especialmente vulnerables a la morbilidad y la mortalidad debido a la infección por el SARS-CoV-2. Asimismo, las personas con enfermedad pulmonar crónica, asma moderada a grave, obesidad grave, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática también tienen un alto riesgo de presentar síntomas graves de COVID-19. Un estudio enumera a la hipertensión, la obesidad y la diabetes como las tres principales afecciones subyacentes, con los resultados más desfavorables en los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización². Si bien la COVID-19 puede afectar múltiples órganos, incluidos riñones e hígado, la principal causa de mortalidad se debe a la capacidad del SARS-CoV-2 de infectar el tracto respiratorio, provocando una neumonía grave³. Una característica de la COVID-19 es su capacidad para desencadenar una reacción inmune excesiva en el huésped, denominada "tormenta de citoquinas", que causa un daño tisular extenso, particularmente en el tejido conectivo de los pulmones⁴. La patología pulmonar de los pacientes que mueren por neumonía COVID-19 incluye edema, hiperplasia reactiva focal de neumocitos con infiltración celular inflamatoria y células gigantes multinucleadas⁵.

En los últimos años, ha quedado claro que la salud bucal tiene un gran impacto en la salud general. Varios estudios sugieren que las citoquinas o productos microbianos liberados sistémicamente en respuesta a una infección oral, provocan inflamación en órganos distantes, lo que favorece el desarrollo de enfermedades sistémicas como la enfermedad de Alzheimer,

¹ Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-1062.

² Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323:2052-2059.

³ Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microb Infect*. 2020; 22:69-71

⁴ Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020; 130:2202-2205.

⁵ Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15:700-704



diabetes, cardiopatía aterosclerótica y enfermedad cerebrovascular entre otras ^{6,7,8,9}. La investigación también ha demostrado que una mala salud bucal puede empeorar las complicaciones de enfermedades sistémicas como la diabetes, la enfermedad renal crónica y la enfermedad hepática¹⁰.

Además, la cavidad bucal es un importante reservorio de patógenos respiratorios, como la *Chlamydia pneumoniae*; y los pacientes con enfermedad periodontal tienen más probabilidades de desarrollar neumonía adquirida hospitalaria como complicación¹¹. Varios mecanismos han sido explorados para explicar la capacidad de los patógenos orales para exacerbar la infección pulmonar, incluida la aspiración de patógenos orales al tracto respiratorio inferior, especialmente en personas de alto riesgo; modificación de las superficies mucosas a lo largo del tracto respiratorio por enzimas salivales, lo que facilita la colonización por patógenos; y secreción de citoquinas proinflamatorias durante la periodontitis, que pueden promover la adhesión al epitelio pulmonar y la colonización pulmonar por patógenos respiratorios¹². Por lo tanto, mejorar la higiene bucal puede reducir la colonización orofaríngea y el riesgo de complicaciones respiratorias¹³.

También se ha demostrado que la mejora de la higiene bucal y el cuidado profesional frecuente de la salud bucal reducen la progresión o la aparición de enfermedades respiratorias, especialmente en la población anciana y en las unidades de cuidados intensivos¹⁴. Esta población también tiene un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves relacionadas con COVID-19 ¹⁵.

⁶ Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019; 42:27-35.

⁷ Wu Z., Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomenigeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014; 126:8-13.

⁸ Jepsen S., Stadlinger B., Terheyden H., Sanz M. Science transfer: oral health and general health – the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2015; 42:1071-1073.

⁹ Khumaedi A.I., Purnamasari D., Wijaya I.P., Soero Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13:1675-1678.

¹⁰ Han P., Sun D., Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomed Rep.* 2016; 5:267-276.

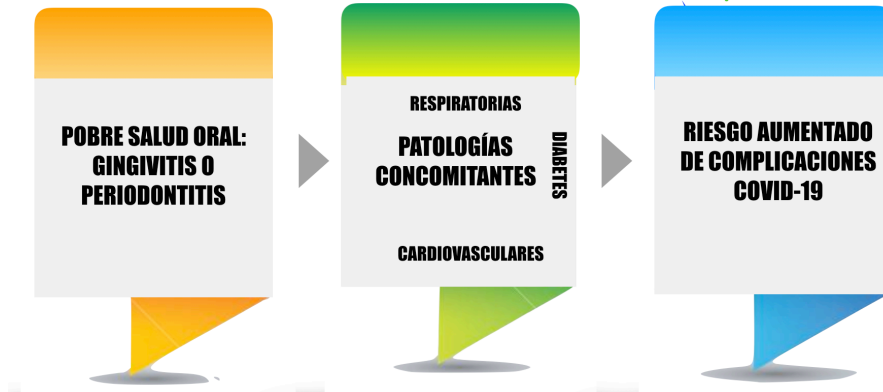
¹¹ Almeida-da-Silva C.L.C., Alpagot T., Zhu Y., Lee S.S., Roberts B.P., Hung S.C. *Chlamydia pneumoniae* is present in the dental plaque of periodontitis patients and stimulates an inflammatory response in gingival epithelial cells. *Microb Cell.* 2019; 6:197-208.

¹² Varanat M., Haase E.M., Kay J.G., Scannapieco F.A. Activation of the TREM-1 pathway in human monocytes by periodontal pathogens and oral commensal bacteria. *Molecular oral microbiology.* 2017; 32:275-287.

¹³ Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J.* 2020;43(4):325-327. doi:10.1016/j.bj.2020.05.016

¹⁴ Azarpazhooh A., Leake J.L. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol.* 2006; 77: 1465-1482.

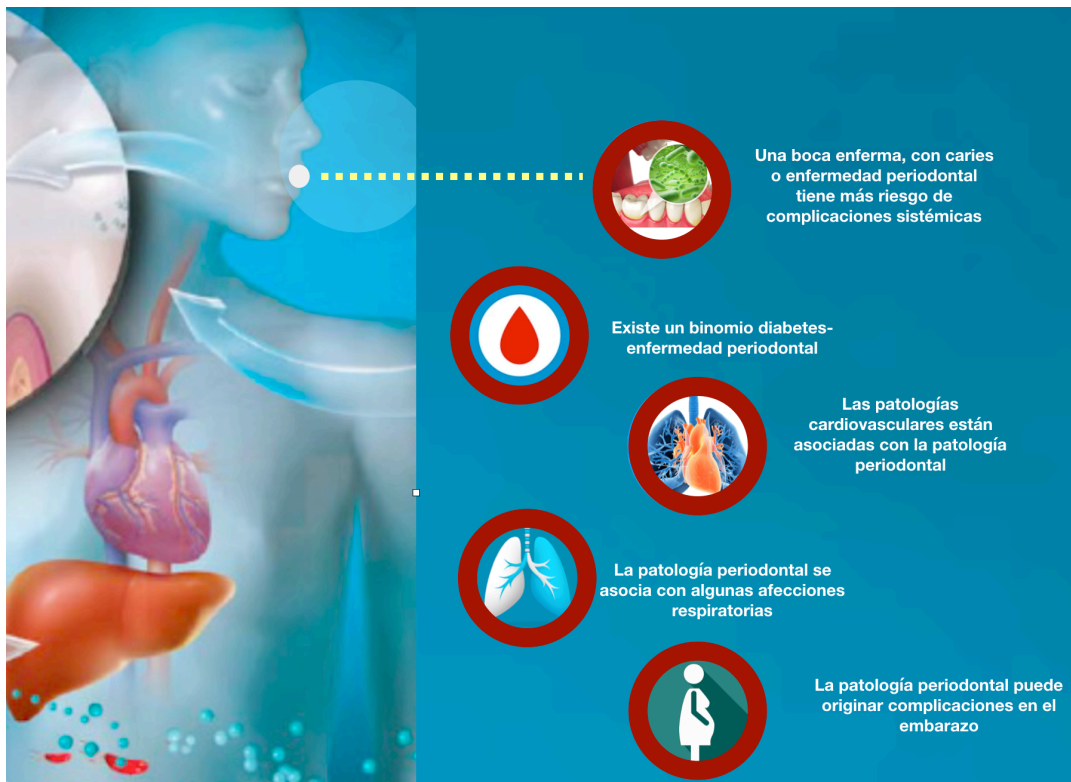
¹⁵ Boccardi V., Ruggiero C., Mecocci P. COVID-19: a geriatric emergency. *Geriatrics.* 2020; 5:24.



Esquema: Los mecanismos a través de los cuales una mala salud bucal puede exacerbar los síntomas de la COVID-19. (Tomado de Botros N et al. Biomed J. 2020; 43:325-327).

LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Como se ha comentado, es muy abundante la evidencia científica que demuestra la asociación entre una pobre salud oral y el riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas. Sin pretender ser exhaustivos (al no ser el objetivo central de este documento técnico) a continuación se citan algunos estudios (revisiones sistemáticas, metaanálisis y documentos de consenso) sobre algunas de ellas. En el presente Documento técnico se analizan las asociaciones entre la enfermedad periodontal con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, patologías respiratorias y complicaciones potenciales del embarazo.





Enfermedad periodontal y diabetes



Diabetes Research and Clinical Practice

Volume 165, July 2020, 108244



Review

The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review

Anh Thi Mai Nguyen, Rahena Akhter, Siddharth Garde, Claire Scott, Stephen M. Twigg, Stephen Colagiuri, Shilpi Ajwani, Joerg Eberhard, The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review, Diabetes Research and Clinical Practice, 2020; 165 (july) <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108244>

Principales resultados:

- Complicaciones cardiovasculares: 2-17 veces más (OR= [2-17])
- Nefropatía :2-8.5 veces más (OR= [2-8.5])
- Mortalidad: 2.5-8.5 veces más (OR= [2.5-8.5])

Enfermedad periodontal y cardiovasculares

Received: 6 June 2019 | Revised: 13 August 2019 | Accepted: 22 August 2019

DOI: 10.1111/jcpe.13189

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Clinical
Periodontology

WILEY

Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report

Sanz M et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020 Mar;47(3):268-288. doi: 10.1111/jcpe.13189. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32011025; PMCID: PMC7027895.

Principales resultados:

- Infarto miocardio: OR =2
- Patología arterial periférica: OR=2.5



Enfermedad periodontal y patología respiratoria



ORIGINAL ARTICLE

Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis

Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2020 Mar;26(2):439-446. doi: 10.1111/odi.13228. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31715080.

Principales resultados:

- Asma: OR = 3.5
- EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica): OR=1.8
- Neumonía: OR= 3.2

Enfermedad periodontal y embarazo

JDR Clinical & Translational Research

January 2018

REVIEWS

Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews

Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, et al. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res.* 2018;3(1):10-27. doi:10.1177/2380084417731097

Principales resultados:

- Parto pretérmino: OR =1.7
- Preeclampsia: OR=2.2

CONEXIÓN BOCA-COVID CÓMO ORIGEN DIRECTO

Hipótesis: existe asociación directa entre algunos biomarcadores inflamatorios periodontales y la evolución de la COVID-19.

Análisis indirecto: la presencia de determinadas patologías orales tiene relación de manera directa con algunos aspectos de la COVID-19.

Desarrollo

En estos últimos meses, además de considerar a la boca como factor potencial de riesgo en la COVID-19, al estar avalada la conexión entre patología oral y desencadenamiento y/o agravamiento de procesos sistémicos, también está generándose literatura científica que analiza el potencial riesgo directo de una boca enferma en su relación a la COVID. Como veremos en este apartado, son varios los estudios ya disponibles que explican esta posible asociación.

Es importante conocer los principales mecanismos de defensa existentes en la cavidad oral¹⁶.

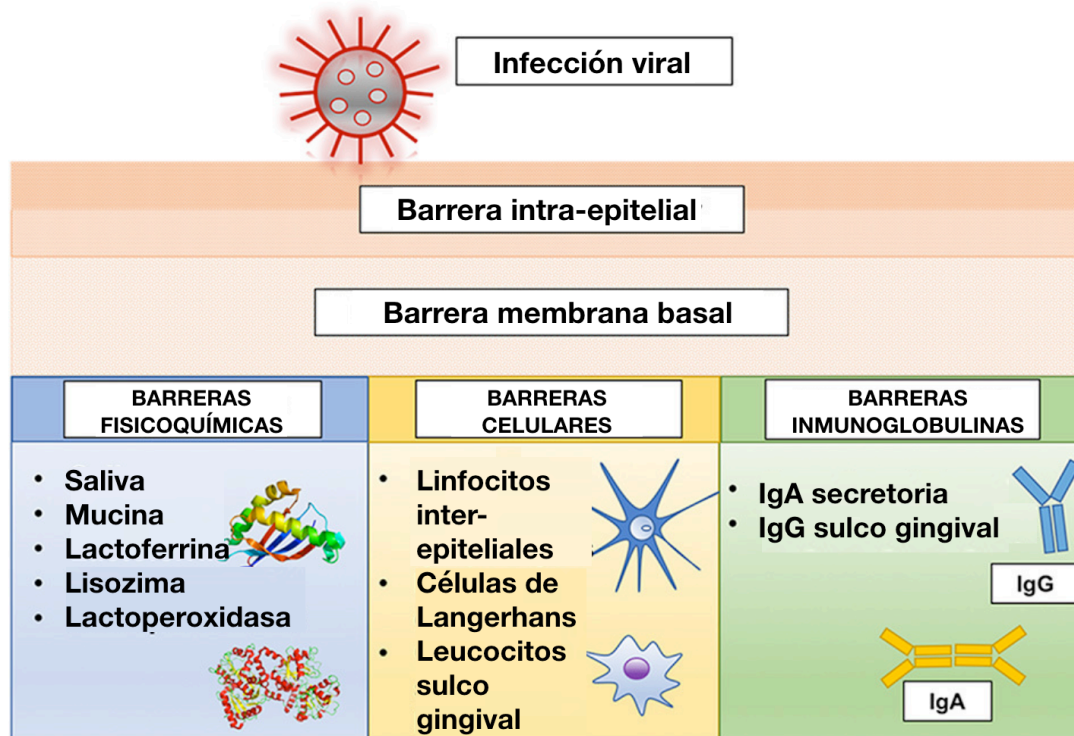


Figura: Principales mecanismos de defensa en la cavidad oral. Tomado de La Rosa Giusy RM et al (cita 16).

¹⁶ La Rosa Giusy RM, Libra M., De Pasquale R., Ferlito S., Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Medicine*, 2021; 7: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.571214>



El desarrollo y la gravedad de las complicaciones después de una infección por COVID-19 dependen de numerosos factores virales y del huésped que afectarán a la respuesta inmunitaria del paciente. Mientras que el 80% de los pacientes con infecciones por COVID-19 tienen síntomas leves, en torno al 20% progresa hacia una forma grave de infección, asociada con niveles más altos de marcadores inflamatorios (interleucina 2, 6, 10)^{17,18}. También exhiben un notable mayor recuento de neutrófilos y menor recuento de linfocitos comparativamente a los pacientes leves¹⁹. Las bacterias periodontógenas están implicadas en la inflamación sistémica, la bacteriemia y la neumonía. Las bacterias presentes en el metagenoma de pacientes gravemente infectados con COVID-19 incluyen lecturas altas de *Prevotella*, *Staphylococcus* y *Fusobacterium*, todos ellos, organismos generalmente comensales de la boca²⁰. Está claro que las sobreinfecciones bacterianas son comunes en pacientes que padecen un caso grave de COVID-19²¹. Por todo ello, se recomienda que la mala salud oral se considere un factor riesgo para la COVID-19, particularmente en pacientes predispuestos a biofilms alterados debido a diabetes, hipertensión o enfermedad cardiovascular²².

Son varias las razones biológicas para considerar a la periodontitis como un factor de riesgo de enfermedades respiratorias y como tal, puede contribuir al desarrollo de complicaciones respiratorias en pacientes con COVID-19. Se proponen varios mecanismos como posibles explicaciones de la asociación entre el entorno oral y la salud pulmonar, incluida la inflamación sistémica, la carga bacteriana y la función endotelial., entre otras. La capacidad del tratamiento periodontal no quirúrgico para reducir los niveles de citoquinas está ampliamente documentada en la literatura internacional^{23,24}. Lobão y col²⁵ encuentran una reducción promedio de IL-6 de 12 ng/ml tres meses después del tratamiento periodontal convencional. Por lo tanto, los niveles más bajos de IL-6 y de inflamación resultante del tratamiento periodontal puede proteger potencialmente a los pacientes con COVID-19²⁶. Los niveles altos de

¹⁷ Gong J. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. Tongji Hospital, 2020.

¹⁸ Liu J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus. Beijing Ditan Hospital, 2020.

¹⁹ Zheng M, Gao Y, Wang G et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Moll Immunol 2020; DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.

²⁰ Chakraborty S. Metagenome of SARS-Cov2 patients in Shenzhen with travel to Wuhan: OSF Preprints, 2020.

²¹ Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-randomized trial. Int J Antimicrob Agents 2020; DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

²² Sampson, V. Oral hygiene risk factor. Br Dent J 228, 569 (2020).

²³ Reis C, et al. Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. Exp Ther Med 2014;8(1):323-327. doi:10.3892/etm.2014.1724.

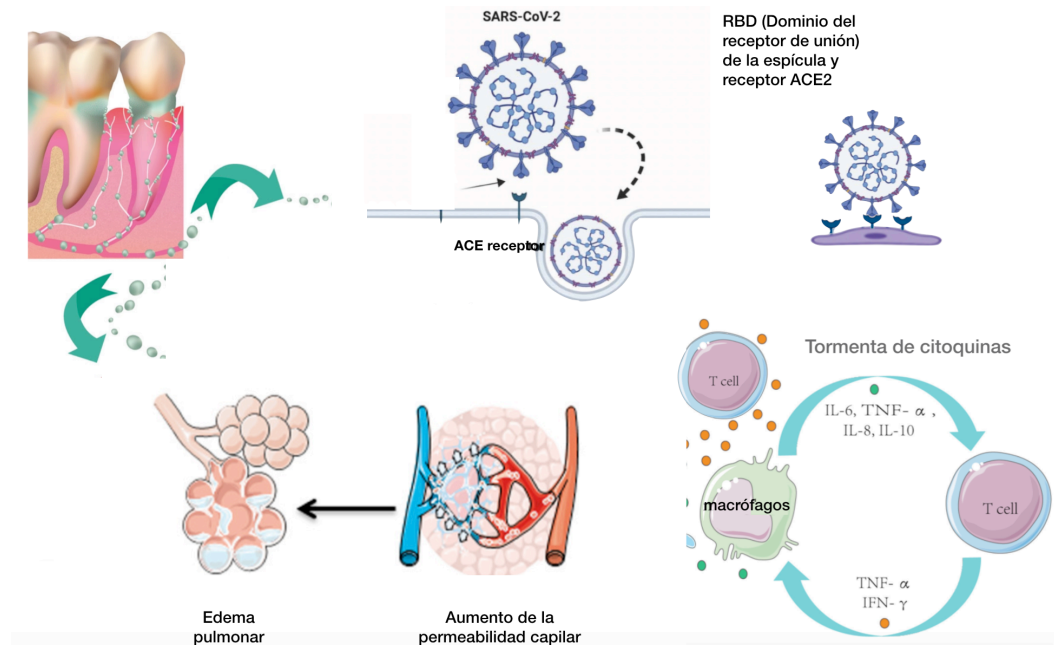
²⁴ Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. Chin J Dent Res 2013;16(2):145-151.

²⁵ Lobão WJM, et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after nonsurgical periodontal therapy. An Acad Bras Cienc 2019;91(2):e20170652. doi: 10.1590/0001-3765201920170652.

²⁶ Molayem S, Pontes CC. The Mouth-COVID Connection: IL-6 Levels in Periodontal Disease — Potential Role in COVID-19-Related Respiratory Complications [published online ahead of print July 30, 2020]. J Calif Dent Assoc doi: 10.35481/jcda-48-10-01.

IL-6 en suero pueden predecir las complicaciones respiratorias en pacientes con COVID-19 y ser un marcador de la necesidad de ventilación mecánica²⁷, por lo que los dentistas deben centrarse en eliminar las afecciones subyacentes que promueven la inflamación sistémica, como la periodontitis y otras afecciones bucales²⁸.

Esquema: Periodontitis y COVID



Además, algunas investigaciones sugieren que el virus reconoce el receptor ACE-2, que está localizado en la nasofaringe, pero también en la mucosa oral²⁹. Por tanto, la entrada del virus puede subvertir el sistema inmunológico y la microbiota oral del huésped desencadenando una disbiosis que permite una sobreinfección explicándose la asociación de la EP con la forma severa de COVID-19. La coinfección de patobiontes y el virus SARS-Cov-2 con factores de riesgo establecidos y comorbilidades puede desempeñar un papel en el aumento de la respuesta inflamatoria y la tormenta de citoquinas³⁰. Los receptores ACE2 y TMPRSS2 son los factores determinantes de la infección por SARS-CoV-2 que se identifican en la cavidad oral. En particular, se considera que la expresión de estas moléculas en las papilas gustativas permitiría dilucidar el mecanismo por el cual se manifiestan los síntomas de COVID-19 como los trastornos del gusto³¹.

²⁷ Herold T, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

²⁸ Viviana Pitones-Rubio, E.G. Chávez-Cortez, Angélica Hurtado-Camarena, Anna González-Rascón, Nicolás Serafín-Higuera. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?, *Medical Hypotheses*, 2020; 144: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>

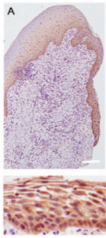
²⁹ H. Xu, L. Zhong, J. Deng, J. Peng, H. Dan, X. Zeng, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. (2020;12(1)), p. 8

³⁰ F. Jiang L. Deng L. Zhang Y. Cai C.W. Cheung Z. Xia Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *J Gen Intern Med* [Internet]. 35 5 2020 May 4 1545 1549 Available from <http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-05762-w>

³¹ W Sakaguchi et al. Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(17), 6000; <https://doi.org/10.3390/ijms21176000>



ACE2



El epitelio de la bolsa periodontal está formado por la extensión del epitelio sulcular. El epitelio sulcular coexpresa la ACE2 y TMPRSS2, y dado que, la capa celular es fina, pensamos que existe un alto riesgo de infección interna. Por lo tanto, se sugiere que el epitelio de la bolsa periodontal puede ser un punto focal de infección.

Sakaguchi, W., Kubota, N., Shimizu, T., Saruta, J., Fuchida, S., Kawata, A., Yamamoto, Y., Sugimoto, M., Yakeishi, M., & Tsukinoki, K. Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *International journal of molecular sciences*, 2020; 21: 6000. <https://doi.org/10.3390/ijms21176000>

Se piensa que las papilas gustativas son las células que influyen en la invasión del SARS-CoV-2. La vía de entrada mediada por el receptor-proteasa (TMPRSS2) es importante porque aumenta la infectividad viral³². La localización de los receptores del huésped y de estas proteasas es, por tanto, un determinante crítico de la infección viral. Se ha demostrado que los receptores ACE2 y TMPRSS2 son genes expresados en varios órganos del cuerpo, incluidos pulmón, corazón, vejiga, páncreas, riñón, piel e intestino delgado^{33,34} además de la cavidad oral. El epitelio de la bolsa periodontal está formado por la extensión del epitelio sulcular el cual coexpresa los receptores ACE2 y TMPRSS2, y dado que la capa celular es fina, existe un alto riesgo de infección interna. Por lo tanto, se sugiere que el epitelio de la bolsa periodontal puede ser un punto focal de infección³¹.

Un aspecto muy relevante que ha sido estudiado recientemente es el comportamiento del Sistema Angiotensina-Renina (SAR) en pacientes sanos y con periodontitis, en relación a la COVID-19³⁵. La ACE2 es una enzima identificada en pacientes con enfermedad periodontal en diferentes tipos de células, como fibroblastos, osteoblastos y osteoclastos, que participan en la remodelación ósea y de tejidos blandos alrededor de dientes e implantes³⁶. Además, el papel de esta enzima en respuesta a la aparición y progresión de la enfermedad periodontal está claro. La posible coexistencia de COVID-19 y periodontitis es una situación crítica. La exacerbación viral asociada con las bacterias periodontales puede facilitar las infecciones cruzadas y el reforzamiento mutuo³⁷. La ACE2 está relacionada con el sistema renina-angiotensina (SAR) en el que tiene un papel indispensable para contrarrestar la función de la ACE. La primera tiene una función de regulación a la baja, bloqueando el estrés oxidativo, la proliferación celular y la

³² Song, H.; Seddighzadeh, B.; Cooperberg, M.R.; Huang, F.W. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, and TMPRSS2 in Prostate Epithelial Cells. *Eur. Urol.* 2020, 78, 296-298

³³ Bourgonje, A.R.; Abdulle, A.E.; Timens, W.; Hillebrands, J.L.; Navis, G.J.; Gordijn, S.J.; Bolling, M.C.; Dijkstra, G.; Voors, A.A.; Osterhaus, A.D.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

³⁴ Darbani, B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* 2020, 17, 3433. [Google Scholar] [CrossRef]

³⁵ Mancini, L.; Quinzi, V.; Mummolo, S.; Marzo, G.; Marchetti, E. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Possible Correlation between COVID-19 and Periodontal Disease. *Appl. Sci.* 2020, 10, 6224.

³⁶ Gabriele, L.G.; Morandini, A.C.; Dionísio, T.J.; Santos, C.F. Angiotensin II type 1 receptor knockdown impairs interleukin-1 β -induced cytokines in human periodontal fibroblasts. *J. Periodontol.* 2017, 88, e1-e11.

³⁷ Patini, R. How to Face the Post-SARS-CoV-2 Outbreak Era in Private Dental Practice: Current Evidence for Avoiding Cross-infections. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2020, 10, 237-239.

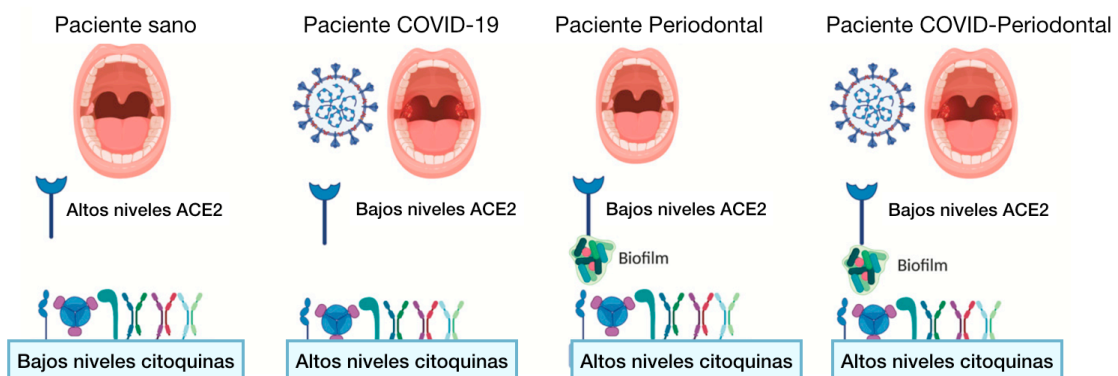
respuesta inflamatoria, mientras que la segunda tiene como objetivo iniciar el proceso inflamatorio, induciendo la quimiotaxis de células inflamatorias y los mediadores.

SAR: Sistema Angiotensina-Renina
El equilibrio ACE/ACE2



Esquema. Sistema angiotensina-renina (SAR): el rol de la ACE y ACE2.

Durante una coinfección por SARS-CoV-2, el patrón periodontal podría exacerbarse debido a la regulación a la baja de la ACE2 y un aumento de la ACE y la Ang II, con la consiguiente participación de varios factores proinflamatorios y el desencadenamiento de la cascada inflamatoria. Los niveles elevados de ACE2 pueden facilitar la retroalimentación antiinflamatoria. Por otro lado, niveles más altos de esta proteína pueden facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en la cavidad oral²⁹. El complejo formado entre el virus y las proteínas ACE2 conduce a una nueva reducción de los niveles de ACE2 en el tejido infectado³⁸, lo que puede desencadenar la expresión de citoquinas. Con las lógicas reservas que exige la prudencia de más estudios a largo plazo, un aspecto clave a profundizar es la posible predisposición de los pacientes periodontales a la COVID-19.



Esquema tomado de: Mancini, L.; Quinzi, V.; Mummolo, S.; Marzo, G.; Marchetti, E. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Possible Correlation between COVID-19 and Periodontal Disease. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 6224.

³⁸ Sihol F.; Saron, G.; Deharo, J.C.; Vaïsse, B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: Should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res.* 2020, in press. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]



En una línea de investigación similar han ido publicándose diferentes estudios que analizan la posible asociación entre periodontitis y riesgo aumentado de infección por COVID.

Bertolini y cols³⁹ sugieren que, en base a las recientes investigaciones en el campo periodontal, la terapia periodontal debe considerarse un parámetro de atención en el manejo clínico global de los pacientes COVID positivos, con el objetivo de reducir el reservorio viral en las bolsas periodontales porque de esta forma “*disminuye la expresión de furina y cathepsina L, reduciendo la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar las células huésped*”.

Badran y cols⁴⁰ apuntan a que la infección viral inicial de los tejidos periodontales podría comenzar por una infección directa o proveniente de la boca o de la membrana basal de las células a través del torrente sanguíneo o por células inmunes infectadas. La respuesta inflamatoria continua presente en los sitios afectados por la enfermedad periodontal podría atraer células mononucleares infectadas por SARS-CoV-2.

La hipótesis está sustentada por los trabajos de Balaji y cols⁴¹ basada en el hecho de que los pacientes que presentan enfermedad periodontal exhiben altos niveles de osteopontina en el líquido crevicular gingival de sitios con destrucción periodontal, conociéndose que sus productos de degradación juegan un papel importante para permitir que el SARS-CoV-2 infecte las células huésped⁴². El tratamiento periodontal activo podría disminuir la expresión de furina y cathepsina L, reduciendo la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar las células huésped³⁹.

Para Kara et al ⁴³ hay suficiente evidencia para apoyar una estrecha relación entre la gravedad de la periodontitis y las infecciones por Covid-19. Esta relación podría ser causada por una mayor respuesta inmune mediada por la galectina 3 (Gal-3) y una mayor adhesión viral. En este contexto, los autores enfatizan la importancia de mantener la enfermedad periodontal bajo control y de reforzar una higiene bucal rigurosa durante este período de la pandemia de Covid-19.

Muy recientemente, un estudio de casos-control⁴⁴ muestra que la periodontitis se asocia con un mayor riesgo de ingreso en la UCI, la necesidad de ventilación asistida y la muerte de los

³⁹ Bertolini M, Pita A, Koo S, Cardenas A, Meethil A. Periodontal disease in the COVID-19 era: potential reservoir and increased risk for SARS-CoV-2. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*. 2020; 20(sup1):e0134. <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.162>

⁴⁰ Zahi Badran, Alexis Gaudin, Xavier Struillou, Gilles Amador, Assem Soueidan, Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2?, *Medical Hypotheses*, 2020; 143. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>.

⁴¹ Madapusi Balaji T, Varadarajan S, Rao USV, Raj AT, Patil S, Arakeri G, et al. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med Hypotheses* 2020; 144: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109936>

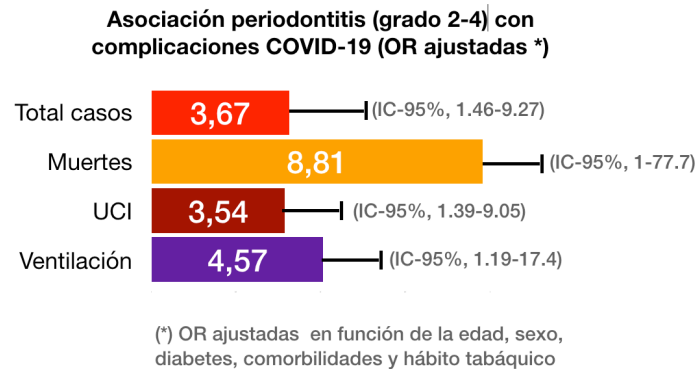
⁴² Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

⁴³ Kara C, Çelen K, Dede FÖ, Gökmenoğlu C, Kara NB. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Experimental Biology and Medicine*. 2020;245(16):1425-1427.

⁴⁴ Marouf, N., Cai, W., Said, K.N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V.R., Hssain, A.A., Nicolau, B., Sanz, M. and Tamimi, F. (2021), Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>



pacientes con COVID – 19, así como con un aumento de los niveles sanguíneos de biomarcadores relacionados con peores resultados de la enfermedad. Para la variable mortalidad, la OR fue cercana a un valor de 9 (8.8 veces más mortalidad entre aquellos que presentaban periodontitis severa).



Datos tomados de Marouf, N y col. (cita 44).

Todas estas evidencias llevan a James Wilson, presidente de la Academia Americana de Periodoncia a solicitar que se añada a la enfermedad periodontal a la lista de factores de riesgo de la COVID-19 severa⁴⁵.

En otra área, varios estudios han informado de la relación entre lesiones vesiculares y aftosas con la COVID-19 ^{46,47}. El receptor ACE2, los sitios de unión para el COVID-19, se expresa abundantemente en la cavidad oral, lo que plantea la cuestión de si la boca es un objetivo del virus además de serlo de otros órganos como los riñones y los pulmones. La Odds ratio de COVID-19 en pacientes que presentan estomatitis aftosa recurrente es de 14⁴⁵. Este estudio ha demostrado una fuerte asociación entre COVID-19 y estomatitis aftosa recurrente. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales adicionales.

La hiposalivación ha sido mencionada por algunos⁴⁸ como factor de riesgo potencial para la infección por SARS-CoV-2 aludiendo a dos mecanismos: la secreción reducida de saliva puede dañar la superficie de la mucosa oral como barrera física, lo que en consecuencia mejora la adhesión y colonización viral; esta reducción también puede afectar la secreción de proteínas y péptidos antivirales. Sin embargo, y si bien está documentada esta asociación para virus similares⁴⁹, son necesarias más investigaciones para confirmar o refutar esta hipótesis.

⁴⁵ Wilson J. Presidente de la American Academy of Periodontology. 9 febrero 2021. <https://www.webmd.com/lung/news/20210209/add-gum-disease-to-list-of-risk-factors-for-severe-covid-19>

⁴⁶ Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid Based Dent*, 2020, 21: 49

⁴⁷ Katz, J, Yue, S. Increased odds ratio for COVID-19 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2020; 00: 1- 4. <https://doi.org/10.1111/jop.13114>

⁴⁸ Farshidfar, N. and Hamedani, S. Hyposalivation as a potential risk for SARS-CoV-2 infection: Inhibitory role of saliva. *Oral Dis*.2020; <https://doi.org/10.1111/odi.13375>

⁴⁹ Iwabuchi, H., Fujibayashi, T., Yamane, G. Y., Imai, H., & Nakao, H. Relationship between hyposalivation and acute respiratory infection in dental outpatients. *Gerontology*, 2012; 58: 205- 211. <https://doi.org/10.1159/000333147>



Parece claro que la boca desempeña un papel fundamental, tanto en lo relativo a la infección por SARS-CoV-2 como en el pronóstico y posible agravamiento del complejo cuadro COVID-19. El mayor y mejor estudio de los receptores orales, del sistema angiotensina-renina, así como de la cascada inflamatoria y su relación con la enfermedad periodontal, está permitiendo conocer mejor los mecanismos inmunoquímicos y fisiopatológicos de esta conexión boca-COVID. Obviamente, queda mucho camino por recorrer si se tiene en cuenta el escaso tiempo transcurrido desde el inicio de esta pandemia. Por ello, y con todas las reservas lógicas que impone la prudencia científica, el estado oral parece influir en muchos aspectos de la enfermedad, tanto de manera indirecta evitando complicaciones sistémicas añadidas, como directamente a través de receptores que pueden modular la unión del virus, su replicación y una respuesta proinflamatoria indeseable por sus consecuencias en el devenir pronóstico. Se requieren más estudios clínicos bien diseñados para ir profundizando en este importante aspecto de la conexión boca-COVID.



MANIFESTACIONES ORALES EN COVID-19

Algunos estudios han encontrado que las disfunciones quimiosensoriales del gusto y el olfato^{50,51} pueden ser los primeros y únicos signos de la enfermedad en un porcentaje considerable de pacientes. Además, estudios más recientes han informado de manifestaciones clínicas orales en pacientes COVID-19 positivos, incluidas lesiones ulcerativas orales⁵², lesiones vesiculobullosas y sialoadenitis aguda^{53,54,55}. La comprensión de las manifestaciones orales de COVID-19 por parte de los dentistas es extremadamente importante para la detección temprana de la enfermedad y la prevención de la transmisión. En este apartado se ha intentado de manera resumida, aportar los datos actualmente disponibles de las posibles manifestaciones orales de COVID-19, para de esta manera resaltar las implicaciones que tienen para los dentistas.

Nuno González et al⁵⁶ analizan las manifestaciones mucocutáneas en un grupo de 666 pacientes COVID-19 hospitalizados en España. Se observaron hallazgos en la cavidad oral en el 25.7% de los casos, incluyendo papilitis lingual transitoria (11.5%), glositis (6.6%), estomatitis aftosa (6.9%) y glositis con depilación irregular (3.9%).

⁵⁰ Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste changes (dysgeusia) in Covid-19: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1132-3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.003>

⁵¹ Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of covid-19: sex-related symptoms: a potential pathway to early diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Oct;163(4):722-8. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>

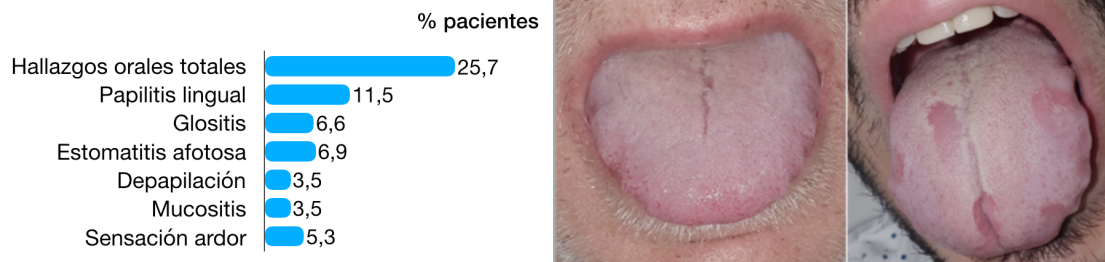
⁵² Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho mg, Almeida OP. Letter to editor: Oral lesions in a patient with covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jul 1;25 (4):e563-4. <https://doi.org/10.4317/medoral.24044>

⁵³ Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19): a letter-to-editor. *Oral Dis*. 2020;odi.13465. <https://doi.org/10.1111/odi.13465>

⁵⁴ Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2020 May;odi.13382. <https://doi.org/10.1111/odi.13382>

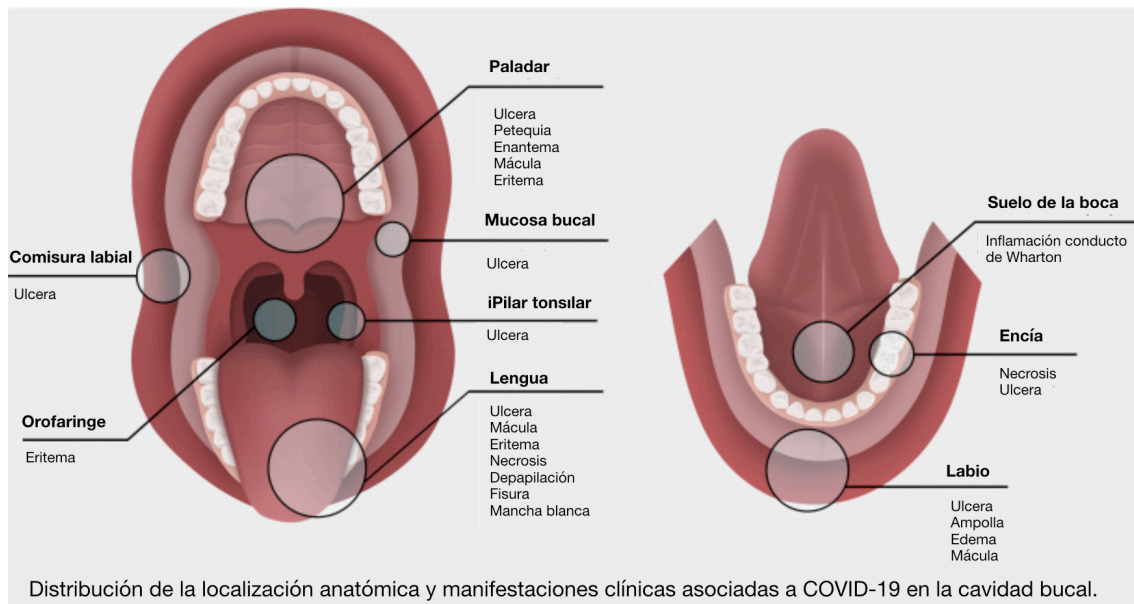
⁵⁵ Putra BE, Adiarto S, Dewayanti SR, Juzar DA. Viral exanthem with "spins and needles sensation" on extremities of a covid-19 patient: a self-reported case from an indonesian medical frontliner. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:355-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.020>

⁵⁶ Nuno-Gonzalez A, Martín-Carrillo P, Magaletsky K, Martín Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazán J, García Casasola G, Pérez Castro E, Gallego Arenas A, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, Lozano Masdemont B, Beato M, Ruiz Bravo E, Oliver P, Montero Vega MD, Herranz Pinto P. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):184-185. doi: 10.1111/bjd.19564



Datos e imágenes tomados de Nuno-González et al. (cita 56).

Bemquerer et al⁵⁷ describen las diferentes manifestaciones orales publicadas.



Esquema tomado de Bemquerer LM et al (cita 57).

En una revisión de la literatura Halboub et al ⁵⁸ incluyen 16 estudios publicados hasta octubre del 2020. Todos los casos incluidos tenían confirmación diagnóstica mediante PCR. En la mayoría de los casos, las manifestaciones orales ocurrieron entre los 3-31 días del inicio de los síntomas. Las manifestaciones orales fueron muy variables. Las presentaciones más frecuentes fueron las lesiones ulcerosas, lesiones vesiculobullosas, lesiones eritematosas maculares y la parotiditis aguda. El sitio más comúnmente afectado fue el paladar duro, seguido del dorso de la lengua y la mucosa labial.

⁵⁷ Bemquerer, Larissa Marques et al. "The oral cavity cannot be forgotten in the COVID-19 era: Is there a connection between dermatologic and oral manifestations?." *Journal of the American Academy of Dermatology*, S0190-9622(20)33073-5. 27 Nov. 2020, doi:10.1016/j.jaad.2020.11.034

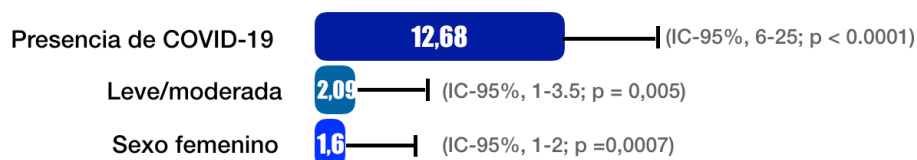
⁵⁸ Halboub E, Al-Maweri S, Alazani RH, Qaid NNM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: A brief review of the published literature. *Braz. Oral Res.* 2020;34:e124. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>



Las lesiones ulcerosas fueron las manifestaciones orales más comúnmente encontradas. En cinco estudios, los pacientes presentaron úlceras únicas, mientras que, en algunos casos, los pacientes presentaron varias pequeñas úlceras dolorosas. Cinco estudios informaron lesiones vesiculobullosas/maculares orales en pacientes con COVID-19. Las presentaciones clínicas variaron enormemente, desde ampollas hasta lesiones eritematosas, lesiones petequiales y de tipo eritema multiforme. La mayoría de los casos con manifestaciones vesiculobullosas / maculares se asociaron con lesiones cutáneas. Algunos estudios han informado de la presencia de parotiditis aguda ^{59,60,61}.

En otra revisión sistemática muy reciente⁶² se incluyeron 40 estudios: 33 transversales y 7 informes de casos. En total, se evaluaron 10,228 pacientes. El deterioro gustativo fue la manifestación oral más común, con una prevalencia del 45% (IC-95%, 34% a 55%). Los datos para los diferentes trastornos del gusto fueron 38% para disgeusia y 35% para hipogeusia, mientras que la ageusia tuvo una prevalencia del 24%. Los trastornos del gusto se asociaron con la COVID-19 (OR= 12.68; IC-95%, 6.41 a 25.10; p <0,00001), la gravedad leve/moderada (OR=2.09; IC-95%, 1.25 a 3.49; p = 0,005) y los pacientes del sexo femenino (OR=1.64; IC-95%, 1.23 a 2,17; p=0,0007).

OR trastornos del gusto en función de determinadas variables



Datos de la revisión sistemática Amorim Dos Santos et al (cita 62).

⁵⁹ Capaccio P, Pignataro L, Corbellino M, Popescu-Dutruit S, Torretta S. Acute parotitis: a possible precocious clinical manifestation of sars-cov-2 infection? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):182-3. <https://doi.org/10.1177/0194599820926992>

⁶⁰ Lechien JR, Chetrit A, Chekkoury-Idrissi Y, Distinguin L, Circiu M, Saussez S, et al. Parotitis-like symptoms associated with covid-19, france, march-april 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):26. <https://doi.org/10.3201/eid2609.202059>

⁶¹ Fisher J, Monette DL, Patel KR, Kelley BP, Kennedy M. COVID-19 associated parotitis: a case report. *Am J Emerg Med.* 2020 Jun;S0735-6757(20)30549-0 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.059>

⁶² Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* 2021 Feb;100(2):141-154. doi: 10.1177/0022034520957289.



BOCA: TEST Y VACUNAS

La posible utilidad de la cavidad oral, tanto para el diagnóstico de COVID-19 como para hipotética vía de administración de vacunas, también está siendo analizada.

Una revisión sistemática acompañada de metaanálisis⁶³, en base a 16 estudios independientes y en 5.900 pacientes, muestra que la sensibilidad combinada de muestras en saliva fue del 83.2% (IC-95%, 74.7% -91.4%) y la especificidad combinada fue del 99.2% (IC-95%, 98.2% -99.8%). El hisopo nasofaríngeo tuvo una sensibilidad del 84.8% (IC-95%, 76.8% -92.4%) y una especificidad del 98.9% (IC-95%, 97.4% -99.8%). Estos resultados sugieren que la precisión del diagnóstico de muestra en saliva es similar a la obtenida con hisopo nasofaríngeo, especialmente en el entorno ambulatorio. Estos resultados han sido confirmados recientemente en otra revisión sistemática⁶⁴ pero los aspectos más destacados de esta revisión son la heterogeneidad y las deficiencias metodológicas en los estudios primarios. Por ello los autores recomiendan mejorar los diseños para poder generar niveles más altos de evidencia.

Los hisopos nasofaríngeos son el método de muestreo principal que se utiliza para la detección del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), pero requieren de profesional sanitario capacitado y un amplio equipo de protección personal. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis⁶⁵ que incluye 37 estudios independientes, muestra que la saliva presenta una sensibilidad de 3.4 puntos porcentuales más baja que la de los hisopos nasofaríngeos. Entre las personas con infección por SARS-CoV-2 previamente confirmada, la sensibilidad de la saliva fue 1,5 puntos porcentuales más alta que la de los hisopos nasofaríngeos. Entre las personas sin un diagnóstico previo de SARS-CoV-2, la saliva fue 7.9 puntos porcentuales menos sensible (IC-95%, 14.7 puntos porcentuales menos a 0.8 puntos porcentuales más). En este subgrupo, si se analizan 100 000 personas con una prevalencia de SARS-CoV-2 del 1%, los hisopos nasofaríngeos detectarían 79 personas más que con muestra de saliva, pero con un costo adicional por cada infección adicional detectada de 8093\$. La revisión sistemática concluye que las muestras de saliva parecen ser una alternativa con una sensibilidad similar y menos costosa que podrían reemplazar a los hisopos nasofaríngeos para la recolección de muestras clínicas en las pruebas de diagnóstico SARS-CoV-2.

Finalmente, la mucosa oral está siendo estudiada como posible candidata de vacunas anti- SARS-CoV-2 de administración oral, con la esperanza de poder potenciar la inmunidad frente a la COVID-19⁶⁶. La idea es desarrollar vacunas con antígenos específicos, adyuvante mucoso y excipientes muco-adhesivos, que puedan ser eficaces, bien administradas por vía de mucosa nasal u oral, sirviéndose de la experiencia previa adquirida con vacunas mucosas

⁶³ Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online January 15, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876

⁶⁴ Kapoor, P., Chowdhry, A., Kharbanda, O.P. et al. Exploring salivary diagnostics in COVID-19: a scoping review and research suggestions. *BDJ Open* 7, 8 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00064-7>

⁶⁵ Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection With Saliva Versus Nasopharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 12. doi: 10.7326/M20-6569.

⁶⁶ Leticia Moreno-Fierros, Ileana García-Silva & Sergio Rosales-Mendoza. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity?, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020; 20:8, 831-836, DOI: 10.1080/14712598.2020.1767062



ensayadas frente al SARS-CoV1 y el MERS-CoV⁶⁷. La existencia de vacunas administradas a través de la mucosa oral frente a otros patógenos respiratorios (influenza, tuberculosis) con resultados incluso superiores a las alternativas parenterales, permite ser optimista y explorar esta vía. La inmunización oral también es un enfoque muy atractivo en términos de simplicidad de administración; evitando dispositivos estériles, logística compleja, la necesidad de personal capacitado y el dolor durante la administración. Además, la inmunización oral tiene la capacidad de producir respuestas inmunes robustas en la mucosa del tracto respiratorio⁶⁸.

Un esfuerzo mundial concertado ha dado lugar a más de 150 vacunas actualmente en desarrollo. Sin embargo, la administración por vía oral se ha subestimado como posible estrategia inmunológica potencialmente eficaz⁶⁹. La investigación actual ha revelado una alta expresión del receptor del SARS-CoV-2, ACE2, y la serina proteasa en enterocitos del íleon y el colon⁷⁰. Esto destaca una ruta de invasión del huésped por parte del SARS-CoV-2, y un sitio potencial en el que, la inducción inmunitaria artificial a través de una vacuna oral podría ser protectora.

Se pueden obtener varios beneficios mediante el empleo de un enfoque de administración oral. La evidencia sugiere que la vía mucosa puede permitir una inducción más potente de respuestas inmunitarias humorales (mediadas por anticuerpos) y celulares, para responder de manera efectiva a los desafíos respiratorios⁷¹.6 Además, como se ha documentado con las vacunas orales contra la poliomielitis y el rotavirus, la eliminación fecal de las vacunas orales puede acelerar la inmunidad colectiva evitando la transmisión oro-fecal en contactos cercanos, particularmente en los países en vía de desarrollo⁷².

Las vacunas orales también se pueden fabricar de manera más simple, lo que resalta la importancia de este enfoque⁷³. La facilidad de la inoculación oral también elimina el requisito de que estén presentes profesionales de la salud capacitados para administrar la vacuna, lo que potencialmente maximiza la aceptación y el grado de cumplimiento. Esto además amplía significativamente las opciones prácticas para la distribución de vacunas, particularmente en entornos con recursos limitados que son los más afectados, dado que otras medidas preventivas

⁶⁷ Wang N, Shang J, Jiang S, et al. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020;11:298.

⁶⁸ Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015; 6:1085.

⁶⁹ Mehan A, Venkatesh A, Girish M. COVID-19: should oral vaccination strategies be given more consideration?. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2020;8:2515135520946503. Published 2020 Jul 27. doi:10.1177/2515135520946503

⁷⁰ Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020; 69: 1010-1018.

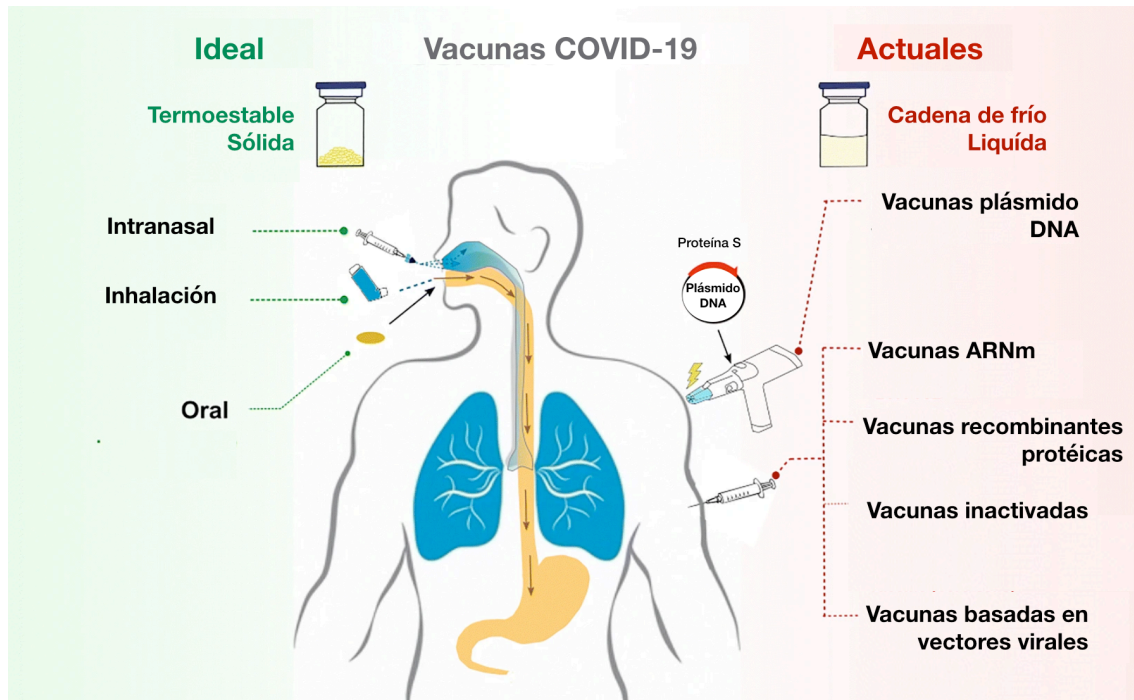
⁷¹ Goffin E, Javaux J, Destexhe E, et al. Oral vaccination with replication-competent adenovirus in mice reveals dissemination of the viral vaccine beyond the gastrointestinal tract. *J Virol* 2019; 93(13): e00237-19

⁷² Li JS, Cao B, Gao HC, et al. Faecal shedding of rotavirus vaccine in Chinese children after vaccination with Lanzhou lamb rotavirus vaccine. *Sci Rep* 2018; 8: 1-7.

⁷³ Ramirez JE, Sharpe LA, Peppas NA. Current state and challenges in developing oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 114: 116-131.

como el distanciamiento social, pueden ser más difíciles de implementar⁷⁴. Además, las formulaciones orales térmicamente estables permitirían prescindir de una cadena de suministro con temperatura controlada, lo que podría simplificar aún más la logística de distribución al eliminar un componente significativo del coste en los programas de distribución de vacunas⁷⁵.

En la actualidad algunas compañías farmacéuticas han iniciado ensayos clínicos con vacunas orales (como es el caso de ImmunityBio® o Vaxart® entre otras), encontrándose en fase 1.



Esquema: Una comparación de las vías de administración entre las vacunas ideales y las actuales candidatas a la vacuna COVID-19. Tomado de Wang⁷⁶.

⁷⁴ Gibson L, Rush D. Novel coronavirus in Cape Town informal settlements: feasibility of using informal dwelling outlines to identify high risk areas for COVID-19 transmission from a social distancing perspective. JMIR Public Health Surveill 2020; 6: e18844.

⁷⁵ Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. N Engl J Med 2017; 376: 1121-1130.

⁷⁶ Wang, J., Peng, Y., Xu, H. et al. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. AAPS PharmSciTech 21, 225 (2020). <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01744-7>

CONSEJO GENERAL DE DENTISTAS



Calle Alcalá 79, 2º
28009 Madrid



914 264 410



info@consejodentistas.es
www.consejodentistas.es



**CONSEJO
DENTISTAS**

ORGANIZACIÓN COLEGIAL
DE DENTISTAS
DE ESPAÑA