



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

TEMA:

**“Relación De La Enfermedad Periodontal En La Progresión De
La Patología Ocasionada Por El Sars-Cov 2: Una Revisión
Sistemática”**

AUTORA:

Villegas Terán, María Estela

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ODONTÓLOGA**

TUTOR:

Dr. López Jurado, Santiago Andrés

Guayaquil, Ecuador

16 de Septiembre del 2021




UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **VILLEGAS TERÁN, MARÍA ESTELA**, como requerimiento para la obtención del título de ODONTÓLOGA.

TUTOR

f. 
Dr. López Jurado, Santiago Andrés

DIRECTORA DE LA CARRERA

f. _____
Dra. Bermúdez Velásquez, Andrea Cecilia

Guayaquil, a los 16 días del mes de septiembre del año 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Villegas Terán, María Estela

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Relación de la enfermedad periodontal en la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2: una revisión sistemática**”, previo a la obtención del título de **Odontóloga**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 16 días del mes de septiembre del año 2021

AUTORA

f. Ma. Estela Villegas T.
Villegas Terán, María Estela



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Villegas Terán, María Estela**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Relación de la enfermedad periodontal en la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2: una revisión sistemática**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 16 días del mes de septiembre del año 2021

AUTORA:

f. Ma. Estela Villegas T.
Villegas Terán, María Estela



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

REPORTE DE URKUND

URKUND

Urkund Analysis Result

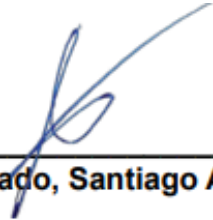
Analysed Document: URKUND- TESIS VILLEGAS TERAN .docx (D111617062)
Submitted: 8/24/2021 2:00:00 AM
Submitted By: maria.villegas02@cu.ucsg.edu.ec
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

TUTOR

f. 
Dr. López Jurado, Santiago Andrés



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

AGRADECIMIENTO:

Agradezco a Dios por este logro.

A mi mamá, quien ha estado conmigo desde el inicio de esta etapa hasta el final, por ser mi compañera y principal motor para seguir adelante y jamás dejar que me rinda, por nunca dejar de creer en mí.

A mi hermana, por ser mi ejemplo a seguir.

A mis tíos especialmente a mi tío Santiago, por sus palabras de aliento las cuales nunca faltaron, por su incondicional apoyo.

A mi tutor y docentes, que a lo largo de la carrera me han brindado sus conocimientos.

A mis amigos; Andre, Alex, Jen, Ede, quienes hicieron de este camino el más grato, y que con cada ocurrencia logramos llegar al final de esta etapa. A Angie y Johnpi por su apoyo incondicional, por nunca dudar de mi. A Anita por esa mano amiga que siempre está.

María Estela Villegas Terán



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA
DEDICATORIA:**

A mi mami, por ser mi guía, por tu apoyo y esfuerzo con el cual logré terminar esta etapa de mi vida. Por demostrarme que nunca debo rendirme.

A mi papi, por ser siempre mi motivación para seguir adelante y mi fuerza para nunca caer. Sé que desde el cielo está celebrando este logro.

María Estela Villegas Terán



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DRA. BERMÚDEZ VELÁSQUEZ, ANDREA CECILIA
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DR. PINO LARREA, JOSÉ FERNANDO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

DRA. CRUZ MOREIRA, KARLA ELIZABETH
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGÍA
CALIFICACIÓN**

TUTOR

f. 
Dr. López Jurado, Santiago Andrés

**RELACIÓN DE LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LA PROGRESIÓN DE LA
PATOLOGÍA OCASIONADA POR EL SARs-CoV 2: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Relationship between the periodontal disease and the progression of the pathology occasioned by the SARs-CoV 2: Systematic Review.

Villegas Terán, María Estela¹López Jurado, Santiago Andrés²

¹ Estudiante de Odontología de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

² Especialista en Periodoncia. Docente de la cátedra de Periodoncia de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Objetivo: Plantear la posible relación entre la enfermedad periodontal y la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2, basado en tres teorías: Teoría de replicación viral, Teoría endotelial, Teoría inflamatoria .

Materiales y métodos: Revisión de la literatura empleando metabuscadores PubMed, Cochrane Library y Google Scholar cuyo resultado dio una muestra de 121 artículos con los que se analizó las tres teorías

Resultados: De la primera teoría 86% de los autores concordo quea mayor carga viral peor es el pronóstico para el paciente, el 95% está de acuerdo con que hay ACE2 en las células endoteliales, 88% confirman un aumento de vasos sanguíneos (células endoteliales) en la enfermedad periodontal y de 15 autores 12 mencionan un aumento de neutrófilos (presentan CD147) en la enfermedad periodontal. En la teoría endotelial se analizó el impacto de la unión del virus al ACE2 dando como resultado inflamación (21%), desbalance del RAS (18%), regulación negativa del ACE2 (16%), entre otros efectos. A su vez 10 artículos denominaban a la periodontitis como enfermedad endotelial. En la teoría de la inflamación se estudió los biomarcadores inflamatorios elevados a nivel sistémico en pacientes periodontalmente comprometidos dando como resultado: TNF (23%), IL 6 (20%), IL 1 (20%), CRP (26%), IL 8 (6%), IL 10 (3%) y IFN- γ (3%)

Conclusión: Hay numerosos factores presentes en las personas que padecen de periodontitis que pueden llegar a contribuir en la progresión de la enfermedad COVID 19 , considerando que se puede ver incrementada la cantidad de carga viral inicial, los efectos endoteliales (endotelitis, agregación plaquetaria , entre otros), y la inflamación a nivel sistémico especialmente los niveles de IL-6 y CRP. Todo esto da hincapié a que la enfermedad periodontal se debe considerar como una comorbilidad que contribuye a la progresión de la enfermedad COVID 19.

Palabras Claves: “SARs-CoV 2”, “Coronavirus”, “COVID 19 ”, “ACE2; “Células endoteliales”; Enfermedad Periodontal”, ” “Angiogénesis patológica“, “Angiogénesis patológica periodontal“ , “Enfermedad endotelial”.

Abstract:

Objective: Propose the possible relationship between the periodontal disease and the COVID 19, based on three theories :viral replication theory , Endothelial Theory , Inflammation theory .

Materiales y métodos: Literature review using the metasearch engines PubMed, Cochrane Library and Google Scholar that resulted in 121 articles with which the three were analyzed,

Results: Of the first theory 86% of the authors agree that more viral load aggravates the progression of the COVID 19 ,95% says that there is ACE2 in the endothelial cells, 88% confirmed that there's an increase of blood vessels during the periodontal disease also out of 15 authors 12 mention that there's an increase of neutrophils (CD147) . The endothelial theory took into account the impact of the union of the virus and the ACE2 that resulted in inflammation (21%) , unbalance of the RAS (18%), negative regulation of the ACE2 (16%). At the same time 10 articles said that the periodontal disease is an endothelial

KEYWORDS: "SARs-CoV 2",

"Coronavirus", "COVID 19 ", "ACE2; Endothelial cells"; "Periodontal disease"

,"Periodontal pathological angiogenesis", "Pathological Angiogenesis ",

"Endothelial disease".

Introducción

A finales del 2019 en Wuhan, China, la comunidad científica y el mundo entero fueron sacudidos con el descubrimiento de un nuevo coronavirus humano, que fue denominado SARs-CoV 2⁽¹⁻⁴⁾. Debido a su alta tasa de transmisión y mortalidad, la Organización Mundial de la Salud declaró una emergencia de salud pública a nivel internacional el 30 de enero de 2020⁵⁻⁹.

Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) este es el nombre de la patología ocasionada por este nuevo coronavirus⁽¹⁰⁻¹²⁾. La sintomatología de esta enfermedad es bastante variable, los pacientes pueden ser asintomáticos, presentar un cuadro moderado con fiebre, malestar general, anosmia, ageusia, congestión nasal, tos, diarrea y en casos más severos se puede llegar a presentar neumonía^(11,13)

El SARs-CoV 2 es un virus de ARN de una sola hebra perteneciente a la familia “Coronaviridae”⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En la actualidad se considera como su receptor principal al ACE2, a su vez varios estudios mencionan al receptor CD147 como otra vía de entrada para el virus⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Hasta el día de hoy la enfermedad COVID 19, no ha logrado ser contenida. Por otro lado, con el pasar de los meses muchos estudios han revelado factores de riesgo que influyen en la progresión de dicha patología, entre estos factores se encuentran varias enfermedades, la edad de los pacientes y la carga viral⁽²⁰⁻²²⁾.

La carga viral es la cantidad estimada de partículas virales, en la que se refleja el nivel de replicación viral en la células del huésped, sin la expresión de los receptores por los que el virus tiene tropismo, no puede haber replicación^(23,24).

La transmisión del SARs-CoV 2 puede darse por medio de contacto directo o indirecto con secreciones de una persona infectada⁽²⁵⁾. Tos y estornudos son unos de los medios más comunes de transmisión por vía de gotas contaminadas, al principio se consideraba sólo a las gotas respiratorias como medio de infección, no obstante se ha reportado que la cavidad oral y por lo tanto las partículas de saliva tienen una alta carga viral, sustentando que el virus se puede encontrar en la orofaringe⁽²⁶⁻²⁸⁾

Como se estipuló anteriormente se ha demostrado que la preexistencia de

varias patologías puede incidir en la progresión del COVID 19, la enfermedad periodontal es una enfermedad caracterizada por la inflamación de los tejidos circundantes del diente, tal como su etimología lo señala al periodonto ⁽²⁹⁾. Durante la periodontitis se dan una gran cantidad de cambios tanto a nivel local como sistémico, entre estos podemos denotar los más relevantes para esta investigación los siguientes: angiogénesis patológica, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos los cuales están conformados por células endoteliales expresas de ACE2, además los pacientes con enfermedad periodontal padecen una denominada tormenta de citoquinas constante y finalmente una alteración a los mecanismos de defensa ⁽³⁰⁻³³⁾.

El objetivo de este artículo es plantear la posible relación entre la enfermedad periodontal y la progresión de la patología ocasionada por el SARS-CoV 2, basado en tres teorías:

1. Teoría de replicación viral
2. Teoría endotelial
3. Teoría inflamatoria .

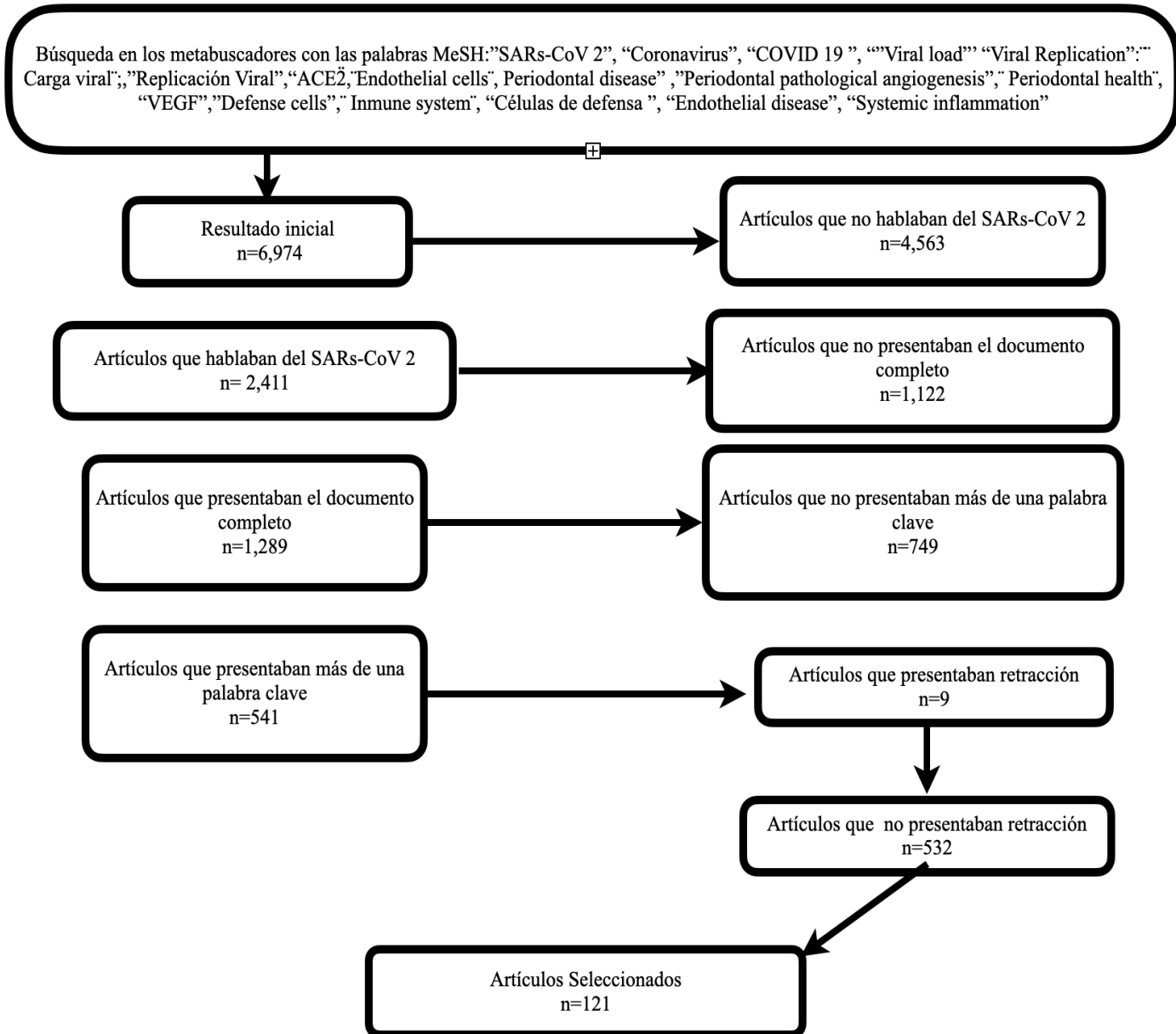
Materiales y métodos

Esta investigación presenta un enfoque cualitativo, es de tipo exploratoria y transversal.

Para el presente estudio se realizó una revisión de los artículos encontrados en relación su relevancia en la presente investigación, con ayuda de los metabuscares Cochrane Library y Google Scholar obteniendo una muestra de 121 artículos utilizando los términos MeSH en distintas combinaciones con las siguientes palabras clave: “SARs-CoV 2”, “Coronavirus”, “COVID 19”, “ACE2; Endothelial cells”; “Periodontal disease”, “Periodontal pathological angiogenesis”, “Periodontal health”; “SARS -CoV 2 receptor”; “Cytokine storm”; “Viral load” “Viral Replication”; “Enfermedad periodontal”, “Systemic Inflammation”; “Carga viral”; “Replicacion Viral”; “Angiogénesis patológica”, “Endothelial disease”. Cabe resaltar que debido a la novedad del tema y su constante actualización, la investigación fue realizada cada 20 días, desde el inicio hasta 10 días antes de su entrega final con el objetivo de recolectar toda la información relevante

y actualizada del tema. Se tomaron en

Criterios de Exclusión:



cuenta los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

1. Idioma español o inglés.
2. Investigaciones basadas en seres humanos.
3. Artículos publicados desde 1999 hasta la actualidad.

1. Que los autores publiquen una retracción o remoción del artículo.
2. Artículos que no presenten el documento completo.

Se realizó la búsqueda de artículos de la siguiente forma:

:

Resultados

Cómo fue expuesto en la introducción se dividió en tres teorías la posible relación entre la enfermedad periodontal y la patología COVID19, la búsqueda también fue dividida y los resultados agrupados según su relevancia en cada teoría.

En la teoría de la replicación se decidió enfocar la búsqueda en 4 preguntas base para sustentar si la replicación del SARS-CoV 2 es mayor en los pacientes periodontalmente comprometidos y si esto influye de alguna manera en la progresión de la enfermedad ocasionada por dicho virus.

La primera Tabla (*Tabla #1*) de resultados hace referencia a si hay una correlación entre la carga viral que presenta un paciente con el pronóstico de la enfermedad COVID 19, en esta se incluyeron 30 artículos, de los cuales el 86.66% argumentaron que a mayor carga viral peor pronóstico para el paciente ⁽³⁴⁻⁶³⁾.

La segunda Tabla (*Tabla #2*) de resultados, contesta dos interrogantes, la primera si hay expresión del ACE2 en las células endoteliales ^(31,64-83).

En cuanto a la segunda interrogante de los 21 artículos sólo 7 artículos (33%) no hacían mención de la presencia o ausencia de replicación del virus en las células endoteliales y la segunda si se ha encontrado replicación SARS- CoV 2 en las células endoteliales, obteniendo como resultado de la primera interrogante que sólo un estudio (4,76%) de 21 estudios (95.23%) niega la expresión de ACE2 en las células endoteliales de modo que no aplican, de los 21 estudios sólo 3 artículos niegan la replicación del nuevo coronavirus en las células endoteliales (14%) ^(31,64-83).

TABLA #1

Autores	Titulo	Fecha del estudio	País en el que se realizó el estudio	Cantidad de artículos	Cantidad de participantes	Resultados
<p>To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY.</p>	<p>Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study</p>	<p>Mayo del 2020</p>	<p>Japón</p>	<p>No aplica</p>	<p>23</p>	<p>-Pacientes severos con alrededor de 1 log₁₀ más de carga, -Pico de carga justo antes de los síntomas -Correlación positiva entre la edad y la carga</p>
<p>Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W.</p>	<p>Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19</p>	<p>Febrero del 2020</p>	<p>China</p>	<p>No aplica</p>	<p>76</p>	<p>-Pacientes severos tenían una carga viral hasta 60 veces más alta -Pacientes Severos daban positivo por más tiempo</p>
<p>Cuenca-Pardo J, Ramos-Gallardo G, Vélez-Benítez E, Álvarez-Díaz CJ, Bucio-Duarte J, IribarrenMoreno R et al.</p>	<p>The importance of reducing the viral load to diminish the risk of COVID-19 spread</p>	<p>Septiembre del 2020</p>	<p>No aplica</p>	<p>113 articulos</p>	<p>No aplica</p>	<p>-Carga viral alta influye de manera negativa en la progresión. -Pacientes Severos eliminan las partículas virales más lento</p>
<p>Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, Nadkarni G, Glicksberg BS, Houldsworth J, Cordon-Cardo C</p>	<p>SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality.</p>	<p>Marzo del 2020</p>	<p>Suiza</p>	<p>No aplica</p>	<p>1145</p>	<p>Las personas que fallecieron tuvieron una de media de carga viral de 1,2 copias por ml más alta que los que sobrevivieron.</p>

Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ	SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality	2020	Estados Unidos de América	No aplica	231	-La carga viral en plasma como indicador de mortalidad - 27 de los participantes presentó particular viremia en sangre - Pacientes con viremia en plasma presentaron los marcadores de inflamación más elevados
Tsukagoshi H, Shinoda D, Saito M, Okayama K, Sada M, Kimura H, Saruki N.	Relationships between Viral Load and the Clinical Course of COVID-19. Viruses	Febrero del 2021	Japón	No aplica	286	-Carga viral en casos que resultaron en muerte : $3.57 \times 10^9 \pm 4.70 \times 10^9$ copias/mL -Pacientes con síntomas: $3.92 \times 10^8 \pm 1.60 \times 10^9$ copias/mL -Pacientes asintomáticos: $4.92 \times 10^7 \pm 1.48 \times 10^7$ copias/ml -Personas mayores de 60 presentaron más carga viral
Kim C, Kim W, Jeon JH, Seok H, Kim SB, Choi HK, Yoon YK, Song JY, Park DW, Sohn JW, Choi WS.	COVID-19 infection with asymptomatic or mild disease severity in young patients: Clinical course and association between prevalence of pneumonia and viral load	Marzo del 2020	Korea	No aplica	115	Los pacientes con neumonía presentaron mayor carga viral que los que no tenían neumonía.
Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, Li F, Xu Q, Zhang Y, Xu S, Song Z, Zeng Y, Shen Y, Shi Y, Zhu T, Lu H.	Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China	Enero del 2020	China	No aplica	249	Los pacientes en UCI tardaron más días en estar libres de partículas virales.

<p>Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, Xie G, Lin S, Wang R, Yang X, Chen W, Wang Q, Zhang D, Liu Y, Gong R, Ma Z, Lu S, Xiao Y, Gu Y, Zhang J, Yao H, Xu K, Lu X, Wei G, Zhou J, Fang Q, Cai H, Qiu Y, Sheng J, Chen Y, Liang T.</p>	<p>Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China</p>	<p>Enero del 2020</p>	<p>China</p>	<p>No aplica</p>	<p>96 Participantes</p>	<p>En 41% se encontró ARN en el plasma. El virus fue detectado por más tiempo en los pacientes severos. En las muestras respiratorias si se encontró diferencia significativa entre la cantidad de carga viral, los severos tenían la carga viral más alta.</p>
<p>Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F.</p>	<p>Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019</p>	<p>Febrero del 2020</p>	<p>China</p>	<p>No aplica</p>	<p>48</p>	<p>Solo 5 pacientes que estaban en estado crítico presentaron partículas virales en el plasma. Menos cuenta de linfocitos en pacientes severos. Pacientes con Viremia presentaron un aumento significativo en la cantidad de IL-6</p>
<p>.Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, Papadima K, Mellou K, Spanakis N, Kossyvakis A, Gioula G, Exindari M, Froukala E, Martinez-Gonzalez B, Panayiotakopoulos G, Papa A, Mentis A, Tsakris</p>	<p>Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection</p>	<p>Mayo del 2020</p>	<p>Grecia</p>	<p>No aplica</p>	<p>1,122</p>	<p>Los paciente con alta carga viral en tracto respiratorio alta, tendían a ser mayores de 50 años, presentar comorbilidad, padecer COVID 19 severo y durar más tiempo con necesidad de intubación.</p>

Eberhardt KA, Meyer-Schwickerath C, Heger E, Knops E, Lehmann C, Rybniker J, Schommers P, Eichenauer DA, Kurth F, Ramharter M, Kaiser R, Holtick U, Klein F, Jung N, Di Cristanziano V.	RNAemia Corresponds to Disease Severity and Antibody Response in Hospitalized COVID-19 Patients	Marzo del 2020	Alemania	No aplica	32	14 pacientes tenían partículas virales en plasma 5 de los 6 pacientes que fallecieron presentaron viremia.
Chen L, Wang G, Long X, Hou H, Wei J, Cao Y, Tan J, Liu W, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhao J, Huang G, Sun Z, Wang W, Zhou J.	Dynamics of Blood Viral Load Is Strongly Associated with Clinical Outcomes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: A Prospective Cohort Study	Enero del 2020	China	No aplica	52	No se encontró diferencia significativa en el promedio de tiempos de eliminación del virus entre los pacientes severos y moderados, pero sí en pacientes críticos. Los pacientes críticos tenían mucha más carga viral en plasma,
Faico-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N.	Is Higher Viral Load in SARS-CoV-2 Associated with Death?	Marzo del 2020	Brazil	No aplica	875	Pacientes con alta carga presentaron una tasa más alta de mortalidad.
Magleby R, Westblade LF, Trzebecki A, Simon MS, Rajan M, Park J, Goyal P, Safford MM, Satlin MJ.	Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019.	Marzo del 2020	Estados Unidos de América	No aplica	678	Mayor carga viral más riesgo de muerte, intubación
Zacharioudakis IM, Prasad PJ, Zervou FN, Basu A, Inglima K, Weisenberg SA, Aguero-Rosenfeld ME	Association of SARS-CoV-2 Genomic Load with Outcomes in Patients with COVID-19.	Marzo del 2020	Estados Unidos de América	No aplica	457	Mayor carga viral más riesgo de muerte, intubación .

Shlomai A, Ben-Zvi H, Glusman Bendersky A, Shafran N, Goldberg E, Sklan EH.	Nasopharyngeal viral load predicts hypoxemia and disease outcome in admitted COVID-19 patients	Marzo del 2020	Israel	No aplica	170	Mayor carga viral más riesgo de muerte, intubación .
Liou TG, Adler FR, Cahill BC, Cox DR, Cox JE, Grant GJ, Hanson KE, Hartsell SC, Hatton ND, Helms MN, Jensen JL, Kartsonaki C, Li Y, Leung DT, Marvin JE, Middleton EA, Osburn-Staker SM, Packer KA, Shakir SM, Sturrock AB, Tardif KD, Warren KJ, Waddoups LJ, Weaver LJ, Zimmerman E, Paine R 3rd.	SARS-CoV-2 innate effector associations and viral load in early nasopharyngeal infection.	Abril del 2020	Estados Unidos de América	No aplica	40	ACE2 aumenta en pacientes infectados y esto incrementa la carga viral. Respuesta inmune es más alta en pacientes con más carga viral
Tang K, Wu L, Luo Y, Gong B.	Quantitative assessment of SARS-CoV-2 RNAemia and outcome in patients with coronavirus disease 2019.	Marzo del 2021	No aplica	21	No aplica	Viremia está relacionada con mas admisión a UCI y muerte
Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Domínguez-Gil M, Resino S, Martín-Fernández M, Ryan Murua P, Pérez-García F, Tamayo L, Lopez-Izquierdo R, Bustamante E, Aldecoa C, Gómez JM, Rico-Feijoo J, Orduña A, et al...	Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19.	Marzo del 2020	España	No aplica	250	Viremia asociada con pacientes críticos, sin embargo los pacientes que fallecieron presentaron carga viral aún más alta. Carga viral alta asociada a más inflamación, neutrófilos, células NK

Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, Huang C, Garamani N, Gombar S, Yamamoto F, Murugesan K, Kurzer J, Zehnder J, Pinsky BA.	High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease.	Marzo del 2020	Estados Unidos de América	No aplica	85	El virus en el plasma estuvo presente en 22 de los 28 pacientes que necesitaron hospitalización . Viremia está relacionada con mas admisión a UCI y muerte
Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, Xiao F, Li Y, Kolachalama VB, Li Y, Wang X, Xu H.	Relationship Between serum SARS-CoV-2 nucleic acid(RNAemia) and Organ Damage in COVID-19 Patients: A Cohort Study.	Enero del 2020	China	No aplica	85	En Pacientes con viremia es más común la falla de un órgano y la muerte
Veyer D, Kernéis S, Poulet G, Wack M, Robillard N, Taly V, L'Honneur AS, Rozenberg F, Laurent-Puig P, Bélec L, Hadjadj J, Terrier B, Péré H.	Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value.	Marzo del 2020	Francia	No aplica	58	Alta carga viral relacionada con casos críticos Viremia encontrado en 88%de los casos críticos
Prebensen C, Myhre PL, Jonassen C, Rangberg A, Blomfeldt A, Svensson M, Omland T, Berdal JE.	SARS-CoV-2 RNA in plasma is associated with ICU admission and mortality in patients hospitalized with COVID-19. Clin	Marzo del 2020	Noruega	No aplica	123	Más carga viral vinculada con mayor admisión a UCI y muerte. Carga detectable a plasma mayor prevalencia en pacientes en UCI
Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, Hammas B, Grabbe M, Dillner J, Ursing J.	SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study.	Abril del 2020	Suecia	No aplica	167	Las personas con positivo para SARS-CoV 2 en plasma tienen más probabilidad de tener que ser ingresadas al hospital y morir.

<p>Berastegui-Cabrera J, Salto-Alejandre S, Valerio M, Pérez-Palacios P, Revillas FAL, Abelenda-Alonso G, Oteo-Revuelta JA, Carretero-Ledesma M, Muñoz P, Pascual Á, Gozalo M, Rombauts A, Alba J, García-Díaz E, Rodríguez-Ferrero ML, Valiente A, Fariñas MC, Carratalà J, Santibáñez S, Camacho-Martínez P, Pachón J, Cisneros JM, Cordero E, Sánchez-Céspedes J. J</p>	<p>SARS-CoV-2 RNAemia is associated with severe chronic underlying diseases but not with nasopharyngeal viral load.</p>	<p>Marzo 2021</p>	<p>España</p>	<p>No aplica</p>	<p>72</p>	<p>La carga en una muestra nasofaríngea no sirve como indicador de progresión. La muestra de plasma (viremia) puede ser indicador de la progresión</p>
<p>Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, Black M, Feng X, Shen G, Call M, Kim MJ, Lytle A, Belovarac B, Vougiouklakis T, Lin LH, Moran U, Heguy A, Troxel A, Snuderl M, Osman I, Cotzia P, Jour G.</p>	<p>Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. Am</p>	<p>Marzo del 2020</p>	<p>Estados Unidos de América</p>	<p>No aplica</p>	<p>205</p>	<p>No encontraron una relación entre la carga viral y el pronóstico de la enfermedad . A mayor carga menor duraciones síntomas</p>

<p>Biguenet A, Bouiller K, Marty-Quinternet S, Brunel AS, Chirouze C, Lepiller Q. J</p>	<p>SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clinical and biological features.</p>	<p>Marzo del 2020</p>	<p>Francia</p>	<p>No aplica</p>	<p>453</p>	<p>No hubo una correlación entre la carga viral y la progresión de la enfermedad</p>
<p>Hasanoglu I, Korukluoglu G, Asilturk D, Cosgun Y, Kalem AK, Altas AB, Kayaaslan B, Eser F, Kuzucu EA, Guner R.</p>	<p>Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg</p>	<p>Mayo del 2020</p>	<p>Turquia</p>	<p>No aplica</p>	<p>60</p>	<p>Los asintomáticos tenían más carga viral La carga bajaba a medida que incrementa la severidad</p>

Le Borgne P, Solis M, Severac F, Merdji H, Ruch Y, Alamé Intern K, Bayle E, Hansmann Y, Bilbault P, Fafi-Kremer S, Meziani F	SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs in the emergency department does not predict COVID-19 severity and mortality.	Marzo del 2020	Francia	No aplica	287	La carga inicial no presentó relación con el índice de mortalidad. En pacientes severos la carga viral fue más baja que en casos moderados
--	---	----------------	---------	-----------	-----	--

Tabla #1: Resultados de la relación entre la carga viral y la progresión de la enfermedad COVID 19.

TABLA #2

Autores	Título	Fecha publicación del estudio	ACE2	Expresión de ACE2 en células endoteliales	SARS-COV 2 en células endoteliales
Guney C, Akar F.	Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes.	2021	A. Menciona la expresión de ACE2 en las células endoteliales B. Estudios demuestran inclusión de partículas de SARS-CoV 2 en células endoteliales C. TMPRSS2 en células endoteliales	Sí	Sí

Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M.	Inhibition of ACE2 Expression by Ascorbic Acid Alone and its Combinations with Other Natural Compounds.	Feb, 2021	A. Estudio con células endoteliales de los capilares del pulmón, con el objetivo de ver el efecto del ácido ascórbico B. Para comprobar la presencia de ACE2 se empleó el método “western blot”, el cual comprobó la expresión de este.	Sí	No lo menciona, no aplica
Amraei R, Rahimi N.	COVID-19, Renin- Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. Cells.	Julio 2020	A. Menciona la expresión de ACE2 en las células endoteliales	Sí	No lo menciona, no lo niega
Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z.	Role of angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19.	Julio 2020	A. Menciona la expresión de ACE2 en los vasos sanguíneos B. Cita a estudios que reportan inclusión que muestran de SARS en células endoteliales	Sí	Sí
Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton- Piallat ML, Bäck M.	Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science	Dicemb re 2020	A. Asevera infección de SARS- CoV 2 en células endoteliales B. TMPRSS2 endotelial se eleva en los procesos angiogénicos C. Partículas virales en órganos altamente irrigados D. SARS CoV 2 en las células endoteliales del riñón, corazón, pulmón y piel	Sí	Sí

Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS.	Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues	Abril 2020	A. ACE2 expresado en bajas cantidades en los vasos sanguíneos	Sí	No lo menciona, no aplica
Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, Pyrc K, Łabaj PP, Vafaee R, Taheri M, Sanak M.	Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection	Julio 2020	A. Menciona la expresión de ACE2 en las células endoteliales	Sí	No lo menciona, no aplica
Labò N, Ohnuki H, Tosato G	Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. Cells	Junio 2020	A. ACE2 en células endoteliales de varios órganos B. Afirma infección de las células endoteliales por SARS-CoV 2	Sí	Sí
Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R.	Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course	Octubre 2020	A. ACE2 en las células endoteliales B. SARS-CoV 2 infecta las células endoteliales	Sí	Sí
Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY.	Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2	Mayo 2020	A. Las células endoteliales expresan ACE2	Sí	No lo menciona, no aplica

Cheng H, Wang Y, Wang GQ.	Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19	Julio 2020	A. ACE2 presente en las células endoteliales de las venas y arterias	Sí	No lo menciona, no aplica
Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X.	SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy	Junio 2020	A. Células endoteliales a pesar de expresar poco ACE2 son infectadas por SARs-Cov 2	Sí	Sí
Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H.	Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.	Mayo 2020	A. Afirma presencia de ACE2 en células endoteliales B. Estudio de infección de SARs-CoV 2 en las células endoteliales de distintos tejidos humanos, en los que si se encontró inclusión viral	Sí	Sí
Oxford AE, Halla F, Robertson EB, Morrison BE.	Endothelial Cell Contributions to COVID-19	Septiembre, 2020	A. Co-expresión de ACE2 y TMPRSS2 en los tejidos vasculares B. Infección de SARs-CoV 2 en las células endoteliales	Sí	Sí
Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L.	The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection.	Junio 2020	A. ACE 2 en células endoteliales B. ACE2 en vasos de la mucosa oral	Sí	Sí

Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC.	COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection?	Octubre 2020	A. Entrada del SARS-CoV 2 por medio del ACE2 a las células endoteliales	Sí	Sí
Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H.	Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.	Junio 2004	A. Estudio con recolección de 15 órganos incluyendo la mucosa oral B. Se logró observar la presencia de ACE2 con inmunohistoquímica en los vasos sanguíneos de la mucosa oral C. ACE2 estuvo presente en los vasos sanguíneos de todos los especímenes	Sí	No lo menciona, no aplica
Fosse JH, Haraldsen G, Falk K, Edelmann R.	Endothelial Cells in Emerging Viral Infections	Feb, 2021	A. ACE2 en células endoteliales B. Replicación de células endoteliales	Sí	Sí

<p>McCracken IR, Saginc G, He L, Huseynov A, Daniels A, Fletcher S, Peghaire C, Kalna V, Andaloussi-Mäe M, Muhl L, Craig NM, Griffiths SJ, Haas JG, Tait-Burkard C, Lendahl U, Birdsey GM, Betsholtz C, Nosedá M, Baker AH, Randi AM.</p>	<p>Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. Circulation.</p>	<p>Feb, 2021</p>	<p>A. Los resultados mostraron que la infección por SARs-CoV 2 es poco probable células endoteliales B. Hubo replicación sin embargo fue muy baja en comparación con la carga viral a la que fue expuesto</p>	<p>SÍ</p>	<p>No</p>
<p>Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER.</p>	<p>Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 To Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses</p>	<p>Diciembre, 2020</p>	<p>A. Menciona estudios que aseguran que la presencia de ACE2 en los vasos sanguíneos se limita a la túnica media B. Hicieron una estudio que demostró la incapacidad del SARs-CoV 2 de infectar células endoteliales C. Las células endoteliales expresan ACE2 pero en pocas cantidades D. Se plantea la posibilidad de que el virus incrementa el ACE2 en las células endoteliales</p>	<p>No</p>	<p>No</p>

Ahmetaj-Shala B, Peacock T, Baillon L, Swann O, Gashaw H, Barclay W et al..	Resistance of endothelial cells to SARS-CoV-2 infection in vitro	Noviembre, 2020	A. Estudio in vitro con células endoteliales expresadas de ACE2 y BASIGIN B. Se expuso las células al SARS-CoV 2 y no se obtuvo replicación viral	Sí	No
---	--	-----------------	--	----	----

Tabla #2: Resultados de la presencia de ACE2 expresado en las células endoteliales y la replicación del SARS-CoV 2 en las células endoteliales.

La tercera Tabla (Tabla #3) de resultados, muestra si hay un aumento de células endoteliales en la enfermedad periodontal, mediante dos indicadores, uno es la mención del incremento de factor de crecimiento endotelial y otro es la mención de angiogénesis en la enfermedad periodontal, de los 16 artículos que se tomaron en cuenta en este análisis del incremento de células endoteliales solo dos autores negaron la angiogénesis y el incremento del factor de crecimiento endotelial en la enfermedad periodontal (13%) (30;87-98).

TABLA #3

AUTOR	TITULO	MENCIÓN DE INCREMENTO DE FACTORES DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	MENCIÓN DE ANGIOGÉNESIS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL	AÑO	NOTAS
Vladau M, Cimpean AM, Balica RA, Jitariu AA, Popovici RA, Raica M	VEGF/VEGFR2 Axis in Periodontal Disease Progression and Angiogenesis: Basic Approach for a New Therapeutic Strategy. In Vivo	Sí	Sí	2016	Estudio en el que se concluyó que la cantidad de VEGF aumenta a medida que incrementa la progresión de la enfermedad periodontal.

Artese L, Piattelli A, de Gouveia Cardoso LA, Ferrari DS, Onuma T, Piccirilli M, Favero M, Perrotti V, Simion M, Shibli JA.	Immunoexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase	Sí	Sí	2010	Aumento de VEGF con la enfermedad periodontal e incremento de la densidad microvascular
Sakallioğlu EE, Sakallioğlu U, Lütfioğlu M, Pamuk F, Kantarci A.	Vascular endothelial cadherin and vascular endothelial growth factor in periodontitis and smoking	Sí	Sí	2015	Pacientes con periodontitis presentaban más del doble de VEGF.
Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR.	Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease	Sí	Sí	2007	VEGF aumenta en la enfermedad periodontal estudio en el que el grupo con periodontitis más del doble de VEGF que el grupo control y a su vez se observó una disminución a la mitad del mismo después del tratamiento.
Vasconcelos RC, Costa Ade L, Freitas Rde A, Bezerra BA, Santos BR, Pinto LP, Gurgel BC.	Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues.	Sí	Sí	2016	Destaca la diferencia entre cantidad de factor entre los sujetos con gingivitis y los que presentaban periodontitis siendo el último grupo el que contiene mayor cantidad de factor.

Unlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yeşilbek B, Boyacıoğlu H.	Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients.	Sí	Sí	2003	Comparación de la cantidad de expresión del factor en pacientes periodontalmente comprometidos, sanos, y diabéticos con y sin periodontitis, mostrando incremento entre el grupo control y el grupo con periodontitis
Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G, Rubini C, Faloia E, Boscaro M, Tirabassi G, Piemontese M.	Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes.	Sí	Sí	2009	Comparación de la cantidad de expresión del factor en pacientes periodontalmente comprometidos con y sin diabetes mostrando diferencia significativa, demostrando un incremento de factor frente a la enfermedad periodontal.
Penmetsa GS, Baddam S, Manyam R, Dwarakanath CD.	Comparison of the number of gingival blood vessels between type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis patients: An immunohistological study.	Sí	Sí	2015	Presentaron un estudio cuyo resultado demostró el un aumento cerca del doble de vasos sanguíneos entre personas con salud periodontal y enfermedad periodontal siendo estos últimos los que tenían mayor cantidad

R P, Sreedhara A, P I, Sarkar I, Kumar CS.	Vascular endothelial growth factor levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal therapy.	Sí	Sí	2014	Aumenta de la mano de la severidad de la enfermedad periodontal
Mazurek-Mochol M, Łagocka R, Dembowska E, Kozak M, Sawczuk M, Maciejewska A, Malinowski D, Safranow K, Pawlik A.	Lack of Association Between the VEGFA Gene Rs699947 Polymorphism and Periodontal Disease	Sí	Sí	2020	El polimorfismo del gen no fue relevante para la expresión del factor en la periodontitis
Zhang Z, Shuai Y, Zhou F, Yin J, Hu J, Guo S, Wang Y, Liu W.	PDLSCs Regulate Angiogenesis of Periodontal Ligaments via VEGF Transferred by Exosomes in Periodontitis.	Sí	Sí	2020	Aumento de VEGF con la enfermedad periodontal
Zoellner H, Chapple CC, Hunter N.	Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation.	Sí	Sí	2002	Aumento de VEGF con la enfermedad periodontal
Chapple CC, Kumar RK, Hunter N.	Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease.	Sí	Sí	2000	La densidad de los vasos sanguíneos próximos a las bolsas periodontales aumentaba de acuerdo a la severidad.
Niklander S, Bordagaray MJ, Fernández A, Hernández M.	Vascular Endothelial Growth Factor: A Translational View in Oral Non-Communicable Diseases	Sí	Sí	2021	Resalta el papel de fomentar la formación de vasos sanguíneos del factor VEGF
Johnson RB, Serio FG, Dai X. diseases.	Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal	No	No	1999	No se encontro diferencia significativa

Keles GC, Cetinkaya BO, Eroglu C, Simsek SB, Kahraman H.	Vascular endothelial growth factor expression levels of gingiva in gingivitis and periodontitis patients with/without diabetes mellitus.	No	No	2010	No se encontro diferencia significativa
--	--	----	----	------	---

Tabla #3: Resultados del aumento de la angiogénesis o del VEGF en las personas con enfermedad periodontal.

La cuarta y última tabla de la teoría de la replicación (*Anexas Tabla #4*), muestra que células de defensa elevadas en la enfermedad periodontal⁽⁹⁹⁻¹¹³⁾. Esto se tomó en cuenta ya que las células de defensa son portadoras del CD147⁽¹¹⁴⁾. De lo mencionado se puede resaltar que de los 15 artículos que se tomaron en cuenta que 12 de estos mencionaron específicamente que los neutrófilos se encuentran elevados, 6 mencionaron a los linfocitos, 5 a los leucocitos en general y dos artículos mencionaron a otras células de defensa⁽⁹⁹⁻¹¹³⁾.

TABLA #4

AUTOR	TÍTULO	CÉLULAS DE DEFENSA QUE SE VEN AUMENTADAS EN LA INFLAMACIÓN DEL PERIODONTO
Niki M. Moutsopoulos, and Joanne E. Konkel	Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier	- Anticuerpos sistemáticos a patógenos periodontales - Neutrófilos - Mastocitos - Monocitos - Células dendríticas - Linfocitos
Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M.	Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease.	- Leucocitos
Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM.	Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier.	- Células T - Células B (NO PRESENTES EN SALUD) - Neutrófilos
Ji S, Choi Y.	Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens	- Neutrófilos
Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M.	Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss.	- Neutrófilos
Bosshardt DD.	The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences.	- Leucocitos - Neutrófilos - Células B - Células T

Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM.	T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario	- - -	Células T Células B Células plasmáticas
Pejić A, Kesić L, Pesić Z, Mirković D, Stojanović M.	White blood cell count in different stages of chronic periodontitis	- - -	Leucocitos Neutrófilos Linfocitos
Shah R, Thomas R, Mehta DS.	Neutrophil priming: Implications in periodontal disease.	-	Neutrófilos
Hirschfeld J.	Neutrophil Subsets in Periodontal Health and Disease: A Mini Review.	-	Neutrófilos
Hajishengallis G.	New developments in neutrophil biology and periodontitis.	- -	Neutrófilos Leucocitos
Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F, Benavides-Reyes C, Abadía-Molina F, Mesa F.	Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis	-	Neutrófilos
Acharya AB, Shetty IP, Jain S, Padakannaya I, Acharya S, Shettar L, Thakur S.	Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic periodontitis before and after nonsurgical therapy	- -	Neutrófilos Linfocitos
Vitkov,L.;Muñoz,L.E.; Knopf, J.; Schauer, C.; Oberthaler, H.; Minnich, B.; Hannig, M.; Herrmann, M.	Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets	-	Neutrófilos
Khoury W, Glogauer J, Tenenbaum HC, Glogauer M.	Oral inflammatory load: Neutrophils as oral health biomarkers	-	Leucocitos

Tabla #4: Resultados del aumento de las células de defensa en las personas con enfermedad periodontal.

En cuanto a los resultados de la teoría endotelial, se realizaron dos tablas, la Tabla #5 (Tabla #5), en la que se analiza el impacto que tiene la simple unión del virus al receptor ACE2, dando como resultado que de 15 artículos se mencionó como efectos inflamación (21%), desbalance del sistema RAS (18%), regulación negativa del ACE2 (16%), vasodilatación (13%), trombosis o agregación plaquetaria (13%), aumento del estrés oxidativo (5%) y muerte celular (5%), esto claramente tiene un efecto en la progresión de la enfermedad COVID 19 ^(17:113-127).

TABLA #5

AUTOR	TITULO	AÑO	EFEECTO DE LA UNIÓN ENTRE EL SARS-COV 2 Y EL ACE2
Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, Pareek V.	SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients.	2020	<ul style="list-style-type: none">- Regula de manera negativa al receptor ACE2- Agregación plaquetaria (trombosis)- Desbalance en el sistema renina-angiotensina
Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, Castaldo G, Bianco A.	ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2.	2020	<ul style="list-style-type: none">- Regula de manera negativa al receptor ACE2- Aumento de Ang II- Inflamación- Fibrosis- Activación de la COX 2- Desbalance en el sistema calicefina-cinina
Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, Choudhary AK.	Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gateway to multiple organ failure syndromes.	2020	<ul style="list-style-type: none">- Permeabilidad vascular- Inflamación
Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F.	The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection.	2020	<ul style="list-style-type: none">- Regula de manera negativa al receptor- Aumento de AngII- Lesión pulmonar
Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH.	COVID-19 and the endothelium.	2020	<ul style="list-style-type: none">- Inflamación endotelial- Muerte celular

Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM, Tilton J, Cheng F, Harding CV, Young JB, Mehta N, Cameron SJ, McCrae KR, Schmaier AH, Smith JD, Kalra A, Gebreselassie SK, Thomas G, Hawkins ES, Svensson LG.	SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy.	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Lesión a nivel pulmonar - Permeabilidad vascular
Wu T, Zhang H, Hu E, Ma J.	Potential pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 2020	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Activa el sistema renina-angiotensina - Vasodilatación
Saba L, Gerosa C, Fanni D, Marongiu F, La Nasa G, Caocci G, Barcellona D, Balestrieri A, Coghe F, Orru G, Coni P, Piras M, Ledda F, Suri JS, Ronchi A, D'Andrea F, Cau R, Castagnola M, Faa G.	Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Lesión endotelial - Más Ang II
Banu N, PanikarSS, Leal LR, Leal AR.	Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Regula de manera negativa al receptor ACE2 - Aumento de AngII - Tormenta de citoquinas - Aumento de macrófagos - Pérdida de la protección del ACE2 al pulmón - Mayor estrés oxidativo
Giordo R, Paliogiannis P, Mangoni AA, Pintus G.	SARS-CoV-2 and endothelial cell interaction in COVID-19: molecular perspectives	2021	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de la actividad cardioprotectora del ACE2 - Inflamación endotelial - Agregación planetaria

I Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, Wang H, Zhang J, Yuan JX, Malhotra A, Manor U, Wang S, Yuan ZY, Shyy JY.	SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2	2021	<ul style="list-style-type: none"> - Regula de manera negativa al receptor - Endotelitis - Vasodilatación
Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, Hosseinkhani S.	Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. Biomed Pharmacother	2021	<ul style="list-style-type: none"> - Regula de manera negativa al receptor - Aumento de AngII - Empeora los síntomas del COVID19 - Trombosis - Incremento del estrés oxidativo - Incremento de angiogénesis
Du F, Liu B, Zhang S.	COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness	2021	<ul style="list-style-type: none"> - Lesión vascular - Agregación planetaria - Inflamación
Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S, Bandini L, Storti B, Bizzarri R, Zucchi R	ACE2 in the Era of SARS-CoV-2: Controversies and Novel Perspectives.	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Apoptosis - Pyroptosis - Inflamación

Tabla #5: Resultados del efecto de la unión del SARS-CoV 2 al ACE2.

La segunda tabla de la teoría endotelial expone 10 artículos que denominan a la enfermedad periodontal como una enfermedad endotelial y en consecuencia contribuye a los efectos endoteliales de la COVID 19⁽¹²⁸⁻¹³⁷⁾.

TABLA #6

AUTOR	TÍTULO	AÑO
Kadhim SS, Al-Windy SA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI.	Al-Gareeb AI. Endothelin-1 is a surrogate biomarker link severe periodontitis and endothelial dysfunction in hypertensive patients: The potential nexus.	2019
Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO.	Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide.	2017
Li X, Tse HF, Jin LJ.	Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD.	2011
Ruiz Álvaro J, Latorre Catalina, Escobar Francina M, Velosa Juliana, Ferro María B, Uriza Felipe et al .	Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial valorada por vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial: Estudio piloto.	2013
Mendes RT, Fernandes D.	Endothelial dysfunction and periodontitis: The role of inflammatory serum biomarkers. Dent Hypotheses	2016
Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J.	Treatment of periodontitis and endothelial function	2007
Gurav AN.	The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction.	2014
Parvaneh M, Witting PK, Ku J, Moradi T, Eroglu E, Freedman B, Sutherland GT, McCorkindale A, Guennewig B, Choowong P, Bell-Anderson K, Cooney G, Thomas SR, Eberhard J.	Periodontitis induces endothelial dysfunction in mice.	2021
Holtfreter B, Empen K, Gläser S, Lorbeer R, Völzke H, Ewert R, Kocher T, Dörr M. P	Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study.	2013

Juliana Velosa-Porras; Francina Maria Escobar Arregoces, Catalina Latorre Uriza, Alvaro J. Ruiz	Endothelial Dysfunction, Its Relationship with Chronic Periodontal Disease, and Other Associated Risk Factors Alternate Title: Endothelial Dysfunction and Periodontal Disease	2021
---	--	------

Tabla #6: Resultados de los artículos encontrados que mencionan a la periodontitis como una enfermedad endotelial.

Finalmente para la teoría de la inflamación, se buscó el efecto de la enfermedad periodontal a nivel sistémico, esto se evaluó por los biomarcadores inflamatorios mencionados como elevados en 15 artículos de la inflamación periodontal a nivel sistémico (Tabla #7), siendo el resultado los biomarcadores elevados en la enfermedad periodontal: TNF (23%), IL 6(20%), IL 1 (20%) ,CRP (26%) ,IL 8 (6%), IL 10 (3%) y IFN- γ (3%)⁽¹³⁸⁻¹⁵²⁾.

TABLA #7

AUTOR	TITULO	Año	BIOMARCADORES DE LA INFLAMACIÓN ELEVADOS EN LA PERIODONTITIS
Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R.	Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease	2018	- CRP - IL-1 - IL-6 - IL-8 - TNF α
Gomes FI, Aragão MG, Barbosa FC, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV.	Inflammatory Cytokines Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α - Novel Biomarkers for the Detection of Periodontal Diseases: a Literature Review	2016	- IL-1 - TNF α
Jain H, Mulay S.	Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker?	2014	- CRP - IL-1 - IL-6 - IL-8 - TNF α
Taba M Jr, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV.	Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases	2005	- IL-1 - IL-6 - TNF- α

Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. of periodontitis	Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds	2010	- -	IL-1 CRP
Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho Gda R, Cruz SS, Santos CA, Dunningham L, Miranda LF, Barbosa MD.	Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis	2012	-	CRP
Zekeridou A, Mombelli A, Cancela J, Courvoisier D, Giannopoulou C.	Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid?	2019		IL-1 IL-6 IFN- γ
Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, Harris T, Kurella M, Satterfield S, Visser M, Newman AB.	Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population.	2005	- - -	TNF- α CRP IL-6
Gokul K, Faizuddin M, Pradeep AR.	Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health & disease: A biochemical study.	2012	-	TNF- α
Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T.	Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis	2010	- -	TNF- α IL-10 r
Pejcic, A., Kesic, L.J. & Milasin, J.	C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis.	2011	-	CRP
Ardila CM, Guzmán IC.	Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis.	2015	-	CRP
D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N.	Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis.	2010	- -	CRP IL-6
Kalburgi V, Sravya L, Warad S, Vijayalaxmi K, Sejal P, Hazeil Dj.	Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases?	2014	-	CRP

Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, Memida T, Oue H, Fujita T, Ouhara K, Kajiya M, Mizuno N, Kanematsu T, Tsuga K, Kurihara H.	IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood-Brain Barrier.	2020	- TNF- α , - IL-1 - IL-6
--	---	------	---------------------------------------

Tabla #7: Resultados de los biomarcadores elevados en la enfermedad periodontal.

Discusión

Teoría de Replicación

Una vez que el cuerpo humano entra en contacto con una partícula viral, la entrada de este depende netamente de la presencia e interacción del virus con el receptor de la célula del huésped por la que el virus posee tropismo ^(34,35). Al hablar de un virus es necesario resaltar que la replicación viral no es posible sin la entrada del virus a la célula diana, ya que este microorganismo no es capaz de replicarse por sí solo ^(36,37).

Los coronavirus como los demás virus también necesitan de la entrada a la célula del huésped para poder replicarse. El mecanismo de replicación viral del SARs-CoV 2 inicia con la fijación de la glicoproteína viral “S”, llamada espiga, al receptor en la célula del huésped, la proteína “S” tiene unas proyecciones que le da la apariencia de “corona” característica de los Betacoronavirus ^(157,158).

A su vez dicha glicoproteína contiene dos subunidades, la S1 y la S2, la primera es la que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) y se encarga de la unión al receptor del hospedador, mientras que la S2 se encarga de la fusión de la membrana ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾. Sin embargo para que la fusión se realice es necesario el clivaje de la proteína “S” mediante una proteasa humana, esta puede ser la TMPRSS2,

Catepsina B, Tripsina y matrisa, entre otras ⁽¹⁶²⁾. Desde que se publicó su secuencia genómica se detonó su coincidencia de 79.6% con el SARs-CoV, por otro lado uno de sus más recientes estudios resaltan que uno de los cambios en la secuencia da como resultado el sitio de clivaje en la proteína “S” a la proteasa FURIN, este sitio de clivaje no se encuentra presente en el SARs-CoV ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁷⁾.

Una vez que el genoma del patógeno es liberado al citoplasma de la célula infectada, este emplea los organelos para poder generar partículas virales que serán expulsadas de la célula provocando la apoptosis de la misma ⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾. Por cada célula infectada se estima que se liberan alrededor de 10-100 partículas infecciosas ⁽²³⁾.

La carga viral es el término utilizado para hacer referencia a la cantidad aproximada de viriones en una muestra de fluido, con esto se calcula la cantidad de partículas virales en una persona ⁽¹⁷¹⁾. Dicha carga es una forma de cuantificar y de reflejar la replicación del virus ⁽²⁴⁾. Este procedimiento es de gran ayuda en varias enfermedades de índole viral como en el VIH, en el que se lo emplea como método de diagnóstico y control del estado de la infección ⁽¹⁷²⁾. La cuantificación de partículas virales por milímetro también

es un referente para la progresión clínica y de la efectividad del tratamiento^(173,174). Es importante mencionar que varios estudios han revelado que la boca es uno de los sitios con mayor carga viral por SARs-CoV 2 y una de las principales vías de contagio⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾.

Por consiguiente es de vital importancia tratar de comprender cuál es la relación entre la carga viral inicial de una persona con COVID-19 y la progresión de esta patología. Con este fin a lo largo de esta pandemia se han realizado alrededor del mundo diversos estudios para comprender la relación, en el presente escrito se describe a breves rasgos los hallazgos de algunos de estos estudios en la *Tabla #1* (34-63).

En primer lugar en un estudio realizado en Hong Kong por Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, et al..., en Mayo del pasado año donde se realizó un monitoreo a la actividad viral por medio de muestras de saliva de los 23 participantes, los cuales fueron agrupados de acuerdo a la severidad de la enfermedad, se concluyó que los pacientes con COVID 19 severo presentan un nivel superior de linfopenia, y alrededor de 1 log₁₀ más de carga viral que los casos moderados⁽³⁴⁾.

Otro estudio realizado China en febrero del 2020 con 76 pacientes positivos a infección por SARs-CoV 2, analizando la

carga viral, reportó que los pacientes clasificados como severos tenían una carga viral hasta 60 veces más alta y prolongada que los pacientes con enfermedad moderada.⁽³⁵⁾

De la misma manera, se puede observar en un estudio realizado en Suiza, tomando en cuenta a 1.145 participantes, que la carga viral en los pacientes que fallecieron a causa de este nuevo coronavirus fue más alta que aquellos que sobrevivieron⁽³⁷⁾. Acotando a esta relación en el estudio publicado por Jesse Fajnzylber, James Regan y Kendyll Coxen, et al..., donde se tomó un grupo de estudio de 231 personas infectadas incluyendo pacientes hospitalizados, otro grupo de pacientes con síntomas pero sin necesidad de hospitalización y pacientes recuperados, de los cuales se mostró que los pacientes severos presentan con más frecuencia cantidades más altas de carga viral en plasma y a su vez factores elevados como: Interleucina 6, Proteína reactiva C y linfopenia⁽³⁸⁾. Las personas que fallecieron tenían alrededor de 1.0 log₁₀ más que aquellos que se recuperaron, a su vez en este estudio se mostró que la muestra más confiable como indicador para el pronóstico de la enfermedad, fue la carga viral en el plasma⁽³⁸⁾.

De la misma manera en la investigación clínica realizada por Kim C, Kim W, Jeon JH, Seok H, Kim SB, Choi HK, et al en

Marzo del 2020 donde se encontró una diferencia significativa en la carga viral de los pacientes con neumonía y los pacientes sin neumonía, siendo la carga más alta la del primer grupo ⁽⁴⁰⁾.

Sin embargo, hay varios artículos en los que se niega la relación entre la carga viral y la progresión de la enfermedad uno de estos es el estudio reportado por Le Borgne P, Solis M, Severac F, Merdji H, et al... en Francia con 287 sujetos, en este se mostró que la carga viral fue menor en casos severos de COVID-19 ⁽⁶³⁾.

Como se mencionó anteriormente, uno de los puntos claves de la replicación viral es la entrada del virus a la célula del huésped, esto solo se da por medio de un receptor específico, en el caso del SARS-CoV 2 uno de sus receptores principales y comprobados es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ⁽¹⁷⁾. El SARS CoV, el predecesor de este nuevo coronavirus humano tiene como receptor comprobado al ACE2 y la diferencia entre la secuencia de la proteína “S” de estos patógenos es de un 30% de diferencia la cual se le atribuye a que el SARS-CoV 2 posee de 10 a 20 veces más afinidad por el receptor ACE2 ^(62,178).

Además del SARS COV y el SARS COV 2 se ha reportado que el coronavirus humano NL63 también emplea esta vía de entrada ⁽⁹¹⁾.

Uno de los estudios que muestra la compatibilidad del ACE2 con la proteína “S” que presenta el SARS-CoV 2 es la investigación reportada por Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett , et..al, donde se muestra la estructura de la proteína “S” por criomicroscopía electrónica, en el que se pudo observar y cuantificar su alta afinidad por el ACE2 ⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, un estudio empleó un grupo de células HeLa expresando ACE2 y otro grupo de células HeLa que carecían de ACE2 y las expusieron al SARS-CoV 2, dando como resultado la infección del virus al grupo con ACE2 pero no al grupo que carecía del receptor ⁽¹⁶³⁾. Numerosos autores han aceptado y respaldado al ACE2 como un receptor de entrada del virus causante del COVID-19 ^(160,178,179,180,181,182,183,184,185,186). Hasta la publicación de este artículo de nuestro conocimiento no se ha encontrado evidencia contra el rol del ACE2 como receptor de entrada en la patogénesis de SARS-CoV 2.

El ACE2 es una metalopeptidasa que se encuentra expresada en distintas células en varios órganos en el cuerpo entre estos se conoce su expresión en: Intestino, riñones , testículos, mucosa nasal, pulmón (Células alveolares tipo 2), corazón, ojos, hígado, glándulas salivales, cavidad bucal, esófago, vejiga, próstata, tiroides, mamas,

en algunas células como los mastocitos, células T, fibroblastos, macrófagos y células endoteliales ^(175,187,188,189). Siendo estos últimos uno de los enfoques principales del presente estudio.

La presencia de ACE2 en las células endoteliales y por tanto en los vasos sanguíneos es bastante controversial por lo que en la Tabla #2 se exponen a las investigaciones encontradas con relación al ACE2, las células endoteliales y la replicación del nuevo coronavirus en estas ^(31,64-83).

Entre las investigaciones sobre el receptor ACE2 en los vasos sanguíneos una de las más relevantes en la infección por SARS-CoV 2 fue publicada en mayo del 2020, donde se usaron organoides capilares humanos de células pluripotentes inducidas, las cuales expresaban ACE2 y se las expuso al SARs CoV 2⁽¹⁹⁰⁾. Se documentó que el virus fue capaz de infectar y de replicarse en los vasos sanguíneos, la carga en el día 3 fue menor a la carga reportada en el día 6, siendo el incremento exponencial el resultado de la infección del virus a las células endoteliales ⁽¹⁹⁰⁾.

De manera similar numerosos artículos mencionan la expresión de ACE2 en las células que conforman el endotelio ^(64-66;74). Adicionalmente un cuantioso número de estudios tanto in vitro como in vivo, han reportado inclusión e infección del

virus SARs-CoV 2 en las células endoteliales ^(64,67,68,71,72,76). Asimismo se ha señalado la presencia de la proteasa TMPRSS2 en los vasos sanguíneos ^(64,68,77).

A pesar de esto, se encontraron artículos que niegan el papel de las células endoteliales para la replicación del virus ^(81- 83).

Por otro lado, distintos autores han planteado al receptor CD147, como otra vía de entrada del virus a la célula^(19,191-196).EMMPRIN es una proteína de transmembrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que cumple numerosas funciones en el cuerpo humano, entre las que se encuentra la regulación del sistema inmune dado a su presencia en los linfocitos, a su vez juega un papel de alta relevancia en la entrada patógenos como “*plasmodium falciparum*” y el *H.I.V.*⁽¹⁹⁷⁾.

Uno de los artículos más relevantes entre la interacción del SARs-CoV 2 con el nuevo coronavirus es un estudio publicado por Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. En marzo del pasado año, donde emplearon células Vero E6 y con microscopía inmunoelectrónica lograron observar la inclusión de las partículas virales producto de la interacción entre la proteína “S” y el receptor CD147⁽¹⁹⁾.

La posible interacción entre estas proteínas ha llevado que hasta la elaboración del presente estudio, varios grupos de científicos contemplen el uso del Meplazumab, un medicamento *anti-CD147*, como un posible tratamiento para el COVID 19 ^(19, 198).

Dentro de los tejidos con CD147 se encuentran el cerebro, músculo esquelético, riñones, testículos y tejido linfoide ⁽¹⁹⁹⁾. Al contrario del ACE2 el CD147 está altamente expresado en los linfocitos activados, células del sistema inmune como neutrófilos, monocitos y células “*Natural Killers*” ⁽¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾. Se relaciona la presencia de CD147 en linfocitos y el aparente tropismo del virus por este receptor con el cuadro clínico de linfopenia en pacientes COVID 19 ^(201,202). Por otro lado, se han reportado artículos que niegan el empleo del CD147 para la replicación del SARS-CoV 2, pero a pesar de esto algunos plantean la posibilidad que el EMMPRIN pueda afectar de manera indirecta en la infección por este patógeno ⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾.

Durante la enfermedad periodontal, se ha encontrado que se eleva la cantidad de expresión de ambos receptores del SARS-CoV 2, esto se ve reflejado en las tablas de resultados #3 y #4.

En la enfermedad periodontal ocurre un proceso denominado angiogénesis patológica que como su nombre describe es el proceso de la formación de nuevos vasos sanguíneos, como resultado de la inflamación del tejido, ya que estos serán necesarios para suplir de oxígeno y nutrientes al periodonto hiperplásico y como un medio de curación ^(84;206-208). Un indicador claro del nivel de angiogénesis es el aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ya que este promueve la proliferación endotelial, necesaria para la angiogénesis, este incremento se ve reflejado en la enfermedad periodontal como se puede observar en la tabla #3 ^(30;84- 96).

Abundantes estudios compararon la cantidad de VEGF en un grupo de especímenes con salud periodontal y un grupo con enfermedad periodontal, reportando que este factor se ve claramente aumentado en algunos casos a más del doble, en los grupos con enfermedad periodontal ⁽⁸⁶⁻⁹¹⁾.

De manera complementaria en el 2014 los autores R P, Sreedhara A, P I, Sarkar I, Kumar CS, publicaron un artículo en el cual se mostraba un nivel más alto de VEGF en pacientes con periodontitis en comparación a aquellos que padecían de gingivitis ⁽³⁰⁾.

A pesar de esto, se menciona en dos estudios que la diferencia de VEGF no fue

significativa entre el grupo control (Salud periodontal) y el grupo con periodontitis (97,98).

Otro factor característico de la enfermedad periodontal es el cambio que ocurre en el sistema de defensa del paciente, como se refleja en la Tabla #4, hay un aumento característico en los leucocitos, principalmente los neutrófilos, células T, y a su vez un incremento significativo de las células B que no se encuentran presentes en salud periodontal (99-112).

Algunos autores argumentan que la elevación de las células de defensa en un espécimen periodontalmente comprometido no se limita a nivel local si no que éste va de la mano de un aumento de las células de defensa a nivel sistemático y por consiguiente a nivel del plasma sanguíneo (209, 210).

Por otro lado al hacer referencia del nivel del EMMPRIN en la enfermedad periodontal, es relevante mencionar que este cumple la función de inducir a las metaloproteinasas, que son claves en la destrucción presente en dicho enfermedad, y por tanto este se encuentra elevado en las bolsas periodontales, por su aparente excreción de las células epiteliales circundantes (211-213).

La teoría de replicación entre el COVID 19 y la enfermedad periodontal está fundamentada en que la carga viral en los pacientes con enfermedad periodontal

puede verse aumentada ya que estos poseen un nivel más alto de ambos receptores del SARs-CoV 2.

El ACE2 se ve aumentado debido a el proceso de angiogénesis patológica presente en los pacientes con periodontitis, esto ocasiona la formación de más vasos sanguíneos y la proliferación de células endoteliales, que expresan ACE2 y como se mencionó anteriormente algunos autores sustentan la replicación del nuevo coronavirus en las células endoteliales que rodean los vasos sanguíneos ^{31,64- 96}.

De la misma manera la expresión del CD147 es más alta en los pacientes con enfermedad periodontal debido a la elevación de las células de defensa presente, dichas células son expresoras de CD147¹⁹⁹⁻²⁰¹. Por otro lado, las células epiteliales de las bolsas periodontales liberan EMMPRIN (211-213).

La carga viral es el resultado del grado de la replicación viral obtenida después de la infección de la partícula viral a la célula de hospedador, dicha carga viral en la enfermedad COVID 19 se ha mostrado la posibilidad de que sea un factor que indique la progresión de la enfermedad y por ende al verse aumentada afectaría a la misma, el virus no puede infectar a la célula sin la expresión del receptor por el que este tiene tropismo y por cada célula con el receptor que llegue a ser infectada aumenta la cantidad de viriones liberados

al torrente sanguíneo. Es posible que el aumento de las células con el receptor CD147 y el ACE2 observado en la periodontitis ocasione una mayor carga viral y que ésta incide de manera negativa en la progresión de la enfermedad. Es por esto que ésta teoría se basa en que la enfermedad periodontal al presentar mayor cantidad de células con los receptores diana del SARs-CoV 2 influye en la carga inicial del virus, tomando en cuenta que la boca es una de las principales puertas de entrada del virus, este aumento de carga inicial implicaría un peor pronóstico de la enfermedad COVID 19.

En la actualidad se han publicado varios artículos de relación del COVID 19 y otras comorbilidades como el cáncer oral y la diabetes fundamentando la relación en la sobreexpresión de los receptores del SARs-CoV 2 que se da en estas comorbilidades⁽²¹⁴⁻²¹⁵⁾.

Teoría Endotelial

En primer lugar hay que considerar que a la enfermedad COVID 19 numerosos científicos la han clasificado como un enfermedad endotelial, ocasionada por la constante inflamación y la invasión de partículas viral a las células del endotelio⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾. Los pacientes COVID 19 se considera que tienen una disfunción endotelial por las características clínicas presentes, como trombosis generalizada en

la microvasculatura de diversos órganos, inflamación generalizada y lesiones en el endotelio vascular⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾.

Como se mencionó anteriormente la enzima convertidora de angiotensina 2 , receptor principal del SARs-CoV 2, es una metaloproteinasa que cumple varias funciones en el sistema renina-angiotensina y está encargada de diversas funciones como la liberación de óxido nítrico, control del estrés oxidativo, regulación de la Ang II, función anti-inflamatoria y vasodilatadora⁽²¹⁹⁾.

Durante la unión del SARs-CoV 2 al ACE2 se produce un desbalance en el receptor al cual junto con la tormenta de citoquinas característica se le atribuye la disfunción endotelial de la COVID 19, considerando las características clínicas de coagulopatías , rangos altos de dímero-D y tomando en cuenta que se ha reportado un grupo significativo de trombosis en los pacientes que requieren U.C.I. y en las autopsias de los fallecidos trombosis sistémica que sugiere ser la razón de la falla multiorgánica^(115; 220).

En la tabla #5 se puede observar las consecuencias de la unión del receptor con el virus. Entre los resultados se puede concordar que el simple unión con el receptor ocasiona que este sea regulado de manera negativa y debido a esto se hay un aumento de la AngII que a su vez

incrementa la inflamación, vasoconstricción y el estrés oxidativo, característicos de la disfunción endotelial (115-127). De la misma manera cabe resaltar que esta interacción puede ocasionar ya sea por la invasión y replicación del virus o como parte de los mecanismos de defensa la muerte de las células endoteliales, los cuerpos apoptóticos de los mismos influyen en la formación de trombos (115, 127).

Varios artículos han planteado la relación de la enfermedad periodontal con las enfermedades cardiovasculares, planteando la relación de las mismas en que la enfermedad periodontal tiene una relación con la disfunción endotelial (221). Esta relación está basada en el principio de que en la periodontitis, la presencia de bacterias ocasiona una inflamación sistémica (Interleucinas, factor de necrosis tumoral, CRP) que ocasiona un desbalance en la regulación del estrés oxidativo y en la liberación de óxido nítrico, contribuyendo a la disfunción endotelial (129;131). Otra razón por la que la periodontitis está relacionada con la lesión endotelial es la invasión bacteriana a las células endoteliales (134).

A continuación en la tabla #6 se pueden observar los artículos tomados en cuenta en esta revisión de la literatura que estudiaban la relación entre periodontitis y

disfunción endotelial, dentro de estos solo un artículo de caso control postulado por Velosa-Porras J, Escobar Arregoces F, Latorre Uriza C, Ruiz A., no encontró relación entre ambas (128, 129, 131-134, 136, 137). La teoría endotelial de la influencia de la enfermedad periodontal en progresión de la COVID19, se sustenta en que como se explicó en la teoría de la replicación hay mayor cantidad de células endoteliales (ACE2) en los pacientes con periodontitis, esto implicaría desde un punto teórico que hay mayor interacción del virus con el receptor y como se ve en la tabla #5 esto ocasiona mayor disfunción endotelial y mayor posibilidad de trombosis, esta última es una de las causas por las que hay falla multiorgánica que resulta fatal.

Por otro lado considerando que la disfunción presente en la COVID 19 se le tiene que añadir la relación de la enfermedad periodontal con la disfunción endotelial y por tanto esta tendría la capacidad de exacerbar dicha disfunción en los pacientes con COVID19, empeorando el pronóstico del mismo.

Teoría Inflamación

La enfermedad del coronavirus 2019, es una enfermedad con un cuadro clínico diverso pero que tiene como característica principal un proceso inflamatorio exagerado, dentro de los indicadores de inflamación que se ven elevados se pueden encontrar: IL-1, IL-2, IL-4, Factor de

necrosis tumoral , IL-10 y IL-6, estos últimos dos son un indicador empleado en los casos severos ya que se ven significativamente elevados en pacientes severos ^(126;222-224). Por estos factores se considera que la denominada “*Tormenta de citoquinas*” juega un papel de vital importancia en el pronóstico del paciente ⁽²²²⁾.

Otro biomarcador que se encuentra elevado y que es un indicador de la severidad de la enfermedad es el CRP, que se ha demostrado que se encuentra más elevado en pacientes con neumonía por COVID 19 y en pacientes severos ⁽²²⁵⁻²²⁶⁾. Periodontitis, como su etimología lo expresa es una enfermedad de índole inflamatorio y por ende como se puede ver en la tabla #7 esta inflamación se ve reflejada a nivel sistémico en varios biomarcadores, entre estos se encuentran : TNF ,IL 6,IL 1 ,CRP ,IL 8,IL 10 y IFN- γ .⁽¹³⁸⁻¹⁵²⁾ .

La teoría Inflamatoria se basa en que varios de los biomarcadores que se ven elevados en la enfermedad COVID19 también se encuentran elevados en los pacientes que padecen de periodontitis, por ende se puede esperar que esto contribuya al nivel de inflamación de una paciente infectado por el SARs-CoV 2, lo que empeora el cuadro del mismo e incrementa la progresión de la enfermedad.

Un dato importante es que como se puede ver en la tabla #7 varios autores concuerdan en la elevación de IL-6 y CRP en la periodontitis y estos dos a su vez se ha reportado que se encuentran significativamente elevados en los casos de COVID19 severo ^(43, 225).

Conclusión

En síntesis se puede mencionar que hay numerosos factores presentes en las personas que padecen de periodontitis que pueden llegar a contribuir en la progresión de la enfermedad COVID 19 , considerando que se puede ver incrementada la cantidad de carga viral inicial gracias al aumento de células donde el virus se puede replicar como lo son las células con ACE2 (endoteliales) y CD147 (células de defensa) , a su vez los efectos endoteliales (endotelitis, agregación plaquetaria , entre otros) ya que hay mas células con ACE2 lo que incrementa la unión del receptor con el SARs-CoV 2 y debido a los efectos endoteliales que la enfermedad periodontal ocasiona por sí sola, por otro lado en la periodontitis se aumentado la inflamación a nivel sistémico especialmente los niveles de IL-6 y CRP, estos dos se han usado como indicadores del pronóstico de un paciente con COVID 19 ya que influye de manera directa en la progresión de la enfermedad . Todo esto da hincapié a que la enfermedad

periodontal se debe considerar como una comorbilidad que contribuye a la progresión de la enfermedad COVID 19.

Referencias

1. Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):1018-1019. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30641-1. PMID: 32860762; PMCID: PMC7449661.
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):719-725. doi: 10.1002/jmv.25766. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32170865; PMCID: PMC7228340.
3. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Health Res Policy.* 2020 Mar 2;5:6. doi: 10.1186/s41256-020-00135-6. PMID: 32226823; PMCID: PMC7050114.
4. WuY, HoW, HuangY, JinDY, LiS, LiuSL, LiuX, QiuJ, SangY, Wang Q, Yuen KY, Zheng ZM. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):949-950. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30557-2. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151324; PMCID: PMC7133598.
5. Lee A. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health.* 2020 Feb;179:A1-A2. doi: 10.1016/j.puhe.2020.02.001. PMID: 32111295; PMCID: PMC7130979.
6. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):e238-e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628905; PMCID: PMC7333991.
7. Wilder-Smith A. COVID-19 in comparison with other emerging viral diseases: risk of geographic spread via travel. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2021 Jan 31;7(1):3. doi: 10.1186/s40794-020-00129-9. PMID: 33517914; PMCID: PMC7847598.
8. Tabari P, Amini M, Moghadami M, Moosavi M. International Public Health Responses to COVID-19 Outbreak: A Rapid Review. *Iran J Med Sci.* 2020 May;45(3):157-169. doi: 10.30476/ijms.2020.85810.1537. PMID: 32546882; PMCID: PMC7253494.
9. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review]. *Semergen.* 2020 Aug;46 Suppl 1:65-77. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2020.05.010. Epub 2020 May 16. PMID: 32425491; PMCID: PMC7229959.
10. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20. PMID: 32580969; PMCID: PMC7405836.
11. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E15-E25. doi: 10.1148/radiol.2020200490. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083985; PMCID: PMC7233368.
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.

15. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020 Apr 30;23–31. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7_3. PMID: 33170317; PMCID: PMC7189391.
16. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. 2020 May 20;9(5):1267. doi: 10.3390/cells9051267. PMID: 32443810; PMCID: PMC7291026]
17. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, Castaldo G, Bianco A. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020 Dec;198(6):867-877. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317; PMCID: PMC7653219.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075877; PMCID: PMC7164637.
19. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, Gong L, Yang X, He L, Zhang L, Yang Z, Geng JJ, Chen R, Zhang H, Wang B, Zhu YM, Nan G, Jiang JL, Li L, Wu J, Lin P, Huang W, Xie L, Zheng ZH, Zhang K, Miao JL, Cui HY, Huang M, Zhang J, Fu L, Yang XM, Zhao Z, Sun S, Gu H, Wang Z, Wang CF, Lu Y, Liu YY, Wang QY, Bian H, Zhu P, Chen ZN. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 4;5(1):283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x. PMID: 33277466; PMCID: PMC7714896.
20. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:47-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721533; PMCID: PMC7381888.
21. Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020 Dec;6(12):e05684. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33344791; PMCID: PMC7737518.
22. Chu CM, Poon LL, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Leung WS, Tang BS, Chan VL, Ng WL, Sim TC, Ng PW, Law KI, Tse DM, Peiris JS, Yuen KY. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ*. 2004 Nov 23;171(11):1349-52. doi: 10.1503/cmaj.1040398. PMID: 15557587; PMCID: PMC527336.
23. Sender R, Bar-On YM, Flamholz A, Gleizer S, Bernsthein B, Phillips R, Milo R. The total number and mass of SARS-CoV-2 virions in an infected person. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Nov 17:2020.11.16.20232009. doi: 10.1101/2020.11.16.20232009. PMID: 33236021; PMCID: PMC7685332.
24. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, Tang BS, Chan KH, Chu CM, Wong MM, Hui WT, Poon LL, Tse DM, Chan KS, Woo PC, Lau SK, Peiris JS, Yuen KY. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis*. 2004 Sep;10(9):1550-7. doi: 10.3201/eid1009.040058. PMID: 15498155; PMCID: PMC3320271.
25. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.
26. Kutti-Sridharan G, Vegunta R, Vegunta R, Mohan BP, Rokkam VRP. SARS-CoV2 in Different Body Fluids, Risks of Transmission, and Preventing COVID-19: A Comprehensive Evidence- Based Review. *Int J Prev Med*. 2020 Jul 9;11:97. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_255_20. PMID: 33042494; PMCID: PMC7518359.
27. Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 1;202(5):651-659. doi: 10.1164/rccm.202004-1263PP. PMID: 32543913; PMCID: PMC7462404.
28. Kapoor P, Chowdhry A, Kharbanda OP, Bablani Popli D, Gautam K, Saini V. Exploring salivary diagnostics in COVID-19: a scoping review and research suggestions. *BDJ Open*. 2021 Jan 26;7(1):8. doi: 10.1038/s41405-021-00064-7. PMID: 33500385; PMCID: PMC7836040.
29. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. 2020 May 18. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32119477.
30. R P, Sreedhara A, P I, Sarkar I, Kumar CS. Vascular endothelial growth factor levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal therapy. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov;8(11):ZC75-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/8450.5163. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25584323; PMCID: PMC4290334.
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2

- protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
32. Houshmand B, Hajizadeh F, Ekhlasmankermani M, Khazaei S, Kheiri A. Cytokine Profiles in Periodontitis and COVID-19. *Dental Hypotheses* [Internet]. Medknow; 2021;12(1):36.
 33. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014 Feb;64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002. PMID: 24320956; PMCID: PMC4500791.
 34. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907.
 35. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199493; PMCID: PMC7158902.
 36. Cuenca-Pardo J, Ramos-Gallardo G, Vélez-Benítez E, Álvarez-Díaz CJ, Bucio-Duarte J, Iribarren- Moreno R et al. The importance of reducing the viral load to diminish the risk of COVID-19 spread. *Cir Plast.* 2020; 30 (2): 98-112. <https://dx.doi.org/10.35366/i97674>
 37. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, Nadkarni G, Glicksberg BS, Houldsworth J, Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):e70. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30354-4. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771081; PMCID: PMC7836878.
 38. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ; Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020 Oct 30;11(1):5493. doi: 10.1038/s41467-020-19057-5. PMID: 33127906; PMCID: PMC7603483.
 39. Tsukagoshi H, Shinoda D, Saito M, Okayama K, Sada M, Kimura H, Saruki N. Relationships between Viral Load and the Clinical Course of COVID-19. *Viruses.* 2021 Feb 15;13(2):304. doi: 10.3390/v13020304. PMID: 33672005; PMCID: PMC7919281.
 40. Kim C, Kim W, Jeon JH, Seok H, Kim SB, Choi HK, Yoon YK, Song JY, Park DW, Sohn JW, Choi WS. COVID-19 infection with asymptomatic or mild disease severity in young patients: Clinical course and association between prevalence of pneumonia and viral load. *PLoS One.* 2021 Apr 21;16(4):e0250358. doi: 10.1371/journal.pone.0250358. PMID: 33882097; PMCID: PMC8059848.
 41. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, Li F, Xu Q, Zhang Y, Xu S, Song Z, Zeng Y, Shen Y, Shi Y, Zhu T, Lu H. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020 May;80(5):e1-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.004. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32171869; PMCID: PMC7102530.
 42. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, Xie G, Lin S, Wang R, Yang X, Chen W, Wang Q, Zhang D, Liu Y, Gong R, Ma Z, Lu S, Xiao Y, Gu Y, Zhang J, Yao H, Xu K, Lu X, Wei G, Zhou J, Fang Q, Cai H, Qiu Y, Sheng J, Chen Y, Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020 Apr 21;369:m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443. PMID: 32317267; PMCID: PMC7190077.
 43. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1937-1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.
 44. Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, Papadima K, Mellou K, Spanakis N, Kossyvakis A, Gioula G, Exindari M, Froukala E, Martinez-Gonzalez B, Panayiotakopoulos G, Papa A, Mentis A, Tsakris A. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J Infect Dis.* 2021 Apr 8;223(7):1132-

1138. doi: 10.1093/infdis/jiaa804. PMID: 33388780; PMCID: PMC7798974.
45. Eberhardt KA, Meyer-Schwickerath C, Heger E, Knops E, Lehmann C, Rybniker J, Schommers P, Eichenauer DA, Kurth F, Ramharter M, Kaiser R, Holtick U, Klein F, Jung N, Di Cristanziano V. RNAemia Corresponds to Disease Severity and Antibody Response in Hospitalized COVID-19 Patients. *Viruses*. 2020 Sep 18;12(9):1045. doi: 10.3390/v12091045. PMID: 32962125; PMCID: PMC7551174.
 46. Chen L, Wang G, Long X, Hou H, Wei J, Cao Y, Tan J, Liu W, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhao J, Huang G, Sun Z, Wang W, Zhou J. Dynamics of Blood Viral Load Is Strongly Associated with Clinical Outcomes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: A Prospective Cohort Study. *J Mol Diagn*. 2021 Jan;23(1):10-18. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.10.007. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33122141; PMCID: PMC7587132.
 47. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N. Is Higher Viral Load in SARS-CoV-2 Associated with Death? *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Nov;103(5):2019-2021. doi: 10.4269/ajtmh.20-0954. PMID: 32996443; PMCID: PMC7646800.
 48. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, Goyal P, Safford MM, Satlin MJ. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 30:ciaa851. doi: 10.1093/cid/ciaa851. Epub ahead of print. PMID: 32603425; PMCID: PMC7337625.
 49. Zacharioudakis IM, Prasad PJ, Zervou FN, Basu A, Inglima K, Weisenberg SA, Aguero-Rosenfeld ME. Association of SARS-CoV-2 Genomic Load with Outcomes in Patients with COVID-19. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):900-903. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-931RL. PMID: 33119425; PMCID: PMC8086542.
 50. Shlomai A, Ben-Zvi H, Glusman Bendersky A, Shafran N, Goldberg E, Sklan EH. Nasopharyngeal viral load predicts hypoxemia and disease outcome in admitted COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Sep 1;24(1):539. doi: 10.1186/s13054-020-03244-3. PMID: 32873316; PMCID: PMC7459243.
 51. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, Cox DR, Cox JE, Grant GJ, Hanson KE, Hartsell SC, Hatton ND, Helms MN, Jensen JL, Kartsonaki C, Li Y, Leung DT, Marvin JE, Middleton EA, Osburn-Staker SM, Packer KA, Shakir SM, Sturrock AB, Tardif KD, Warren KJ, Waddoups LJ, Weaver LJ, Zimmerman E, Paine R. SARS-CoV-2 Innate Effector Associations and Viral Load in Early Nasopharyngeal Infection. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Nov 4:2020.10.30.20223545. doi: 10.1101/2020.10.30.20223545. Update in: *Physiol Rep*. 2021 Feb;9(4):e14761. PMID: 33173878; PMCID: PMC7654861.
 52. Tang K, Wu L, Luo Y, Gong B. Quantitative assessment of SARS-CoV-2 RNAemia and outcome in patients with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):3165-3175. doi: 10.1002/jmv.26876. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33590923; PMCID: PMC8014647.
 53. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Domínguez-Gil M, Resino S, Martín-Fernández M, Ryan Murua P, Pérez-García F, Tamayo L, Lopez-Izquierdo R, Bustamante E, Aldecoa C, Gómez JM, Rico-Feijoo J, Orduña A, Méndez R, Fernández Natal I, Megías G, González-Estecha M, Carriedo D, Doncel C, Jorge N, Ortega A, de la Fuente A, Del Campo F, Fernández-Ratero JA, Trapiello W, González-Jiménez P, Ruiz G, Kelvin AA, Ostadgavahi AT, Oneizat R, Ruiz LM, Miguéns I, Gargallo E, Muñoz I, Pelegrin S, Martín S, García Olivares P, Cedeño JA, Ruiz Albi T, Puertas C, Berezo JÁ, Renedo G, Herrán R, Bustamante-Munguira J, Enríquez P, Cicuendez R, Blanco J, Abadía J, Gómez Barquero J, Mamolar N, Blanca-López N, Valdivia LJ, Fernández Caso B, Mantecón MÁ, Motos A, Fernandez-Barat L, Ferrer R, Barbé F, Torres A, Menéndez R, Eiros JM, Kelvin DJ. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):691. doi: 10.1186/s13054-020-03398-0. PMID: 33317616; PMCID: PMC7734467.
 54. Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, Huang C, Garamani N, Gombar S, Yamamoto F, Murugesan K, Kurzer J, Zehnder J, Pinsky BA. High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e291-e295. doi: 10.1093/cid/ciaa1054. PMID: 32965474; PMCID: PMC7543277.
 55. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, Xiao F, Li Y, Kolachalama VB, Li Y, Wang X, Xu H. Relationship Between serum SARS-CoV-2 nucleic acid(RNAemia) and Organ Damage in COVID-19 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28:ciaa1085. doi: 10.1093/cid/ciaa1085. Epub ahead of print. PMID: 32720678; PMCID: PMC7454386.
 56. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, Wack M, Robillard N, Taly V, L'Honneur AS, Rozenberg F, Laurent-Puig P, Bélec L, Hadjadj J, Terrier B, Péré H. Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 17:ciaa1196. doi:

- 10.1093/cid/ciaa1196. Epub ahead of print. PMID: 32803231; PMCID: PMC7454373.
57. Prebensen C, Myhre PL, Jonassen C, Rangberg A, Blomfeldt A, Svensson M, Omland T, Berdal JE. SARS-CoV-2 RNA in plasma is associated with ICU admission and mortality in patients hospitalized with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 5;ciaa1338. doi: 10.1093/cid/ciaa1338. Epub ahead of print. PMID: 32888003; PMCID: PMC7499533.
 58. Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, Hammas B, Grabbe M, Dillner J, Ursing J. SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 28;ciaa1285. doi: 10.1093/cid/ciaa1285. Epub ahead of print. PMID: 32856036; PMCID: PMC7499508.
 59. Berastegui-Cabrera J, Salto-Alejandre S, Valerio M, Pérez-Palacios P, Revillas FAL, Abelenda-Alonso G, Oteo-Revuelta JA, Carretero-Ledesma M, Muñoz P, Pascual Á, Gozalo M, Rombauts A, Alba J, García-Díaz E, Rodríguez-Ferrero ML, Valiente A, Fariñas MC, Carratalà J, Santibáñez S, Camacho-Martínez P, Pachón J, Cisneros JM, Cordero E, Sánchez-Céspedes J. SARS-CoV-2 RNAemia is associated with severe chronic underlying diseases but not with nasopharyngeal viral load. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):e38-e41. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.024. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248220; PMCID: PMC7688428.
 60. Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, Black M, Feng X, Shen G, Call M, Kim MJ, Lytle A, Belovarac B, Vougiouklakis T, Lin LH, Moran U, Heguy A, Troxel A, Snuderl M, Osman I, Cotzia P, Jour G. Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. *Am J Pathol*. 2020 Sep;190(9):1881-1887. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.001. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628931; PMCID: PMC7332909.
 61. Biguenet A, Bouiller K, Marty-Quinternet S, Brunel AS, Chirouze C, Lepiller Q. SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clinical and biological features. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1761-1765. doi: 10.1002/jmv.26489. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32889755.
 62. Hasanoglu I, Korukluoglu G, Asilturk D, Cosgun Y, Kalem AK, Altas AB, Kayaaslan B, Eser F, Kuzucu EA, Guner R. Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection*. 2021 Feb;49(1):117-126. doi: 10.1007/s15010-020-01548-8. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231841; PMCID: PMC7685188
 63. Le Borgne P, Solis M, Severac F, Merdji H, Ruch Y, Alamé Intern K, Bayle E, Hansmann Y, Bilbault P, Fafi-Kremer S, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs in the emergency department does not predict COVID-19 severity and mortality. *Acad Emerg Med*. 2021 Mar;28(3):306-313. doi: 10.1111/acem.14217. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33481307; PMCID: PMC8014851.
 64. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:84-93. doi: 10.18433/jpps31455. PMID: 33626315.
 65. Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Inhibition of ACE2 Expression by Ascorbic Acid Alone and its Combinations with Other Natural Compounds. *Infect Dis (Auckl)*. 2021 Feb 14;14:1178633721994605. doi: 10.1177/1178633721994605. PMID: 33642866; PMCID: PMC7890723.
 66. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020 Jul 9;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652. PMID: 32660065; PMCID: PMC7407648.
 67. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0. PMID: 32660650; PMCID: PMC7356137.
 68. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefler IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020 Dec 1;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230. PMID: 32750108; PMCID: PMC7454368.
 69. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534.
 70. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, Pyrc K, Łabaj PP, Vafaei R, Taheri M, Sanak M. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection.

- Vascul Pharmacol. 2020 Jul;130:106680. doi: 10.1016/j.vph.2020.106680. Epub 2020 May 11. PMID: 32423553; PMCID: PMC7211701.
71. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020 Jun 30;9(7):1583. doi: 10.3390/cells9071583. PMID: 32629875; PMCID: PMC7408139.
 72. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020 Oct 1;161(10):bqaa112. doi: 10.1210/endo/bqaa112. PMID: 32603424; PMCID: PMC7337756.
 73. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049.
 74. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):726-730. doi: 10.1002/jmv.25785. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32221983; PMCID: PMC7317908.
 75. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020 Jun 12;10(16):7448-7464. doi: 10.7150/thno.48076. PMID: 32642005; PMCID: PMC7330865.
 76. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
 77. Oxford AE, Halla F, Robertson EB, Morrison BE. Endothelial Cell Contributions to COVID-19. *Pathogens*. 2020 Sep 25;9(10):785. doi: 10.3390/pathogens9100785. PMID: 32992810; PMCID: PMC7600722.
 78. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020 Jun 16;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7. PMID: 32546188; PMCID: PMC7296907.
 79. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection? *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):567-579. doi: 10.1007/s11239-020-02210-8. PMID: 32627126; PMCID: PMC7335630.
 80. Fosse JH, Haraldsen G, Falk K, Edelman R. Endothelial Cells in Emerging Viral Infections. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Feb 24;8:619690. doi: 10.3389/fcvm.2021.619690. PMID: 33718448; PMCID: PMC7943456.
 81. McCracken IR, Saginc G, He L, Huseynov A, Daniels A, Fletcher S, Peghaire C, Kalna V, Andaloussi-Mäe M, Muhl L, Craig NM, Griffiths SJ, Haas JG, Tait-Burkard C, Lendahl U, Birdsey GM, Betsholtz C, Noseda M, Baker AH, Randi AM. Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):865-868. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052824. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33405941; PMCID: PMC7899720.
 82. Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 To Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses. *mBio*. 2020 Dec 11;11(6):e03185-20. doi: 10.1128/mBio.03185-20. PMID: 33310781; PMCID: PMC7751258.
 83. Ahmetaj-Shala B, Peacock T, Baillon L, Swann O, Gashaw H, Barclay W et al. Resistance of endothelial cells to SARS-CoV-2 infection in vitro. *bioRxiv* 2020.11.08.372581; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.372581>
 84. Vladau M, Cimpean AM, Balica RA, Jitariu AA, Popovici RA, Raica M. VEGF/VEGFR2 Axis in Periodontal Disease Progression and Angiogenesis: Basic Approach for a New Therapeutic Strategy. *In Vivo*. 2016 Jan-Feb;30(1):53-60. PMID: 26709129.
 85. Artese L, Piattelli A, de Gouveia Cardoso LA, Ferrari DS, Onuma T, Piccirilli M, Faveri M, Perrotti V, Simion M, Shibli JA. Immunoexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase, and proliferation markers in gingival samples of patients with aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010 May;81(5):718-26. doi: 10.1902/jop.2010.090524. PMID: 20429651.
 86. Sakallioğlu EE, Sakallioğlu U, Lütfioğlu M, Pamuk F, Kantarci A. Vascular endothelial cadherin and vascular endothelial growth factor in periodontitis and smoking. *Oral Dis*. 2015

- Mar;21(2):263-9. doi: 10.1111/odi.12261. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24853861.
87. Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2007 Sep;78(12):2395. PMID: 17760549.
 88. Vasconcelos RC, Costa Ade L, Freitas Rde A, Bezerra BA, Santos BR, Pinto LP, Gurgel BC. Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues. *Braz Dent J.* 2016 Mar-Apr;27(2):117-22. doi: 10.1590/0103-6440201600533. PMID: 27058371.
 89. Unlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yeşilbek B, Boyacıoğlu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol.* 2003 Feb;74(2):181-7. doi: 10.1902/jop.2003.74.2.181.
 90. Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G, Rubini C, Faloia E, Boscaro M, Tirabassi G, Piemontese M. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1783-9. doi: 10.1902/jop.2009.090239. PMID: 19905947.
 91. Penmetsa GS, Baddam S, Manyam R, Dwarakanath CD. Comparison of the number of gingival blood vessels between type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis patients: An immunohistological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015 Mar-Apr;19(2):164-8. doi: 10.4103/0972-124X.152105. PMID: 26015666; PMCID: PMC4439625.
 92. Mazurek-Mochol M, Łagocka R, Dembowska E, Kozak M, Sawczuk M, Maciejewska A, Malinowski D, Safranow K, Pawlik A. Lack of Association Between the VEGFA Gene Rs699947 Polymorphism and Periodontal Disease. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18(1):171-175. doi: 10.3290/j.ohpd.a43493. PMID: 32238989
 93. Zhang Z, Shuai Y, Zhou F, Yin J, Hu J, Guo S, Wang Y, Liu W. PDLSCs Regulate Angiogenesis of Periodontal Ligaments via VEGF Transferred by Exosomes in Periodontitis. *Int J Med Sci.* 2020 Feb 10;17(5):558-567. doi: 10.7150/ijms.40918. PMID: 32210705; PMCID: PMC7085218.
 94. Zoellner H, Chapple CC, Hunter N. Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation. *Microsc Res Tech.* 2002 Jan 1;56(1):15-31. doi: 10.1002/jemt.10009. PMID: 11810703.
 95. Chapple CC, Kumar RK, Hunter N. Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med.* 2000 Nov;29(10):500-6. doi: 10.1034/j.1600-0714.2000.291004.x. PMID: 1104896
 96. Niklander S, Bordagaray MJ, Fernández A, Hernández M. Vascular Endothelial Growth Factor: A Translational View in Oral Non-Communicable Diseases. *Biomolecules.* 2021 Jan 12;11(1):85. doi: 10.3390/biom11010085. PMID: 33445558; PMCID: PMC7826734.
 97. Johnson RB, Serio FG, Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999 Aug;70(8):848-52. doi: 10.1902/jop.1999.70.8.848. PMID: 10476891
 98. Keles GC, Cetinkaya BO, Eroglu C, Simsek SB, Kahraman H. Vascular endothelial growth factor expression levels of gingiva in gingivitis and periodontitis patients with/without diabetes mellitus. *Inflamm Res.* 2010 Jul;59(7):543-9. doi: 10.1007/s00011-010-0158-8. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20127137.
 99. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends Immunol.* 2018 Apr;39(4):276-287. doi: 10.1016/j.it.2017.08.005. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28923364; PMCID: PMC5843496
 100. Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2015 Jun;50(3):330-6. doi: 10.1111/jre.12211. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25040400
 101. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol.* 2016 Sep;9(5):1163-1172. doi: 10.1038/mi.2015.136. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26732676; PMCID: PMC4820049
 102. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. *J Periodontal Implant Sci.* 2013 Feb;43(1):3-11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23507986; PMCID: PMC3596631.
 103. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:503754. doi: 10.1155/2013/503754. Epub 2013 May 23. PMID: 23762091; PMCID: PMC3676984.
 104. Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol.* 2000. 2018 Feb;76(1):43-50. doi: 10.1111/prd.12153. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29194796.

105. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 14;20(16):3949. doi: 10.3390/ijms20163949. PMID: 31416146; PMCID: PMC6720661.
106. Pejčić A, Kesić L, Pesić Z, Mirković D, Stojanović M. White blood cell count in different stages of chronic periodontitis. *Acta Clin Croat.* 2011 Jun;50(2):159-67. PMID: 22263378.
107. Shah R, Thomas R, Mehta DS. Neutrophil priming: Implications in periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2017 May-Jun;21(3):180-185. doi: 10.4103/jisp.jisp_385_15. PMID: 29440782; PMCID: PMC5803871.
108. Hirschfeld J. Neutrophil Subsets in Periodontal Health and Disease: A Mini Review. *Front Immunol.* 2020 Jan 8;10:3001. doi: 10.3389/fimmu.2019.03001. PMID: 31998301; PMCID: PMC6961529.
109. Hajishengallis G. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2020 Feb;82(1):78-92. doi: 10.1111/prd.12313. PMID: 31850633.
110. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F, Benavides-Reyes C, Abadía-Molina F, Mesa F. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells.* 2020 Jun 19;9(6):1494. doi: 10.3390/cells9061494. PMID: 32575367; PMCID: PMC7349145. *Cells.* 2020 Jun 19;9(6):1494. doi: 10.3390/cells9061494. PMID: 32575367; PMCID: PMC7349145.
111. Acharya AB, Shetty IP, Jain S, Padakannaya I, Acharya S, Shettar L, Thakur S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic periodontitis before and after nonsurgical therapy. *J Indian Soc Periodontol.* 2019 Sep-Oct;23(5):419-423. doi: 10.4103/jisp.jisp_622_18. PMID: 31543614; PMCID: PMC6737853.
112. Vitkov, L.; Muñoz, L.E.; Knopf, J.; Schauer, C.; Oberthaler, H.; Minnich, B.; Hannig, M.; Herrmann, M. Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4647. <https://doi.org/10.3390/ijms22094647>
113. Khoury W, Glogauer J, Tenenbaum HC, Glogauer M. Oral inflammatory load: Neutrophils as oral health biomarkers. *J Periodontal Res.* 2020 Oct;55(5):594-601. doi: 10.1111/jre.12758. Epub 2020 May 6. PMID: 3237243
114. Knut & Alice Wallenberg Foundation. BSG [Internet]. THE HUMAN PROTEIN ATLAS. [citado el 5 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.proteinatlas.org/ENSG0000017227_0-BSG/blood
115. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, Pareek V. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020 Dec;145:110320. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110320. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33032170; PMCID: PMC7525265.
116. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, Choudhary AK. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 Jan;283:103548. doi: 10.1016/j.resp.2020.103548. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956843; PMCID: PMC7500408.
117. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32336612; PMCID: PMC7167588.
118. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7-11. doi: 10.3233/CH-209007. PMID: 32568187; PMCID: PMC7458498.
119. Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM, Tilton J, Cheng F, Harding CV, Young JB, Mehta N, Cameron SJ, McCrae KR, Schmaier AH, Smith JD, Kalra A, Gebreselassie SK, Thomas G, Hawkins ES, Svensson LG. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771682; PMCID: PMC7415847.
120. Wu T, Zhang H, Hu E, Ma J. Potential pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 2020 May 28;45(5):591-597. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200299. PMID: 32879112
121. Saba L, Gerosa C, Fanni D, Marongiu F, La Nasa G, Caocci G, Barcellona D, Balestrieri A, Coghe F, Orru G, Coni P, Piras M, Ledda F, Suri JS, Ronchi A, D'Andrea F, Cau R, Castagnola M, Faa G. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Dec;24(23):12609-12622. doi: 10.26355/eurrev_202012_24058. PMID: 33336781.
122. Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in

- SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci.* 2020 Sep 1;256:117905. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117905. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32504757; PMCID: PMC7832382.
123. Giordo R, Paliogiannis P, Mangoni AA, Pintus G. SARS-CoV-2 and endothelial cell interaction in COVID-19: molecular perspectives. *Vasc Biol.* 2021 Jan 12;3(1):R15-R23. doi: 10.1530/VB-20-0017. PMID: 33659858; PMCID: PMC7923034.
124. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, Wang H, Zhang J, Yuan JX, Malhotra A, Manor U, Wang S, Yuan ZY, Shyy JY. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021 Apr 30;128(9):1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33784827; PMCID: PMC8091897.
125. Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, Hosseinkhani S. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111363. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111363. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33582450; PMCID: PMC7862910.
126. Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Feb;51(2):313-329. doi: 10.1007/s11239-020-02224-2. PMID: 32676883; PMCID: PMC7365308.
127. Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S, Bandini L, Storti B, Bizzarri R, Zucchi R. ACE2 in the Era of SARS-CoV-2: Controversies and Novel Perspectives. *Front Mol Biosci.* 2020 Sep 30;7:588618. doi: 10.3389/fmolb.2020.588618. PMID: 33195436; PMCID: PMC7556165.
128. Kadhim SS, Al- Windy SA, Al- Kuraishy HM, Al- Gareeb AI. Endothelin- 1 is a surrogate biomarker link severe periodontitis and endothelial dysfunction in hypertensive patients: The potential nexus. *J Int Oral Health* 2019;11:369- 75
129. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol.* 2017 Aug;88(8):778-787. doi: 10.1902/jop.2017.170023. Epub 2017 May 11. PMID: 28492359.
130. Li X, Tse HF, Jin LJ. Novel endothelial biomarkers: implications for periodontal disease and CVD. *J Dent Res.* 2011 Sep;90(9):1062-9. doi: 10.1177/0022034510397194. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21321068.
131. Ruiz Álvaro J, Latorre Catalina, Escobar Francina M, Velosa Juliana, Ferro María B, Uriza Felipe et al . Asociación entre enfermedad periodontal y disfunción endotelial valorada por vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial: Estudio piloto. *Rev. Colomb. Cardiol.* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Aug 03]; 20(1): 12-20. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332013000100004&lng=en
132. Mendes RT, Fernandes D. Endothelial dysfunction and periodontitis: The role of inflammatory serum biomarkers. *Dent Hypotheses* [serial online] 2016 [cited 2021 Aug 1];7:4-11. Available from: <http://www.dentalhypotheses.com/text.asp?2016/7/1/4/17>
133. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 Mar 1;356(9):911-20. doi: 10.1056/NEJMoa063186. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Jun 13;;null. PMID: 17329698.
134. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2014 Oct;44(10):1000-9. doi: 10.1111/eci.12322. Epub 2014 Aug 23. PMID: 25104241.
135. Parvaneh M, Witting PK, Ku J, Moradi T, Eroglu E, Freedman B, Sutherland GT, McCorkindale A, Guennewig B, Choowong P, Bell-Anderson K, Cooney G, Thomas SR, Eberhard J. Periodontitis induces endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep.* 2021 Jul 22;11(1):14993. doi: 10.1038/s41598-021-94418-8. PMID: 34294791; PMCID: PMC8298548.
136. Holtfreter B, Empen K, Gläser S, Lorbeer R, Völzke H, Ewert R, Kocher T, Dörr M. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2013 Dec 26;8(12):e84603. doi: 10.1371/journal.pone.0084603. PMID: 24386401; PMCID: PMC3873439.
137. Velosa-Porras J, Escobar Arregoces F, Latorre Uriza C, Ruiz A.. Endothelial Dysfunction, Its Relationship with Chronic Periodontal

- Disease, and Other Associated Risk Factors Alternate Title: Endothelial Dysfunction and Periodontal Disease. *The Open dentistry Journal*. [serial online] 2021 [cited 2021 Aug 1];7:4-11. Available from: <https://opendentistryjournal.com/VOLUME/15/E-PUB-ABSTRACT/EA-TODENTJ-2020-199/>
138. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ*. 2018 Nov;27(11):1327-1334. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.102. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29903685.
 139. Gomes FI, Aragão MG, Barbosa FC, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV. Inflammatory Cytokines Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α - Novel Biomarkers for the Detection of Periodontal Diseases: a Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Jun 30;7(2):e2. doi: 10.5037/jomr.2016.7202. PMID: 27489606; PMCID: PMC4970502.
 140. Jain H, Mulay S. Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker? *Indian J Dent Res*. 2014 Sep-Oct;25(5):657-61. doi: 10.4103/0970-9290.147118. PMID: 25511069.
 141. Taba M Jr, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005 Jul;49(3):551-71, vi. doi: 10.1016/j.cden.2005.03.009. PMID: 15978241; PMCID: PMC2580776.
 142. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Jan;37(1):30-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01506.x. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19995404.
 143. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho Gda R, Cruz SS, Santos CA, Dunningham L, Miranda LF, Barbosa MD. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2012 Feb;20(1):1-8. doi: 10.1590/s1678-77572012000100002. PMID: 22437670; PMCID: PMC3928764.
 144. Zekeridou A, Mombelli A, Cancela J, Courvoisier D, Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clin Exp Dent Res*. 2019 Jan 24;5(2):128-135. doi: 10.1002/cre2.162. PMID: 31049215; PMCID: PMC6483040.
 145. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, Harris T, Kurella M, Satterfield S, Visser M, Newman AB. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Sep;53(9):1532-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53468.x. PMID: 16137283.
 146. Gokul K, Faizuddin M, Pradeep AR. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health & disease: A biochemical study. *Indian J Dent Res*. 2012 May-Jun;23(3):348-52. doi: 10.4103/0970-9290.102221. Erratum in: *Indian J Dent Res*. 2012 Jul-Aug;23(4):553. Faizuddin, Mohamed [added]; Pradeep, A R [added]. PMID: 23059571.
 147. Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Oct;37(10):881-7. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01602.x. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20718895.
 148. Pejčić, A., Kesic, L.J. & Milasin, J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **30**, 407–414 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1101-1>
 149. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*. 2015 Feb;45(1):14-22. doi: 10.5051/jpis.2015.45.1.14. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25722922; PMCID: PMC4341202.
 150. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*. 2010 Nov;89(11):1241-6. doi: 10.1177/0022034510375830. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739696; PMCID: PMC3318025.
 151. Kalburgi V, Sravya L, Warad S, Vijayalaxmi K, Sejal P, Hazeil Dj. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res*. 2014 May;4(3):388-92. doi: 10.4103/2141-9248.133465. PMID: 24971214; PMCID: PMC4071739.
 152. Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, Memida T, Oue H, Fujita T, Ouhara K, Kajiji M, Mizuno N, Kanematsu T, Tsuga K, Kurihara H. IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood-Brain Barrier. *Brain Sci*. 2020 Sep 27;10(10):679. doi:

- 10.3390/brainsci10100679. PMID: 32992470; PMCID: PMC7599694.
153. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012 Jun;4(6):1011-33. doi: 10.3390/v4061011. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22816037; PMCID: PMC3397359.
154. Louten J. Virus Replication. *Essential Human Virology*. 2016:49–70. doi: 10.1016/B978-0-12-800947-5.00004-1. Epub 2016 May 6. PMCID: PMC7149683.
155. Más V, Melero JA. Entry of enveloped viruses into host cells: membrane fusion. *Subcell Biochem*. 2013;68:467-87. doi: 10.1007/978-94-007-6552-8_16. PMID: 23737062; PMCID: PMC7121288.
156. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 6.3, Viruses: Structure, Function, and Uses. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21523/>
157. Verma J, Subbarao N. A comparative study of human betacoronavirus spike proteins: structure, function and therapeutics. *Arch Virol*. 2021 Mar;166(3):697-714. doi: 10.1007/s00705-021-04961-y. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33483791; PMCID: PMC7821988.
158. Robson B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Comput Biol Med*. 2020 Jun;121:103749. doi: 10.1016/j.compbio.2020.103749. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32568687; PMCID: PMC7151553.
159. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Sep;41(9):1141-1149. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32747721; PMCID: PMC7396720.
160. Mariën J, Ceulemans A, Michiels J, Heyndrickx L, Kerkhof K, Foque N, Widdowson MA, Mortgat L, Duysburgh E, Desombere I, Jansens H, Van Esbroeck M, Ariën KK. Evaluating SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins as targets for antibody detection in severe and mild COVID-19 cases using a Luminex bead-based assay. *J Virol Methods*. 2021 Feb;288:114025. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114025. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227340; PMCID: PMC7678438.
161. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599.
162. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site. *iScience*. 2020 Jun 26;23(6):101212. doi: 10.1016/j.isci.2020.101212. Epub 2020 May 28. PMID: 32512386; PMCID: PMC7255728.
163. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
164. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J*. 2020 Jun;39(3):198-216. doi: 10.1007/s10930-020-09901-4. PMID: 32447571; PMCID: PMC7245191.
165. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, Stein DA, Harges K, Eickmann M, Dolnik O, Rohde C, Klenk HD, Garten W, Steinmetzer T, Böttcher-Friebertshäuser E. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance*. 2020 Jul 23;3(9):e202000786. doi: 10.26508/lsa.202000786. PMID: 32703818; PMCID: PMC7383062.
166. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020 Apr;176:104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32057769; PMCID: PMC7114094.
167. Johnson BA, Xie X, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, Zou J, Zhang X, Juelich T, Smith JK, Zhang L, Bopp N, Schindewolf C, Vu M, Vanderheiden A, Swetnam D, Plante JA, Aguilar P, Plante KS, Lee B, Weaver SC, Suthar MS, Routh AL, Ren P, Ku Z, An Z, Debbink K, Shi PY, Freiberg AN, Menachery VD. Furin Cleavage Site Is Key to SARS-CoV-2 Pathogenesis. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Aug 26:2020.08.26.268854. doi:

- 10.1101/2020.08.26.268854. PMID: 32869021; PMCID: PMC7457603.
168. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020.doi:10.1016/j.it.2020.10.004
169. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.
170. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA, Adam GC, Flynn J, McKenna P, Swaminathan G, Hazuda DJ, Olsen DB. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog*. 2021 Feb 17;17(2):e1009225. doi: 10.1371/journal.ppat.1009225. PMID: 33596266; PMCID: PMC7888651
171. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett, enfermedades infecciosas : síndrome de inmunodeficiencia adquirida. 8th ed. Barcelona, Spain: Elsevier España; 2015.
172. Moolasart V, Chottanapund S, Ausavapipit J, Likanonsakul S, Uttayamakul S, Changsom D, Lerdsamran H, Puthavathana P. The Effect of Detectable HIV Viral Load among HIV-Infected Children during Antiretroviral Treatment: A Cross-Sectional Study. *Children (Basel)*. 2018 Jan 1;5(1):6. doi: 10.3390/children5010006. PMID: 29301267; PMCID: PMC5789288.
173. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, Assiri A, Alhakeem RF, Albarrak A, Alsubaie S, Al-Rabeeah AA, Hajomar WH, Hussain R, Kheyami AM, Almutairi A, Azhar EI, Drosten C, Watson SJ, Kellam P, Cotten M, Zumla A. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2014 Nov 15;210(10):1590-4. doi: 10.1093/infdis/jiu292. Epub 2014 May 15. PMID: 24837403; PMCID: PMC7107391.
174. Singh MP, Galhotra S, Saigal K, Kumar A, Ratho RK. Quantitative nucleic acid amplification methods and their implications in clinical virology. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Jan-Mar;7(1):3-9. doi: 10.4103/2229-516X.198498. PMID: 28251100; PMCID: PMC5327603.
175. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
176. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci*. 2020 May 25;35(20):e195. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e195. PMID: 32449329; PMCID: PMC7246183.
177. Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbiller M, Hitztenbichler F, Ettl T, Reichert TE, Bohr C, Vielsmeier V, Cieplik F. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig*. 2020 Oct;24(10):3707-3713. doi: 10.1007/s00784-020-03549-1. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32876748; PMCID: PMC7464055.
178. Nguyen HL, Lan PD, Thai NQ, Nissley DA, O'Brien EP, Li MS. Does SARS-CoV-2 Bind to Human ACE2 More Strongly Than Does SARS-CoV? *J Phys Chem B*. 2020 Aug 27;124(34):7336-7347. doi: 10.1021/acs.jpcc.0c04511. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32790406; PMCID: PMC7433338.
179. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, Farzan M, Wohlford-Lenane C, Perlman S, McCray PB Jr. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005 Dec;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005. PMID: 16282461; PMCID: PMC1287568.
180. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, Wei Q, Yu P, Xu Y, Qi F, Qu Y, Li F, Lv Q, Wang W, Xue J, Gong S, Liu M, Wang G, Wang S, Song Z, Zhao L, Liu P, Zhao L, Ye F, Wang H, Zhou W, Zhu N, Zhen W, Yu H, Zhang X, Guo L, Chen L, Wang C, Wang Y, Wang X, Xiao Y, Sun Q, Liu H, Zhu F, Ma C, Yan L, Yang M, Han J, Xu W, Tan W, Peng X, Jin Q, Wu G, Qin C. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020 Jul;583(7818):830-833. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y. Epub 2020 May 7. PMID: 32380511.
181. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635.
182. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020 May;581(7807):215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32225176.

183. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125455; PMCID: PMC7079879.
184. Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, Zhang Q, Dumitru AC, Chen W, Derclaye S, Vincent SP, Soumillion P, Alsteens D. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2020 Sep 11;11(1):4541. doi: 10.1038/s41467-020-18319-6. Erratum in: *Nat Commun.* 2021 May 14;12(1):2996. PMID: 32917884; PMCID: PMC7486399.
185. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
186. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20. PMID: 31996437; PMCID: PMC7081895.
187. Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, Gupta R, Miersch S, Liu J, Chen C, Jiang YP, Fellouse FA, Sathirapongsasuti JF, Albers PK, Deepak T, Saberianfar R, Ratan A, Washburn G, Mis M, Santhosh D, Somasekar S, Hiranjith GH, Vargas D, Mohan S, Phalke S, Kuriakose B, Antony A, Ustav M Jr, Schuster SC, Sidhu S, Junutula JR, Jura N, Seshagiri S. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol.* 2021 Apr 12;4(1):475. doi: 10.1038/s42003-021-02030-3. PMID: 33846513; PMCID: PMC8041869.
188. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. *Mol Syst Biol.* 2020 Jul;16(7):e9610. doi: 10.15252/msb.20209610. PMID: 32715618; PMCID: PMC7383091.
189. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, Xin Y, Zhuang L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32861070; PMCID: PMC7444942.
190. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020 May 14;181(4):905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333836; PMCID: PMC7181998.
191. Su H, Wan C, Wang ZD, Gao Y, Li YC, Tang F, Zhu HY, Yi LX, Zhang C. Expression of CD147 and Cyclophilin A in Kidneys of Patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Apr 7;16(4):618-619. doi: 10.2215/CJN.09440620. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268502; PMCID: PMC8092067.
192. Mahdian S, Shahhoseini M, Moini A. COVID-19 Mediated by Basigin Can Affect Male and Female Fertility. *Int J Fertil Steril.* 2020 Oct;14(3):262-263. doi: 10.22074/ijfs.2020.134702. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33098397; PMCID: PMC7604703.
193. Siska P. Metabolic stress and disease-stage specific basigin expression of peripheral blood immune cell subsets in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
194. Gomez Marti JL, Brufsky AM. Considerations of the effects of commonly investigated drugs for COVID-19 in the cholesterol synthesis pathway. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Jun;22(8):947-952. doi: 10.1080/14656566.2021.1897104. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33703986; PMCID: PMC7967711.
195. Matusiak, M., Schürch, C.M. Expression of SARS-CoV-2 entry receptors in the respiratory tract of healthy individuals, smokers and asthmatics. *Respir Res* **21**, 252 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01521-x>
196. Qiao J, Li W, Bao J, Peng Q, Wen D, Wang J, Sun B. The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Dec 17;533(4):867-871. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.042. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33008593; PMCID: PMC7489930.
197. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *J Biochem.* 2016 May;159(5):481-90. doi: 10.1093/jb/mvv127. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26684586; PMCID: PMC4846773.
198. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Koffis K, Ghavami S, Łos MJ. FDA approved

- drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. *Drug Resist Updat.* 2020 Dec;53:100719. doi: 10.1016/j.drug.2020.100719. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32717568; PMCID: PMC7362818.
199. Khalaf K, Papp N, Chou JT, Hana D, Mackiewicz A, Kaczmarek M. SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Front Immunol.* 2020 Oct 6;11:570927. doi: 10.3389/fimmu.2020.570927. PMID: 33123144; PMCID: PMC7573101
200. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, Wang M, Li S, Morita H, Altunbulakli C, Reiger M, Neumann AU, Lunjani N, Traidl-Hoffmann C, Nadeau KC, O'Mahony L, Akdis C, Sokolowska M. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020 Nov;75(11):2829-2845. doi: 10.1111/all.14429. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32496587; PMCID: PMC7300910
201. Berthelot JM, Lioté F, Maugars Y, Sibilia J. Lymphocyte Changes in Severe COVID-19: Delayed Over-Activation of STING? *Front Immunol.* 2020 Dec 1;11:607069. doi: 10.3389/fimmu.2020.607069. PMID: 33335532; PMCID: PMC7736628.
202. Helal MA, Shouman S, Abdelwaly A, Elmehrath AO, Essawy M, Sayed SM, Saleh AH, El-Badri N. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Sep 16:1-11. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208. Epub ahead of print. PMID: 32936048; PMCID: PMC7544927
203. Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, Lehner PJ, Wright GJ. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep.* 2021 Jan 11;11(1):413. doi: 10.1038/s41598-020-80464-1. PMID: 33432067; PMCID: PMC7801465.
204. Robert J. Ragotte, David Pulido, Francesca R. Donnellan, Giacomo Gorini, Hannah Davies, Juliane Brun, Lloyd D. W. King, Katherine Skinner, Simon J. Draper. Human basigin (CD147) does not directly interact with SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *bioRxiv* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.22.432402>
205. Fenizia, C.; Galbiati, S.; Vanetti, C.; Vago, R.; Clerici, M.; Tacchetti, C.; Daniele, T. SARS-CoV-2 Entry: At the Crossroads of CD147 and ACE2. *Cells* **2021**, *10*, 1434. <https://doi.org/10.3390/cells10061434>
206. Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plast Aesthet Res* 2015;2:243-249. <http://dx.doi.org/10.4103/2347-9264.165438>
207. Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontol Res.* 1998 Nov;33(8):491-9. doi: 10.1111/j.1600-0765.1998.tb02349.x. PMID: 9879523.
208. Galindo-Moreno P, Padiál-Molina M, Fernández-Barbero JE, Mesa F, Rodríguez-Martínez D, O'Valle F. Optimal microvessel density from composite graft of autogenous maxillary cortical bone and anorganic bovine bone in sinus augmentation: influence of clinical variables. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Feb;21(2):221-7. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01827.x. PMID: 20070755.
209. Botelho J, Machado V, Hussain SB, Zehra SA, Proença L, Orlandi M, Mendes JJ, D'Aiuto F. Periodontitis and circulating blood cell profiles: a systematic review and meta-analysis. *Exp Hematol.* 2021 Jan;93:1-13. doi: 10.1016/j.exphem.2020.10.001. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068648.
210. Al-Rasheed A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis. *Saudi Dent J.* 2012 Jan;24(1):17-21. doi: 10.1016/j.sdentj.2011.10.006. Epub 2011 Dec 2. PMID: 23960523; PMCID: PMC3723072
211. de Oliveira Nóbrega FJ, de Oliveira DHIP, Vasconcelos RG, Nonaka CFW, Queiroz LMG. Study of the participation of MMP-7, EMMPRIN and cyclophilin A in the pathogenesis of periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2016 Dec;72:172-178. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.032. Epub 2016 Aug 26. PMID: 275975
212. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med.* 2021 May 11;17(1):16. doi: 10.1186/s13005-021-00267-1. PMID: 33975613; PMCID: PMC8110692.
213. Feldman M, La VD, Lombardo Bedran TB, Palomari Spolidorio DM, Grenier D. Porphyromonas gingivalis-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: a potential role in inflammatory periodontal disease. *Microbes Infect.* 2011 Dec;13(14-15):1261-9. doi: 10.1016/
214. Kalungi A, Kinyanda E, Akena DH, Kaleebu P, Bisangwa IM. Less Severe Cases of COVID-19 in Sub-Saharan Africa: Could Co-infection or a Recent History of *Plasmodium falciparum* Infection Be Protective? *Front Immunol.* 2021

- Feb 18;12:565625. doi: 10.3389/fimmu.2021.565625. PMID: 33679730; PMCID: PMC7930213.
215. Varadarajan S, Balaji TM, Sarode SC, Sarode GS, Sharma NK, Gondivkar S, Gadbill A, Patil S. EMMPRIN/BASIGIN as a biological modulator of oral cancer and COVID-19 interaction: Novel propositions. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110089. doi: 10.1016/j.me
216. Kidde J, Gorabi AM, Jamialahmadi T, Sahebkar A. COVID-19 Is an Endothelial Disease: Implications of Nitric Oxide. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1321:109-113. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_9. PMID: 33656717.
217. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623. PMID: 32882706; PMCID: PMC7470753.
218. Mosleh W, Chen K, Pfau SE, Vashist A. Endotheliitis and Endothelial Dysfunction in Patients with COVID-19: Its Role in Thrombosis and Adverse Outcomes. *J Clin Med*. 2020 Jun 15;9(6):1862. doi: 10.3390/jcm9061862. PMID: 32549229; PMCID: PMC7356402.
219. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Jun;12(3):170-5. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7. PMID: 20424953; PMCID: PMC3093757.
220. Hong LZ, Shou ZX, Zheng DM, Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem*. 2021 Jul;476(7):2877-2885. doi: 10.1007/s11010-021-04122-4. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33742367; PMCID: PMC7978444.
221. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. 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.
222. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol*. 2020 Jul 1;205(1):12-19. doi: 10.4049/jimmunol.2000413. Epub 2020 May 18. PMID: 32423917; PMCID: PMC7333792.
223. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441. PMID: 32612615; PMCID: PMC7308593.
224. Pamukçu B. Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2. *Anatol J Cardiol*. 2020 Oct;24(4):224-234. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.56727. PMID: 33001051; PMCID: PMC7585960.
225. Farid E, Sridharan K, Alsegai OA, Khawaja SA, Mansoor EJ, Teraifi NA, Qahtani MA, Salman JA. Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. *Biomark Med*. 2021 Jun;15(8):541-549. doi: 10.2217/bmm-2020-0422. Epub 2021 May 14. PMID: 33988463; PMCID: PMC8120999. (CRP Y IL6 SIGNIFICATIVO EN PACIENTES CON NEUMONIA COVID)
226. Iwamura APD, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, Soeiro Pereira PV, Falcai A, Grumach AS, Goudouris E, Neto AC, Prando C. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2021 Jul;31(4):e2199. doi: 10.1002/rmv.2199. Epub 2020 Dec 4. PMID: 34260778.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Villegas Terán María Estela**, con C.C: #0926572850 autora del trabajo de titulación: **Relación de la enfermedad periodontal en la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2: una revisión sistemática** previo a la obtención del título de **Odontóloga** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **16 de septiembre de 2021**

f. Ma. Estela Villegas T.

Nombre: **Villegas Terán María Estela**

C.C: 0926572850



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN			
TEMA Y SUBTEMA:	Relación de la enfermedad periodontal en la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2: una revisión sistemática		
AUTOR(ES)	Villegas Terán María Estela		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	López Jurado, Santiago Andrés		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias médicas		
CARRERA:	Odontología		
TÍTULO OBTENIDO:	Odontóloga		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	16 de septiembre de 2021	No. DE PÁGINAS:	55
ÁREAS TEMÁTICAS:	Periodoncia		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	“SARs-CoV 2”, “Coronavirus”, “COVID 19”, “ACE2”, “Células endoteliales”, “Enfermedad Periodontal”, “Angiogénesis patológica”, “Angiogénesis patológica periodontal”, “Enfermedad endotelial”.		
<p>Objetivo: Plantear la posible relación entre la enfermedad periodontal y la progresión de la patología ocasionada por el SARs-CoV 2, basado en tres teorías: Teoría de replicación viral, Teoría endotelial, Teoría inflamatoria. Materiales y métodos: Revisión de la literatura empleando metabuscadores PubMed, Cochrane Library y Google Scholar cuyo resultado dio una muestra de 121 artículos con los que se analizó las tres teorías. Resultados: De la primera teoría 86% de los autores concordo quea mayor carga viral peor es el pronóstico para el paciente, el 95% está de acuerdo con que hay ACE2 en las células endoteliales, 88% confirman un aumento de vasos sanguíneos (células endoteliales) en la enfermedad periodontal y de 15 autores 12 mencionan un aumento de neutrófilos (presentan CD147) en la enfermedad periodontal. En la teoría endotelial se analizó el impacto de la unión del virus al ACE2 dando como resultado inflamación (21%), desbalance del RAS (18%), regulación negativa del ACE2 (16%), entre otros efectos. A su vez 10 artículos denominaban a la periodontitis como enfermedad endotelial. En la teoría de la inflamación se estudió los biomarcadores inflamatorios elevados a nivel sistémico en pacientes periodontalmente comprometidos dando como resultado: TNF (23%), IL 6(20%), IL 1 (20%), CRP (26%), IL 8 (6%), IL 10 (3%) y IFN-γ (3%). Conclusión: Hay numerosos factores presentes en las personas que padecen de periodontitis que pueden llegar a contribuir en la progresión de la enfermedad COVID 19, considerando que se puede ver incrementada la cantidad de carga viral inicial, los efectos endoteliales (endotelitis, agregación plaquetaria, entre otros), y la inflamación a nivel sistémico especialmente los niveles de IL-6 y CRP. Todo esto da hincapié a que la enfermedad periodontal se debe considerar como una comorbilidad que contribuye a la progresión de la enfermedad COVID 19.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-99-554-7648	E-mail: maria.villegas02@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Pino Larrea, José Fernando		
	Teléfono: +59396279062		
	E-mail: jose.pino@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			