



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE MANIFESTACIONES ORALES  
POR INFECCIONES VIRALES EMERGENTES Y VIRUS  
SARS COV2. REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

DANIEL ALBERTO AGUSTÍN URIBE

TUTORA: Mtra. URIBE ROSALES DULCE DINORA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

**A Dios** por darme sabiduría a lo largo de mi vida, por mostrarme el camino correcto y enseñarme que la vida es hermosa en cualquier etapa de nuestras vidas.

**A mis padres** Laura Rosales, Pascual Uribe y Claudia Uribe ya que los tres siempre serán mis únicos padres los cuales me ayudaron con mucho esfuerzo, amor y lágrimas a formarme como persona de bien y me enseñaron que todo sacrificio que hagamos nos hace ser una persona más fuerte y preparada para este mundo.

**A mi tía** Dulce Uribe que fue una de mis madres a lo largo de mi vida, que gracias a sus enseñanzas pude descubrir este mundo que me rodea, desde el ámbito cultural y científico.

**A mi hermano** Alejandro Uribe por todos esos momentos de felicidad que compartimos de niños, por apoyarme en todo momento y pese a que la distancia nos separe sé que puedo contar con él.

**A la Esp.** Uribe Rosales Dulce Uribe por su paciencia, tiempo, conocimiento y consejos que me ayudaron a la elaboración de este trabajo y a mi formación académica

**A Sosa Armando** por enseñarme que la dedicación, perseverancia y el amor que le dediques a lo que haces me llevara a volar tan alto como yo me lo proponga y a su vez que la felicidad la hace uno mismo.

**A Cruz Rene** por todo este tiempo que estuvo a mi lado y que me mostro que pese a todas las adversidades uno es el único que puede cambiar su destino si lucha por ello.

**A mi amiga** Reyes Marisol por permitirme entrar en su vida, por todos esos momentos donde reímos, lloramos y nos divertimos a lo largo de esta etapa universitaria y sobre todo que aun que nos encontremos muy lejos ambos sabemos que podemos contar el uno con el otro.

**A la UNAM y a la Facultad de Odontología** por permitirme desarrollarme como futuro profesionalista en sus aulas e instalaciones, por ayudarme a crecer como persona gracias a sus actividades científicas y culturales, así como por tener a una cantidad considerable de buenos académicos que a lo largo de mi bachillerato y licenciatura me permitieron llegar a donde estoy en estos momentos. ¡Por mi raza hablará el espíritu!

¡MUCHAS GRACIAS!

## **Dedicatoria**

*A mis padres, tía, hermano y  
amigos que me ayudaron a ser la  
persona que soy y que siempre  
serán lo más importante en mi  
vida.*

## índice

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO 1. Virus ¿cómo identificarlos?</b> .....	<b>3</b>
1.1. Generalidades de virus .....	3
1.2. Estructura de un virus .....	5
1.3. Proteínas de membrana virales .....	7
1.4. Patogenia general de los virus.....	8
<b>CAPITULO 2. Enfermedades emergentes, reemergentes y virales</b> .....	<b>16</b>
2.1. Definición .....	16
2.2. Enfermedades emergentes y zoonosis.....	18
2.3. Algunas especies como vectores de zoonosis .....	19
2.4. Demografía de las enfermedades emergentes virales .....	21
<b>CAPITULO 3. Enfermedades virales más comunes en cavidad oral</b> ...	<b>23</b>
3.1. Herpesviridae.....	23
3.1.1. Virus herpes simplex.....	24
3.1.2. Herpes labial secundario.....	27
3.1.3. Herpes Zoster .....	28
3.1.4. Virus de Epstein-Barr .....	30
3.2. Virus Coxsackies .....	31
3.2.1. Herpangina.....	32
3.2.2. Enfermedad de manos, pies y boca .....	33
3.3. Togavirus .....	34
3.3.1. Rubeola.....	34
3.4. Paramixovirus .....	35

3.4.1. Parotiditis .....	36
3.4.2. Sarampión.....	37
3.5. Virus del papiloma Humano.....	38
3.5.1. Papiloma plano.....	40
3.5.2. Verruga vulgar.....	40
3.5.3. Condiloma acuminado.....	41
3.5.4. Hiperplasia epitelial multifocal.....	42
3.6. Retrovirus .....	43
3.6.1. VIH .....	43
<b>CAPITULO 4. Coronavirus. Las nuevas enfermedades virales emergentes. ....</b>	<b>48</b>
4.1. Generalidades de los coronavirus .....	48
4.2. Virus SARS.....	50
4.3. Virus MERS .....	53
4.4. Virus SARS CoV 2.....	56
4.4.1. Cuadro clínico .....	58
4.4.2. Fisiopatología.....	59
4.4.3. Manifestaciones orales por covid 19 .....	63
<b>CAPITULO 5. ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>69</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>81</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>82</b>

## Introducción

Las enfermedades infecciosas emergentes pueden ser definidas como aquellas cuya incidencia se incrementa después de su primera introducción en una nueva población hospedera o en una población hospedera existente, esto como resultado de cambios a largo plazo en su epidemiología. Estos eventos, pueden ser causados también por una expansión del patógeno en áreas en las cuales no había sido reportado anteriormente, o en las que el patógeno ha tenido cambios significativos desde el punto de vista clínico o patológico.<sup>1</sup>

Las enfermedades virales emergentes han surgido gracias a factores sociales, económicos, de la atención médica, producción de alimentos, cambios en el comportamiento del hombre, cambios ambientales y deterioro de los sistemas de salud, provocado un cambio en los microorganismos y en consecuencia en el surgimiento o resurgimiento de diferentes entidades patológicas.<sup>2</sup>

Debido a esto algunas enfermedades virales pueden provocar distintas características en cavidad oral debido a la destrucción celular o como consecuencia de una reacción por parte del sistema en contra de las proteínas virales.<sup>3</sup>

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se identificaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida. A partir del frotis de garganta de estos pacientes contaminados, se identificó el agente causal y se denominó SARS-CoV-2. Algunos médicos y dentistas observaron ciertas manifestaciones por COVID-19 en boca. Por este motivo se decidió investigar si existen características por este nuevo agente en cavidad oral y así poder compararlas con otros virus que se conoce que tengan manifestaciones bucales.

Mediante el uso de libros, artículos y revistas de impacto científico se pretende realizar un análisis comparativo del COVID-19 contra otros virus emergentes



y reemergentes con manifestaciones bucales. La ordenación y clasificación de sus características permitirá estudiar el comportamiento que tienen estos virus, las manifestaciones de algunas lesiones que puedan provocar estos y poder definir si existen algunas características particulares que el COVID-19 manifieste en cavidad bucal.

## **CAPITULO 1. Virus ¿cómo identificarlos?**

### **1.1. Generalidades de virus**

#### **¿Qué es un virus?**

Los virus son simbioses obligados de organismos celulares y, en general, también parásitos de estos organismos en algún momento de los ciclos virales de la vida, en lugar de servir consistentemente como simbioses comensalistas o mutualistas. Los virus, aunque son microorganismos en sí mismos, no son celulares, pero, no obstante, existen generalmente en un estado acelular autónomo, distinto durante al menos parte de su existencia.<sup>4</sup>

Los virus van a presentar características únicas que los hacen diferentes entre las especies de microorganismos que habitan en nuestro planeta. Estas características son las siguientes:

- Los virus son agentes infecciosos que no son de naturaleza celular.<sup>4</sup>
- Los virus son estructuralmente mucho más simples que las células. Algunos virus pueden cristalizarse. Los virus no aumentan en número por división celular; en su lugar se ensamblan desde recién sintetizado las proteínas y los nucleótidos. Como los virus no son células, no tienen los orgánulos asociados con las células. Al observar una muestra de viriones purificados estos no realizaron actividad metabólica.<sup>5</sup>
- En estado extracelular, los virus no metabolizan, pero no siempre son fisiológicamente inertes ya que los virus dependen de su anfitrión para su reproducción, y también dependen de sus huéspedes para la expresión de la mayor parte de su fisiología durante la fase de infección.

Los virus deben ingresar a una célula huésped viva para replicarse, por lo tanto, todos los virus son parásitos intracelulares obligados.<sup>4-5</sup>

Tabla 1 Diferencial entre la replicación de material genético de las células y los virus<sup>4</sup>.

Procesos de replicación	
Célula	Virus
DNA → RNAm → Proteínas Transcripción → Traducción	DNA → RNAm → Proteína Trascricpción      Traducción
DNA → DNA Replicación	DAN → DNA Replicación
	RNA → DNA Transcripción inversa

La síntesis de proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN) son necesarias para su ensamblaje en nuevas partículas de virus (viriones) y estos requiere una fuente de energía (ATP), también requieren materiales de construcción (aminoácidos y nucleótidos) y la maquinaria celular para la síntesis de proteínas (ribosomas) suministrada por la célula huésped. La célula también proporciona andamios (microtúbulos, filamentos, membranas) en los que las partículas de virus replican sus genomas y se ensamblan. Por lo tanto, la célula

es una fábrica que proporciona maquinaria de trabajo y materias primas. La célula infectada puede o no continuar con los procesos celulares normales (ARNm de la célula huésped y síntesis de proteínas) durante una infección viral. (Tabla 1).<sup>5</sup>

Y como cualquier material genético móvil que puede ganar acceso al interior de nuevas células, los virus pueden transportar tantos genes nuevos por rutas bioquímicas de un organismo a otro.<sup>5</sup>

Los virus son paquetes diseñados para entregar ácidos nucleicos a las células; son excelentes ejemplos de "genes egoístas".<sup>5</sup>

Entonces, fundamentalmente, un virus es un paquete de información genética protegida por una capa de proteína para la entrega en una célula huésped para ser expresada y replicada. El virus eventualmente se hace cargo de la célula por completo para su propia replicación y en el proceso puede matar (lisar) la célula o, en el caso de virus tumorales, puede alterar permanentemente la célula.<sup>6</sup>

## **1.2. Estructura de un virus**

Los virus más simples consisten en un genoma empaquetado en una cáscara o cápside de proteína, estas son ensambladas a partir de muchas copias de una sola proteína (a menudo llamada proteína de la cápside).<sup>8</sup> (Figura 1)

Se requieren que las cápsides se ensamblen a partir de múltiples copias de unas varias proteínas. Los enlaces entre las proteínas dan dos formas principales de cápside y estas pueden ser esféricas (icosaédrica) o en forma de varilla.<sup>6</sup>

A diferencia de otros elementos genéticos como los plásmidos, el genoma viral puede ser: monocatenario o bicatenario, entre los que se encuentran moléculas lineales de ADN, moléculas de ADN circular covalentemente

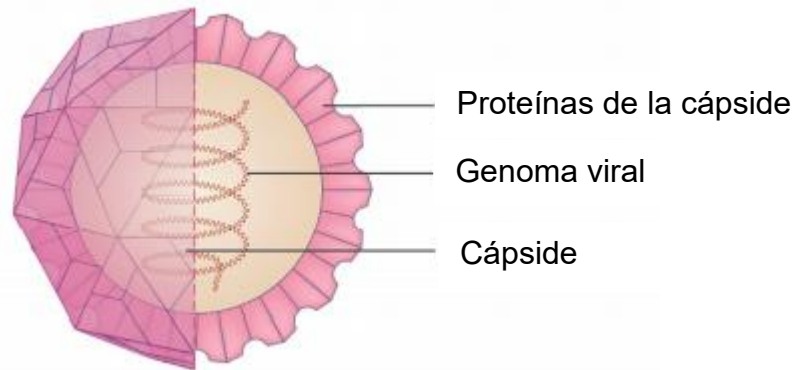
cerradas, ARN segmentado o ARN monocatenario de polaridad positiva o negativa, los virus se clasifican con base en estas características además de la presencia o ausencia de envoltura. Y estos a su vez están rodeado por una cubierta proteica o cápside. El conjunto de ácido nucleico y cápside se denomina nucleocápside o core del virus, el cual puede tener una envoltura.<sup>7</sup>

Las proteínas de la cápside están empaquetadas estrechamente alrededor de los ácidos nucleicos y forman una varilla rígida cuya longitud está determinada por la longitud del genoma.<sup>5-6</sup>

Los virus con cápsides esféricas tienen simetría icosaédrica Dado que los virus utilizan la misma proteína repetidamente para su estructura, requieren muy pocos genes y estas son llamadas Cápsides icosaédricas simples la cual se pueden imaginar como una disposición de tres proteínas de la cápside en un triángulo. Por lo tanto, la cápside icosaédrica más simple contendría 60 proteínas de la cápside. Mientras que las cápsides icosaédricas grandes contienen (780 subunidades estructurales de proteínas).<sup>5</sup>

Como ya lo comentamos algunos virus rodean sus cápsides con una bicapa lipídica llamada envoltura y esta es derivada de la membrana de la célula huésped. Esto se logra mediante la gemación de la nucleocápside viral que abandonan la célula, por lo tanto, permite que la membrana de la célula huésped permanezca intacta si la célula va a sobrevivir, o incluso si la célula finalmente muere<sup>5-6</sup> Suelen estar glicosilados (por lo tanto, están envueltos por glico proteínas) y a menudo contienen dominios de anclaje transmembrana

### 1.3. Proteínas de membrana virales



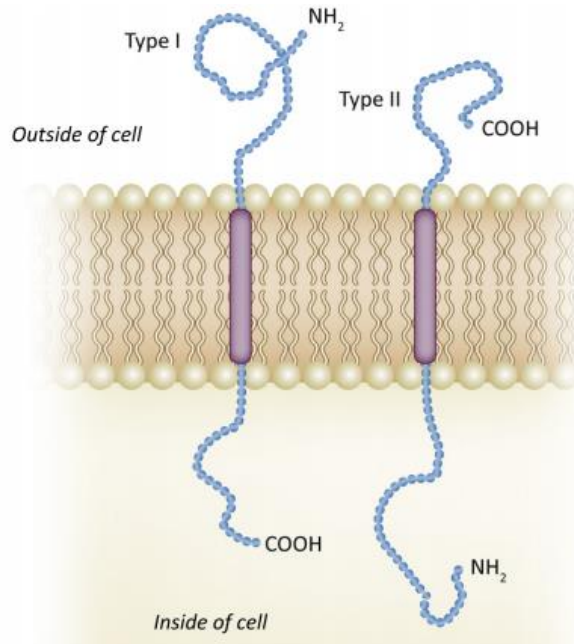
*Figura 1 Esquema general de algunos virus<sup>5</sup>*

Los virus envueltos (con la excepción de los poxvirus) tienen proteínas que están ancladas en la bicapa lipídica o a través de ella. Por tanto, son proteínas de membrana y pueden clasificarse como tipo I o tipo II según su orientación en la membrana.<sup>6</sup>

Las proteínas de membrana de los tipos I y II atraviesan la bicapa lipídica una sola vez, a través de un  $\alpha$ - Dominio de TM helicoidal (Figura 2). Las proteínas de tipo I se insertan en membranas con su dominio amino terminal hacia el exterior y su dominio carboxilo terminal hacia el interior de la célula o virión. Las proteínas de membrana de tipo II tienen la polaridad opuesta con respecto a la membrana. Las proteínas de la envoltura suelen adoptar la forma de picos largos.<sup>6</sup>

La unidad de superficie es una proteína de membrana integral de tipo II, mientras que la proteína de fusión es una proteína de membrana integral de tipo I. La unidad de superficie se encuentra en el exterior del virión, manteniendo interacciones no covalentes con el ectodominio de proteína

transmembrana. Las proteínas de la envoltura del virus deben realizar al menos dos funciones: unión al receptor y fusión.<sup>6</sup>



*Figura 2 Algunas disposiciones de proteínas en la membrana de algunos virus*

#### **1.4. Patogenia general de los virus.**

En el curso de su evolución, los virus han desarrollado diferentes estrategias para utilizar a las células como fábricas para hacer más partículas virales. La célula proporciona los sustratos, la energía y la maquinaria necesaria para los procesos de síntesis de las proteínas virales y la replicación del genoma viral, pero es esencial que el control de estos procesos lo ejerza el genoma viral y por lo tanto utilice al máximo su información genética. El genoma de un virus debe poseer información y señales que promuevan la expresión genética viral, junto con otras señales para reprimir la expresión de los genes celulares. El modo como cada virus se replica está determinado principalmente por la información y estructura de su genoma.<sup>8</sup>

De esta forma, la célula parasitada por un virus obedece las órdenes codificadas en el genoma viral para sintetizar productos virales que, luego de su ensamble, darán lugar a la formación de nuevos viriones, o viriones progenie. Éstos saldrán de la célula donde replicaron para iniciar nuevos ciclos de replicación en otras células permisivas.<sup>9</sup>

De manera general podemos resumir el proceso de replicación en las siguientes etapas (Figura 3):

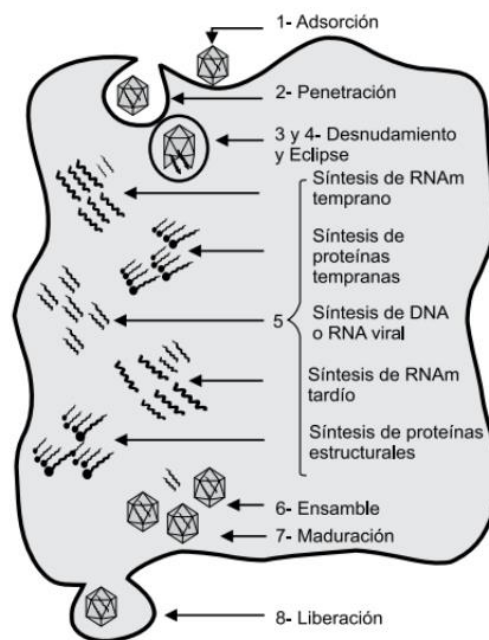


Figura 3 Etapas de la replicación viral en la célula<sup>8</sup>

1. **Adsorción:** Interacción del virus con la célula, se da entre las proteínas del virus y la membrana plasmática de la célula. presentes en la membrana citoplasmática. La unión receptorvirus es altamente específica por lo que determina el rango de hospedero. Esto es, que un mismo virus no puede infectar en forma natural a todas las células de un mismo organismo ni a todas las especies animales.<sup>8</sup>



2. **Penetración:** Para penetrar al interior de la célula los virus pueden hacerlo principalmente por el proceso de fusión celular o bien, por un proceso de ingestión activa, semejante al de la fagocitosis o endocitosis, denominado viropexia. Por cualquiera de estos métodos que el virus penetre, la partícula viral será rodeada por la membrana citoplásmica, permitiendo la formación de una vesícula e invaginación. a través de la membrana plasmática de la célula por pasaje directo (adenovirus y picornavirus); por fusión de la membrana celular con la envoltura viral (paramixovirus, herpes); o por un mecanismo de endocitosis mediada por receptor (viropexis), que es el más frecuente y es similar a la fagocitosis.<sup>8-9</sup>
  
3. **Decapitación:** Existen tres barreras que para lograr la transferencia del material genético. La primera barrera es la permeabilidad de la membrana, la segunda es la internalización selectiva y la tercera es la entrada al núcleo celular. liberación del nucleico viral de la nucleocápside. Al cruzar las barreras el material genético del virus será liberado, generalmente por la acción de enzimas celulares que van a hidrolizar las proteínas de la cápside, y a este proceso se le conoce con el nombre de desnudamiento o liberación del genoma.  
8-7

En algunos casos la nucleocápside es parcialmente hidrolizada, mientras se transfiere desde las vacuolas al citoplasma, y esto le otorga cierta protección al DNA de algunos virus, como sucede con los adenovirus. En otros como los virus pox, el desnudamiento representa un proceso único. Los virus pox en cuanto alcanzan el citoplasma pierden su envoltura externa, pero el desnudamiento de su genoma se retrasa, dando tiempo para sintetizar una enzima que hidrolice su cápsula proteica. Para que se pueda sintetizar dicha enzima, el virus debe utilizar una enzima que trae consigo (la RNA polimerasa

dependiente de DNA), que transcribe parte de su genoma a RNA mensajero, y éste a su vez se traduce sintetizándose la enzima “desnudante”, encargada de liberar el genoma viral.<sup>8</sup>

4. **Eclipse:** Esta fase ocurre después del inicio de la infección y demora algunas horas, su duración se desconoce, pero se considera que varía para los distintos virus, siendo relativamente constante para un mismo sistema virus-célula hospedera. Y abarca las siguientes etapas: desnudamiento del genoma viral, síntesis de ácido nucleico y proteínas virales, finalizando en el ensamblaje cuando aparecen virus infectivos, es decir, no se observan viriones en el interior de la célula ni se recupera virus infeccioso. (Figura 4).<sup>8-9</sup>

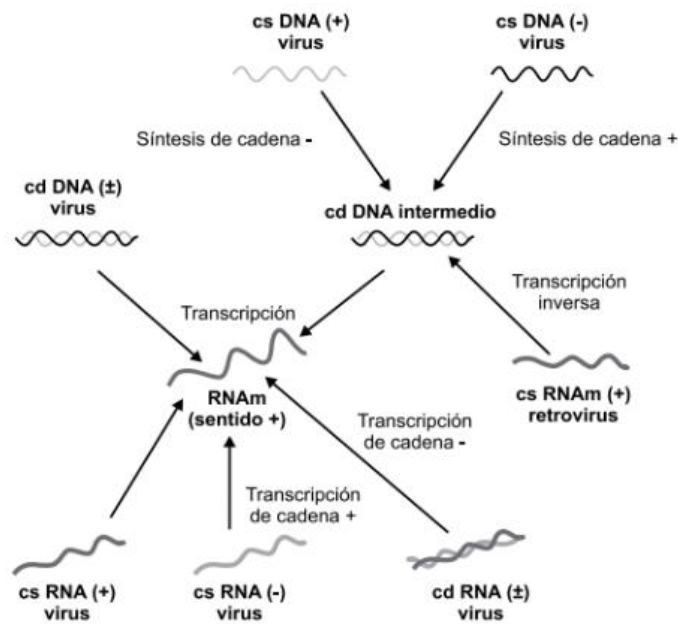


Figura 4 Formación de RNAm después de la infección de las células por diferentes tipos de virus. Los sentidos de los ácidos nucleicos de los diferentes virus está indicado como (+) si es igual al RNAm; como (-) si es opuesto, o como ± si es de doble cadena. cs= cadena sencilla; cd= cadena doble<sup>4</sup>

5. **Latencia:** período que incluye al eclipse y que se extiende desde que se pierde la infectividad inicial hasta que se la recupera debido a la aparición de los nuevos viriones neoformados. Durante las fases

de eclipse y latencia ocurre la biosíntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas virales.

Por otro lado, los procesos de biosíntesis intracelular de macromoléculas virales comprenden:

La expresión del genoma a través de la síntesis de las proteínas virales, para lo que previamente deben generarse los correspondientes RNA mensajeros (RNAm) y la replicación del genoma viral a través de la síntesis de moléculas progenie del ácido nucleico viral. En general, las variaciones que se observan en los mecanismos para desarrollar estos procesos biosintéticos dependen fundamentalmente de las características del genoma viral, y en base a ello, se pueden agrupar todos los virus en tres grandes categorías: 1) virus con genoma a DNA; 2) virus con genoma a RNA; 3) virus con transcripción inversa.<sup>9</sup>

El genoma desnudo de los virus de DNA (excepto los poxvirus) y los virus de RNA de sentido positivo (excepto los retrovirus) es suficiente para iniciar la replicación viral una vez que han sido inyectados dentro de la célula. Los genomas pueden interactuar directamente con la maquinaria celular hospedera para promover RNAm y la síntesis de proteínas.<sup>8</sup>

### **Virus con genoma ADN**

Hay distintos mecanismos ya que depende del tipo de ácido nucleico viral. Las principales diferencias de estos virus radican en la forma de producción del mRNA que originará las proteínas. En la mayoría de los virus DNA el genoma ingresa en el núcleo celular y en los virus RNA el ácido nucleico viral permanece en el citoplasma hay una amplia mayoría de virus con DNA de cadena doble (DNA cd) y sólo unas pocas especies de virus con genoma DNA de cadena simple (DNA cs).<sup>9-21</sup>

Para los virus que portan un genoma a DNA cd, el primer paso es la transcripción, es decir la síntesis de RNAm subgenómicos, a partir de cada uno de los cuales se va a sintetizar una proteína viral. En la mayoría de los casos, la transcripción no es simultánea para todos los genes, sino que ocurre secuencialmente; primero se transcriben los genes llamados tempranos, que codifican para proteínas no estructurales, generalmente enzimas requeridas luego para la replicación del DNA y otras proteínas que pueden inducir diferentes fenómenos en la célula hospedera. La transcripción tardía abarca a los genes que corresponden a las proteínas estructurales, es decir, las que conforman la cápside y envoltura viral. Entre ambas rondas de transcripción, suele ocurrir la replicación del DNA viral. En general, la síntesis de RNAm virales es catalizada por la RNA polimerasa II celular, mientras que la replicación del DNA viral está a cargo de una DNA polimerasa propia del virus. Dada la localización nuclear de la RNA polimerasa II, ambos procesos transcurren en el núcleo, hacia donde debe migrar el genoma viral luego que es liberado en el citoplasma. Una excepción la constituyen los poxvirus, que realizan todo su proceso de biosíntesis en el citoplasma, por lo que deben aportar no sólo su propia DNA polimerasa sino también una RNA polimerasa para sintetizar los RNAm.<sup>9</sup>

### **Virus con genoma RNA**

Dado que estos virus noutilizan las enzimas celulares para la transcripción y/o replicación de sus genomas, realizan su ciclo de multiplicación en el citoplasma. Los virus con genoma RNA de cadena positiva actúan como mRNA, se unen a los ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. El RNA (+) es suficiente para iniciar la infección. Los de cadena negativa constituyen las plantillas para la producción de mRNA. El genoma de RNA (-) no es infeccioso por sí mismo, deben primero sintetizar mRNA. Tienen una RNA polimerasa propia asociada al genoma viral. Hay un grupo especial de virus, los retrovirus, que a pesar de ser RNA (+) poseen una enzima llamada transcriptasa inversa

o reversa que sintetiza DNA, el que luego servirá de molde al mRNA y posteriormente se formará el RNA viral.<sup>9-21</sup>

Los virus con genoma RNA cd también tienen asociada al genoma la RNA polimerasa RNA dependiente, que transcribe RNAm a partir de una de las hebras del genoma (Grupo V; ejemplo: reovirus). Este RNAm, luego de ser traducido, es también utilizado como templado para originar las moléculas de RNA cd genómicas. Dado que los virus con genoma de RNA no utilizan las enzimas celulares para transcripción y/o replicación de sus genomas, realizan su ciclo de multiplicación íntegramente en el citoplasma celular. Los virus de influenza son la excepción a esta situación, ya que los RNA virales son transportados al núcleo porque requieren de la maquinaria de transcripción y procesamiento de la célula para sintetizar sus RNAm.<sup>9-21</sup>

### **Virus de transcripción inversa.**

Virus con transcripción inversa Dentro de los virus con capacidad de infectar células animales hay dos familias en las que hay una etapa de transcripción inversa es decir la síntesis de una cadena de DNA a partir de un templado de RNA catalizada por la enzima transcriptasa inversa viral. Estas familias son Retroviridae y Hepadnaviridae y a pesar de tener un genoma de RNA y DNA, respectivamente, se las clasifica en forma separada de los grupos anteriores (Grupos VI y VII). El genoma de los retrovirus es diploide, formado por dos hebras idénticas de RNA de polaridad positiva, pero este RNA no se expresa directamente como RNAm. El virión porta la transcriptasa inversa que sintetiza una cadena de DNA complementaria al RNA genómico, proceso inverso justamente al de la transcripción celular. El RNA genómico del híbrido RNA-DNA es luego degradado por una ribonucleasa viral, y se sintetiza la hebra complementaria de DNA. Así se genera una molécula de DNA doble cadena que se dirige al núcleo celular y mediante una integrasa aportada por el virus se integra al cromosoma celular, donde se mantiene en una forma estable

denominada provirus. El provirus es expresado como un gen celular, por la RNA polimerasa II de la célula y así se originan nuevas moléculas de RNA viral, que sirven como RNAm para expresar las proteínas virales y como genomas para formar los nuevos viriones.<sup>9</sup>

6. **Maduración:** ensamble de los ácidos nucleicos neoformados con las proteínas de la cápside.
7. **Liberación:** los viriones progenie pueden salir de la célula por lisis (poliovirus) o por brotación a través de la membrana celular (paramixovirus, arenavirus), de la membrana nuclear -(herpesvirus) o del retículo endoplásmico (togavirus, hepadnavirus).<sup>8-9</sup>

## **CAPITULO 2. Enfermedades emergentes, reemergentes y virales**

### **2.1. Definición**

Hortal y García (2016) junto con Kuri-Morales, (2015) definen a una Enfermedad Infecciosa Emergente (EIE) como aquella que es ocasionada por un agente nuevo o que produce un número de casos que sobrepasa el número esperado, que invade un área geográfica nueva o reaparece luego de una prolongada desaparición, por otro lado hablamos de enfermedades reemergentes cuando nos referimos a aquellas anteriormente conocidas, controladas o tratadas eficazmente y cuya frecuencia y/o mortalidad se encuentran en aumento.<sup>10-11</sup>

Las enfermedades emergentes y reemergentes son un reflejo de la incesante lucha de los microorganismos por sobrevivir, buscando brechas en las barreras que protegen al ser humano contra la infección.<sup>12</sup>

Es conocido que, desde los comienzos hasta la fecha, este siglo XXI existe una problemática en salud con afectación a escala mundial con la aparición de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, resistencia microbiana, aumento de la incidencia y las tasas de prevalencia de las Enfermedades crónicas no transmisibles, aumento de la incidencia del cáncer y farmacorresistencia en la tuberculosis y VIH/sida. Los estimados de la OMS son realmente alarmantes y preocupantes, y obliga a todos los Estados a establecer estrategias en salud para enfrentar esta situación.<sup>17</sup>.

A fines del siglo XX, una gran diversidad de factores contribuyó a la emergencia de enfermedades infecciosas con importante impacto en la salud pública. Estas enfermedades, en general, se caracterizan por ser de reciente

aparición, provocar una inusual incidencia en una población o área geográfica, o reaparecer luego de haber cesado su actividad por largo tiempo.<sup>10</sup>.

La emergencia o reemergencia de las enfermedades infecciosas responde a un complejo proceso en donde interactúan numerosos factores; los determinantes sociales de la salud, el cambio climático y las condiciones que prevalecen y se identifican en una población.<sup>11</sup>.

Los factores causales relacionados con la emergencia de las infecciones pueden clasificarse en (Suárez y Corcho, 2020):

1. Factores demográficos y de comportamiento.
2. Factores tecnológicos e industriales.
3. Factores derivados del desarrollo económico y utilización de la tierra.
4. Comercio internacional.
5. Adaptación y cambio de los microorganismos.
6. Políticas de Salud Pública

Además, Alpuche-Aranda (2020) menciona que se deben de tomar en cuenta las características de los microorganismos de adaptación genética a nuevos ambientes y hospederos, lo que incrementa su capacidad de virulencia y de transmisión. El nuevo microorganismo o el confinado pueden seleccionarse en nuevos “nichos” por factores ecológicos y luego diseminarse debido a las condiciones sociales, económicas, de limitación en los servicios públicos de saneamientos y programas de salud pública, por limitado acceso a servicios de salud, migración, viajes y comercio internacional.<sup>18</sup>

Lugo y Gamboa 2020 mencionan que entre Principales características de las enfermedades emergentes y reemergentes encontramos:



1. Imprevisibilidad
2. Potencial pandémico
3. Elevan rápidamente la morbimortalidad y colocan en riesgo la capacidad de oferta de servicios de salud, transporte y comunicaciones
4. Fuerte impacto económico en los países afectados
5. Frecuentemente son originarias de otras especies animales.<sup>16</sup>

## **2.2. Enfermedades emergentes y zoonosis**

La mayoría de los patógenos en humanos y causantes de las EIE son zoonóticos y se transmiten de forma natural de animales a humanos. Las EIE zoonóticas pueden ser causadas por todo tipo de agentes patógenos, bacterias, parásitos, hongos, virus y priones, sin embargo, se considera que los virus están sobrerrepresentados.<sup>13</sup>

Las barreras de especies representan el mayor obstáculo para la exposición, infección y subsecuente diseminación de patógenos zoonóticos entre humanos.<sup>1</sup>

Según Reperant et al. (2013) dichas barreras pueden dividirse en tres grandes grupos complementarios:

- Barreras interespecies (determinan la naturaleza y nivel de exposición humana a patógenos zoonóticos).

- Barreras intrahumanas (determinan la capacidad del patógeno zoonótico para infectar productivamente un hospedero humano y superar efectivamente la respuesta inmune de este).
- Barreras interhumana (determinan la capacidad del patógeno zoonótico para transmitir eficientemente entre humanos causando brote, epidemias o pandemias)

Comprender esta interface entre humanos y animales es crucial para caracterizar los riesgos permanentes, pero en constante evolución de transmisión patógena entre especies animales y humanas.<sup>13</sup>

### **2.3. Algunas especies como vectores de zoonosis**

Una serie de estudios han propuesto que los murciélagos son reservorios de un gran número de zoonosis, por las siguientes razones:

1. Al ser mamíferos voladores, sus distribuciones ocurren simpátricamente (se superponen) con las de muchas especies.
2. Al ser de hábitos gregarios y coloniales (comparten sus sitios de descanso con altas tasas de contacto, es frecuente la transmisión intraespecífica (entre individuos de la misma especie) e interespecífica (entre individuos de diferentes especies).
3. Por haberse adaptado al urbanismo, sus hábitos domésticos y peridomésticos (perchan en casas, edificios y en árboles en áreas urbanas densas, producen contactos humanos frecuentes por ejemplo, con la orina, saliva, heces y fluidos placentarios de murciélago, así como la disminución del comportamiento migratorio, lo cual trae consigo la disminución en la inmunidad de la población, y en este sentido el aumento en la intensidad de brotes cuando se reintroduce la infección, en la medida en que las transmisiones

virales se encuentran relacionadas con dichos comportamientos (Figura 5).

4. Se distribuyen en diferentes hábitats y su uso como alimento se ha incrementado.<sup>20</sup>



*Figura 5 Colonia de murciélagos frugívoros Carollia sowelli perchados en un túnel de una carretera en Chiapas*

Sin embargo, el número total de virus zoonóticos identificados en los murciélagos es menor que en los roedores, pero esto se debe a que existen poco más del doble de especies de roedores que de murciélagos a nivel mundial. Esto pone en evidencia que los roedores también representan una seria preocupación como reservorios de virus emergentes éstos son más aptos a corto plazo por tener muchas crías que comienzan su reproducción temprana y se reproducen con frecuencia al tener periodos de gestación relativamente cortos.<sup>19-20</sup>

## 2.4. Demografía de las enfermedades emergentes virales

Las enfermedades zoonóticas virales suponen un riesgo mayor en regiones donde los seres humanos experimentan un contacto cada vez mayor con la fauna silvestre, especialmente en las naciones de los trópicos que están en vías de desarrollo. Los pronósticos de eventos emergentes de enfermedades infecciosas (tanto zoonóticos como no zoonóticos).<sup>20</sup>

están más concentrados en áreas con latitudes aproximadas a los 40°N, donde existe una mayor diversidad de zoonosis transmitidas por roedores y más brotes humanos de enfermedades transmitidas por roedores a escala nacional (Han et al., 2015). Por otro lado, en países localizados en latitudes más bajas (<40°N) existen probabilidades de que se origine un próximo contagio zoonótico, por tanto, es ahí donde se deben reforzar los recursos económicos y los esfuerzos científicos y de vigilancia sanitaria para contrarrestar la aparición de enfermedades zoonóticas (Figura 6).<sup>20</sup>

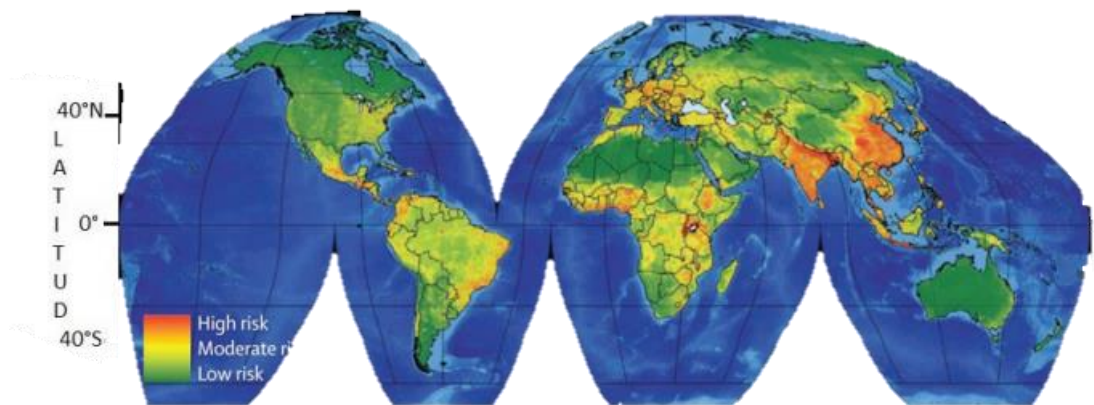


Figura 6 Se identifican regiones de alto (color rojo-naranja), mediano (color amarillo) y bajo (color verde) riesgo donde una próxima pandemia es más probable que se origine

Cabezas-Sánchez (2015) junto con Carpio-Orantes (2016).menciona algunas enfermedades emergentes como el Ébola en Sierra Leona, Liberia y Guinea, y su posterior difusión a los países vecinos de África Occidental (Malí, Nigeria y Senegal), Estados Unidos y España en 2014; así como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, una infección por coronavirus, que surgió como una zoonosis humana desde la Península Arábiga en el año 2012, y que podría extenderse a toda la región de Oriente Medio y el Norte de África. Además de nuevas amenazas como la enfermedad de mano, pie y boca causada por enterovirus 71 y varios virus Cocksackie diferentes en el sudeste asiático; fiebre grave con infección por el virus causante del síndrome de trombocitopenia (SFTSV) de China; infección persistente del virus del Nilo Occidental; y varias cepas diferentes de influenza con potencial pandémico, incluyendo el virus H5N1 y H7N9, entre otros.<sup>14-15</sup>

Latinoamérica ha sido sorprendida por el advenimiento de una nueva virosis que se consideraba propia de África y Asia: el virus chikunguña. Por otro lado, en 2014 hizo su aparición otro virus, el zika, que al igual que la chikunguña se consideraba endémico de las regiones de Oceanía, África y Asia. De este virus se reportó un caso en Chile y uno en Brasil en 2015. El zika es una virosis similar al dengue, pero esta de mayor afectación conjuntival y dérmica, y pese a haberse registrado casos de afectación neurológica severa (casos de Guillain Barré) durante un brote en Micronesia, no se han reportado muertes por dicha causa, por lo que esta virosis tiene un curso benigno y con afectación leve, autolimitada<sup>14-15</sup>

## **CAPITULO 3. Enfermedades virales más comunes en cavidad oral**

Los virus causan una amplia gama de enfermedades humanas, que van desde afecciones agudas que se resuelven por sí mismas hasta enfermedades mortales agudas o crónicas. Los efectos que surgen mucho después de la infección primaria pueden aumentar la propensión a padecer enfermedades crónicas (p. Ej., Eritema multiforme) o, en algunas, conducir al desarrollo de cánceres distintos del oral. Sin embargo, gradualmente, las consecuencias inesperadas de algunas infecciones virales orales han surgido y se han reconocido.

Las infecciones virales raras y letales y otras peligrosas se veían anteriormente principalmente en áreas de escasos recursos de Asia, América Latina y África, y se notificaron en ellas. Pandemias de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la influenza (tanto H5N1 como H1N1), presagieron el surgimiento de brotes de virus zooticos. El diagnóstico de laboratorio de infecciones virales se basa tradicionalmente en el aislamiento del virus, la detección de ácidos nucleicos o antígenos virales o confirmación (generalmente presencia de anticuerpos IgM), y está claro que la tasa de descubrimiento de nuevos virus se está acelerando, debido a una combinación de la verdadera aparición de nuevos patógenos, el aumento de la conciencia y el avance de nuevas tecnologías de biología principalmente molecular haciendo posible la detección y caracterización rápidas.<sup>8</sup>

### **3.1. Herpesviridae**

Los virus herpes están ampliamente diseminados en la naturaleza, se han encontrado en la mayoría de las especies animales estudiadas, y en ellas, se ha demostrado que cuando menos tienen un tipo de virus herpes. Son el

ejemplo clásico de la infección viral que una vez que se adquiere, el virus permanece en el hospedero para toda la vida.<sup>8</sup>

A la fecha se ha encontrado que el humano es el hospedero natural de ocho diferentes virus herpes cuyos mecanismos para evadir al sistema inmune son diversos.<sup>8</sup>

Los virus herpes simplex 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) son los responsables de lesiones mucocutáneas, aunque también pueden ocasionar meningitis y encefalitis. Varicela zoster (VVZ) causa una infección primaria sistémica caracterizada por lesiones vesiculares en la piel (varicela).<sup>8</sup>

Citomegalovirus (VCMH), y los virus herpes humano 6A, 6B y 7 (VHH-6A, VHH-6B, VHH-7) causan fundamentalmente infecciones asintomáticas en los individuos inmunocompetentes y pueden establecer infecciones latentes en algunos tipos de células incluyendo diversos linajes de leucocitos. El virus de Epstein-Barr (VEB) es el principal causante de la mononucleosis infecciosa y está asociado a varios procesos malignos como el linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma nasofaríngeo. El virus herpes humano 8 (VHH-8) está asociado con el sarcoma de Kaposi, la enfermedad multicéntrica de Castleman y el linfoma de efusión primario. Estos dos últimos virus persisten en linfocitos. Los virus herpes VHH-6, VHH-7 y VHH-8 fueron descubiertos entre 1986 y 1994, básicamente debido al incremento de la población inmunocomprometida y al desarrollo de nuevos métodos para la propagación de linfocitos y de técnicas moleculares para la identificación de agentes infecciosos.<sup>8</sup>

### **3.1.1. Virus herpes simplex**

El virus del herpes simple está constituido por una sola cadena de ADN.

Las infecciones por herpes simple tienen distribución mundial. La infección por VHS comienza por la adquisición del virus, la cual puede producirse a través de diferente mecanismo. Este contagio se produce por contacto de un individuo sano con otro infectado por el virus Herpes simplex. La principal fuente de contagio es el contacto entre mucosas o heridas cutáneas con lesiones activas originadas por el virus, especialmente cuando se produce un contacto continuo entre individuos sanos y pacientes en fase aguda de la infección.<sup>8-23</sup>

La infección por el virus Herpes simplex posee un carácter universal, ya que afecta a ambos sexos y a todas las razas por igual.<sup>23</sup>

Existen dos tipos de virus del herpes simple. El virus VHS-1 se presenta principalmente en lesiones localizadas por encima de la cintura y el VHS-2 se presenta principalmente en lesiones por encima de la cintura.

El virus atraviesa la barrera mucosa sin lesiones o síntomas visibles dado que es un virus neurotrópico, infecta los nervios periféricos donde las terminales de nervios sensoriales se encuentran innervando el sitio inicial de infección, son invadidos rápidamente y el virus es transportado a través de los axones hacia el ganglio periférico, donde establece una infección persistente latente hasta llegar a un estadio inactivo. De este modo está protegido por los agentes terapéuticos por el sistema inmune hasta que se reactiva. Si es activado el virus por factores que inmunosupriman el cuerpo humano este migrará por los axones nerviosos hasta las células epiteliales superficiales. El periodo de incubación oscila entre 7 a 8 días.<sup>8</sup>

El paciente suele advertir alteraciones de la sensibilidad en el tejido afectado o ausencia táctil o sensitiva y suelen presentar una faringoamigdalitis, con síntomas constitucionales de fiebre, malestar y dolores de cabeza.<sup>8-21</sup>



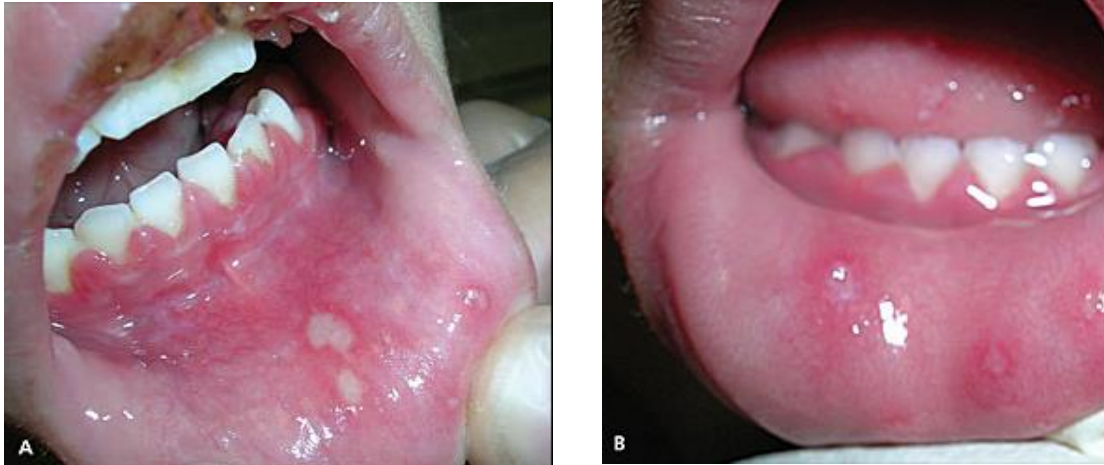
Sap filip 2004 también nos menciona que las características orales son la presencia de múltiples úlceras superficiales pequeñas y puntiformes que afectan las superficies de la mucosa oral queratinizante y no queratinizante. Las úlceras pueden estar limitada a la encía o pueden afectar varios sitios desde los labios y la piel peribucal hasta la nasofaringe.<sup>22</sup>

En estadios muy graves (Figura 7 B) las úlceras son de gran tamaño, blanquecinas difusas con bordes festoneados y halos eritematosos. estas lesiones carecen del aspecto punteado individual nítido característico de las lesiones que se observan de su forma más leve.<sup>22</sup>

Por otra parte, Hereden Van 2014 menciona que la infección que acompaña a la gingivostomatitis herpética primaria suele ser subclínica en la primera infancia y solo un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla una infección primaria aguda. Esto suele ocurrir en niños mayores y consiste en fiebre, malestar, dolor de cabeza, adenopatías cervicales y una erupción vesículo-ulcerosa en la piel perioral, bermellón o cualquier superficie mucosa intraoral (Figura 7 A). Las vesículas, que tienen entre 2 y 3 mm de diámetro, se rompen y dejan úlceras dolorosas que cicatrizan sin dejar cicatrices después de siete a diez días. Las encías están hinchadas y enrojecidas debido a una inflamación general.<sup>21</sup>

Luego, el virus migra al ganglio trigémino, donde permanece latente. En países más ricos con mejores condiciones de vida y menos hacinamiento, muchos adultos jóvenes no adquieren la infección durante la niñez. Corren el riesgo de desarrollar una infección sintomática en la edad adulta, que generalmente se presenta como una faringoamigdalitis, con síntomas constitucionales de fiebre, malestar y dolores de cabeza. En el caso de la linfadenopatía cervical, las vesículas y úlceras en las amígdalas y posterior La faringe puede parecerse a una mononucleosis infecciosa o una infección de garganta por estreptococos. La infección primaria en un adulto

inmunodeprimido puede poner en peligro la vida, con enfermedad diseminada o puede presentarse con ulceración oral extensa que no cicatriza.<sup>21-22</sup>



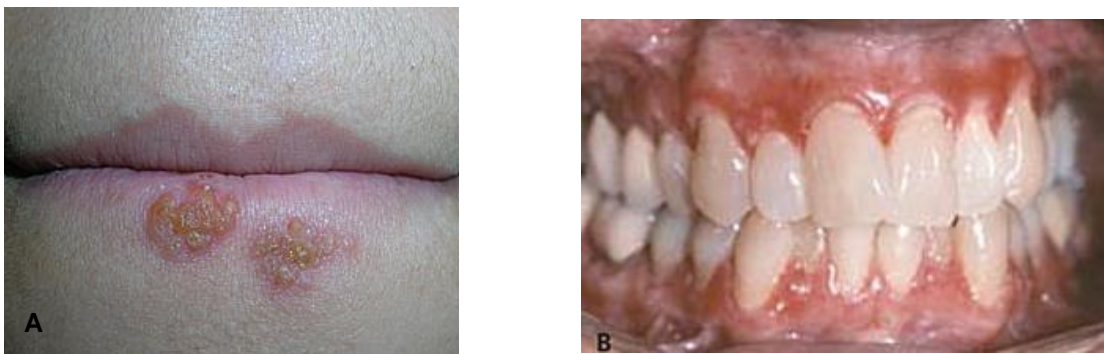
*Figura 7 A) y B) Gingivoestomatitis herpética primaria que resulta en el labio inferior eritematosas las cuales suelen ser dolorosas<sup>24</sup>*

### **3.1.2. Herpes labial secundario**

Se puede explorar el herpes simple oral secundario como labial recidivante que involucra al labio donde presentan pequeñas lesiones vesiculares llenas de líquido que se rompen, formando ulcers resolviéndose en forma de lesiones costrosas de color rojo pardo llenas de líquido que se rompen, formando ulcers resolviéndose en forma de lesiones costrosas de color rojo pardo y el herpes intraoral recidivante que atañe el declive del paladar duro o la encía del maxilar superior, estas lesiones que forman se encuentran en la mucosa y rara vez forman vesículas claramente visibles. Las lesiones tienen un aspecto punteado con base roja o blanca que desaparece.<sup>21-22</sup>

El herpes labial es con mucho la forma más común de las infecciones recidivantes por el herpes simple. Se denomina comúnmente "calentura" porque suele presentarse después de una infección vírica del tracto respiratorio superior.<sup>21</sup>

Herpes labial secundario Alrededor del 15 al 30% de la comunidad se ve afectada por episodios de lesiones secundarias de herpes simple (herpes labial). Los resfriados comunes, la gripe, la fiebre, la exposición a los rayos UV, la menstruación, los trastornos emocionales, el estrés y la ansiedad predisponen a la paciente a una infección recurrente, ya que provocan la reactivación del virus, que posteriormente migra por una de las divisiones sensoriales del nervio trigémino. Las lesiones se observan con mayor frecuencia en la unión mucocutánea del labio o la piel peri-oral. Una sensación de ardor suele preceder al desarrollo de un pequeño grupo de vesículas. Estas vesículas se agrandan, se fusionan, se ulceran y se forman costras antes de curar en 10 días.<sup>22</sup> (Figura 8)



*Figura 8 A) Herpes labial, que consiste en un grupo de vesículas en el bermellón. B) Herpes intraoral secundario residivante en encía a la altura del canino y primer premolar<sup>24</sup>*

### **3.1.3. Herpes Zoster**

El herpes zoster se presenta cuando el virus de la varicela que se encuentra en los ganglios sensoriales se reactiva y desciende a través del axón de los nervios sensoriales e infecta la región del epitelio que inerva. El HZ en la mayoría de los casos presenta una evolución leve con pronóstico favorable.<sup>8,25</sup>

Aparentemente la latencia del virus de la varicela es muy estricta ya que su reactivación generalmente se observa en individuos de más de 50 años o se puede dar por una reactivación por un evento excepcional (inmunosupresión).

La reactivación del virus probablemente se debe a un debilitamiento de la respuesta inmune celular<sup>8</sup>

Las condiciones que conducen al herpes zóster suelen ser las que causan inmunosupresión, como fármacos citotóxicos, radiación, neoplasias malignas internas, desnutrición, vejez y abuso de alcohol y sustancias. Ocasionalmente, la manipulación dental en un área localizada puede provocar una recurrencia. Los primeros signos de herpes zoster son dolor y sensibilidad en el dermatoma correspondiente al ganglio sensorial afectado. En el área de la cabeza y el cuello, se forman vesículas en un lado de la cara o en la mucosa oral en una de las divisiones de N. trigeminus. Estas vesículas unilaterales forman grupos con áreas de eritema circundante, que terminan abruptamente en la línea media (Figura 9). Las vesículas se ulceran y forman pústulas en tres o cuatro días. A continuación, se forma una costra y la curación se produce en un plazo de siete a diez días. Estas lesiones a menudo cicatrizan con cicatrices y pueden verse áreas de hipo / hiperpigmentación. Cuando están involucrados N. facialis y N. auditorius (a través del ganglio geniculado), pueden aparecer parálisis facial, vesículas en el oído externo, tinnitus, sordera y vértigo. Esto se conoce como síndrome de Ramsay Hunt.<sup>21</sup>

Se ha observado necrosis ósea espontánea de la mandíbula, que se produce durante un ataque agudo de herpes zóster, en pacientes inmunodeprimidos.<sup>21</sup>



*Figura 9 Herpes zoster, que se presenta con múltiples úlceras en el paladar que se encuentra bien delimitado dividiéndolo en una zona derecha y otra <sup>25</sup>*

#### **3.1.4. Virus de Epstein-Barr**

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus que infecta más del 90% de la población humana a nivel mundial. En niños la infección es leve o asintomática, pero si se retrasa a la adolescencia como sucede en muchos países desarrollados, resulta en el síndrome de mononucleosis infecciosa.

Manifiesta tropismo por los linfocitos B humanos. por medio de los linfocitos, el virus puede alcanzar las células epiteliales de la orofaringe y nasofaringe. <sup>8-</sup>

<sup>21</sup>

Este virus penetra por inhalación y, presentando un período de incubación de 10 a 20 días el cual presenta un largo período de incubación, un inicio insidioso en donde hay dolor de cabeza, malestar general y fatiga. Se presenta fiebre elevada y fluctuante, faringitis, y linfadenopatía generalizada. La diseminación del virus ocurre por la vía linfática y sanguínea, multiplicándose el virus en los leucocitos mononucleares y células endoteliales de los capilares sanguíneos. El exantema resulta de la multiplicación del virus en las células epiteliales de la piel, las que muestran un cambio morfológico adquiriendo forma de balón con inclusiones intranucleares y las vesículas que se forman contienen virus. En estas etapas, se ha señalado que el virus asciende a través de los axones

de varios nervios sensoriales, hacia los ganglios sensoriales, en donde permanece latente a lo largo de la vida del individuo, hasta que se reactiva por un estado de inmunosupresión.<sup>8</sup>

El mecanismo de infecciones de las células epiteliales de los bordes laterales de la lengua en pacientes VIH aún se desconoce, pero puede desarrollarse en estos linfomas en células B y en lesiones blancas (leucoplasia vellosa). Suele ser también un factor causal para linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.<sup>21</sup>

La característica más común son las petequias que, se observan en la lengua, mucosa bucal, gingival, paladar y orofaringe (Figura 10). Por lo general, no son muy dolorosas. Después de la infección primaria, el virus se transporta a través de los nervios sensoriales a los ganglios espinales dorsales o al ganglio trigémino, donde permanece latente<sup>8,21,22</sup>



*Figura 10 Inflamación de las amígdalas y petequias a la altura de la uvula por virus de Epstein-barr<sup>26</sup>*

### **3.2. Virus Coxsackies**

Los virus Coxsackies forman parte de la familia de los picornavirus, una de las mayores y más prevalentes familias de los virus de ARN. Esta también incluye

a los rinovirus del resfriado común. Estos virus tienen su puerta de entrada a través de la orofaringe y el tracto gastrointestinal, Los virus Coxsackie tienen un amplio margen de tropismo para diferentes tejidos y es por esto que podemos dividir al virus en dos grupos Coxsackie A que afectan a cavidad oral y los Coxsackie B. Los de gran interés son la herpangina con diversos subtipos; la enfermedad de manos, pies y boca y las linfonodulares.<sup>22</sup>

### **3.2.1. Herpangina**

Se transmite por inhalación de gotitas aéreas o por contacto con saliva que contenga el virus. La herpangina se presenta frecuentemente en brotes, Especialmente en niños en edad escolar. Los síntomas pueden ser leves y pasajeros, y no duran más de una semana. Los pacientes se quejan de irritación faríngea y dificultad para la deglución. Puede haber fiebre moderada y algún malestar- habrá pequeñas lesiones vesiculosas o punteadas con una base blanca en la parte posterior del paladar blando cerca de la úvula y en la parte anterior del Istmo de las fauces. Las lesiones aparecen rara vez por delante de esa región. Esto ayuda para distinguir esta entidad de otras afecciones víricas y de las úlceras aftosas herpetiformes.<sup>22</sup>

Van Heerden, Willie. (2014) Describe que se caracteriza por la aparición repentina de malestar general, fiebre y dolor de garganta. Los pacientes se presentan con vesículas, ulceraciones y eritema difuso en el paladar blando, fauces y áreas amigdalares (Figura 11). Los síntomas sistémicos se resuelven en dos o tres días y las úlceras se curan en siete a diez días.<sup>21</sup>



*Figura 11 Herpangina, presentando con múltiples úlceras(flechas) en el paladar blando, úvula y fauces<sup>27</sup>*

### **3.2.2. Enfermedad de manos, pies y boca**

Enfermedad de manos, pies y boca La enfermedad de manos, pies y boca se observa con mayor frecuencia entre los niños de uno a cinco años. En el 75% de los casos se presenta con una erupción de vesículas en las palmas de las manos y en los pies. También se pueden encontrar vesículas ocasionales en las extremidades proximales y las nalgas. También hay vesículas en la parte anterior de la boca (Figura 12). Suelen estar presentes una fiebre de bajo grado y malestar general asociados.<sup>21</sup>





*Figura 12 Paciente con enfermedad de manos, pies y boca, que presenta (A) ulceraciones intraorales (flecha) secundarias a vesículas, con (B) vesículas pequeñas en palma y planta del pie y (C) vesícula en el dedo del pie (flecha) es claramente visible.<sup>28</sup>*

### **3.3. Togavirus**

El Togavirus es un virus de ARN envuelto monocatenario del que existen cuatro grupos principales. El grupo Rubivirus es el único elemento importante de esta Familia, porque incluye al virus de la rubéola.<sup>22</sup>

El virus es muy infeccioso y la infección se adquiere por vía respiratoria, al inhalar los virus expulsados en las secreciones nasofaríngeas de un individuo infectado, y es posible que por objetos contaminados, también son expulsados en la orina, sangre y heces. El periodo de mayor riesgo de contagio es durante los tres a cinco días antes de que se presente el exantema y después de seis días de que desaparece el exantema.<sup>8</sup>

#### **3.3.1. Rubeola**

La enfermedad causada por este virus se denomina también rubeola. La mayoría de los miembros de la Familia togavirus no infecta a los seres

humanos. Aun que el virus de la rubeola causa solamente erupciones cutáneas exantemáticas leve en los niños, puede causar graves defectos en el desarrollo del feto durante el primer trimestre del embarazo.<sup>22-21</sup>

Esta infección es adquirida por la madre durante primeras semanas de gestación. Es un trastorno compuesto por múltiples anomalías congénitas que se desarrollan en el recién nacido como resultado de la infección materna y fetal que actúa como agente teratógeno al invadir la placenta como consecuencia de la infección y de la viremia producida durante el primer mes de gestación.<sup>29</sup>

En la rubéola posnatal, se presenta un alto número de casos subclínicos. Cuando se trata de casos clínicos, después de un período de incubación de 13 a 20 días hay un período prodrómico, con duración de dos a tres días, las manifestaciones son de tipo respiratorio como: ligero coriza con rinorrea hialina, cefalea, adenopatía cervical o generalizada. A los cuatro o cinco días se inicia el exantema, ganglios inflamados con dolor, fiebre o febrícula, enantema. El siguiente período se caracteriza por exantema maculopapular no confluyente, que inicia en cara y cuello, con progreso cefalocaudal, con incremento en la intensidad del dolor a nivel de las adenopatías. Es común que cuando el exantema alcanza las extremidades, ya ha desaparecido de cara y tronco<sup>8</sup>

### **3.4. Paramixovirus**

Los paramixovirus son grandes virus de RNA; Los virus del sarampión y de la parotiditis son los miembros más destacados del grupo. Ambos virus se transmiten por medio de la saliva siendo estos virus un riesgo de contagio debido a su fácil contagio. entre el 85% y el 90% de la población contrae el virus antes de los 15 años.<sup>22</sup>

### **3.4.1. Parotiditis**

La parotiditis se reconoce como una enfermedad aguda altamente contagiosa cuyo órgano principal son las glándulas parótidas y causa viremia, lo que implica que llega a otros sitios como SNC, testículos u ovarios, páncreas y otros. Generalmente es autolimitada, razón por la que origina alta morbilidad, pero baja mortalidad, sin embargo como es sistémica, afecta principalmente tejido glandular y nervioso y puede dar lugar a otras entidades.<sup>8</sup>

La infección se propaga por secreciones salivales y respiratorias. Se adquiere por vía respiratoria, por conjuntiva, mediante aerosol o por contacto directo. El período de incubación es de 14 a 21 días donde se presentan habitualmente cefaleas, fiebre y malestar en general. Hay viremia en la fase aguda que origina diseminación generalizada a distintos órganos. El virus es excretado por varios días antes y varios días después de los primeros síntomas por secreciones respiratorias y por orina.<sup>8</sup> los pacientes con paperas típicas presentan tumefacción en una o ambas glándulas parótidas además en algunos pacientes también se ve afectada las glándulas submaxilares. Aumento de volumen de la glándula parótida, generalmente bilateral, son muy dolorosas, especialmente a la hora de comer. Un signo clínico de mencionar es la elevación del lóbulo de la oreja en uno o ambos lados afectados cuando se mira desde detrás del paciente (Figura 13). Esto es un indicativo de la afección de la cola de la glándula parótida. Dentro de la boca la papila situada sobre orificios del conducto de Stenon en la mucosa oral puede estar aumentada de tamaño.<sup>22-30</sup>

En algunos pacientes no se ven afectadas las glándulas salivales mayores, haciendo más difícil el diagnóstico<sup>22</sup>



*Figura 13 Paciente pediátrico con un evidente aumento de volumen a la altura de la glándula parótida , signo de la parotiditis<sup>31</sup>*

### **3.4.2. Sarampión**

El sarampión es causado por el virus del mismo nombre y del género Morbillivirus, del latín morbus (diminutivo de enfermedad), lo que significa enfermedad menor. Es una enfermedad altamente contagiosa, de transmisión respiratoria, por lo que el período prodrómico cursa con síntomas respiratorios y la enfermedad clínica se caracteriza por el exantema maculopapular. El sarampión es una infección relativamente leve y rara vez causa complicaciones, sin embargo, las epidemias se presentan con intervalos de dos a cuatro años.<sup>8,22</sup>

El virus infecta sólo al hombre y primates. Es transmitido por vía respiratoria o <por el ojo o por aerosoles. El virus tiene predilección por las paredes de los vasos sanguíneos especialmente por los de la piel, y produce una erupción eritematosa característica.<sup>21</sup>

En el período prodrómico de dos a cuatro días, la enfermedad se caracteriza por fiebre, tos, coriza y conjuntivitis, en la mucosa oral se presentan las manchas de Koplik (Figura 14), que son patognomónicas del sarampión las cuales tienen aspecto de pequeñas pápulas blancas sobre una base eritematosa en la mucosa ora. Las manchas contienen células gigantes con

gran cantidad de antígenos virales y nucleocápsides. Se disemina a tejido linfóide de la región y hay una primera viremia con lo que el virus llega al sistema fagocítico mononuclear, para nuevamente replicarse. Durante el pico de la infección también existen petequias en el paladar y por lo general inflamación en las mucosas y la encía. Finalmente aparecen las erupciones cutáneas indicando la presencia de la enfermedad<sup>8,22,21,32</sup>



*Figura 14 Las manchas de Koplik en la mucosa labial se presentan como numerosas pequeñas máculas (flechas)<sup>33</sup>*

### **3.5. Virus del papiloma Humano**

Son virus ADN (bicatenarios) con un virión esférico que mide 50nm de diámetro. Estructuralmente están constituidos por una nucleocápside sin envoltura externa. Estructuralmente están constituidos por una nucleocápside sin envoltura externa. Según el análisis secuencial del ADN, se han identificado hasta la fecha más de 50 tipos de VPH. <sup>22</sup>

Médicamente el VPH se ha clasificado en función de:

a) El tipo de tejido que infecta se ha clasificado en dos grandes grupos: I) los que infectan a la piel y II) aquellos que infectan a las mucosas, los cuales pueden infectar principalmente al tracto genital y ocasionalmente al tracto respiratorio, a la cavidad oral o a la conjuntiva.<sup>8</sup>

b) Su capacidad para transformar a la célula infectada, se han clasificado en dos tipos virales: VPH de bajo riesgo, cuando presentan la capacidad de inducir únicamente una neoplasia leve (NIC I); y VPH de alto riesgo, que puede provocar, además, una neoplasia de moderada a severa y promover el desarrollo de cáncer cervical invasivo.<sup>8-22</sup>

En la actualidad se han descrito más de 100 tipos distintos del VPH y se estima que muchos tipos más quedan por describirse, algunos autores sugieren que ya se han descrito cerca de 200 genotipos diferentes. En el cuadro 56.1 se ejemplifican los tipos virales más comunes asociados a distintos tipos de lesiones.<sup>8</sup>

El VPH presenta tropismo por las células epiteliales y se encuentra en la mucosa oral normal, probablemente en estado latente, y en muchas otras lesiones benignas, premalignas y malignas. En la cavidad oral, las entidades clínicas que contienen uno o más de los subtipos de VPH son el papiloma (VPH-6 Y VPH-11), la verruga vulgar (VPH-2 Y VPH-6) y el condiloma acumulado (VPH-6, VPH-11 Y VPH-45).<sup>8</sup>

Ciertos grupos de VPH han sido asociados con algunas lesiones epiteliales hiperplásicas, displásicas y neoplásicas.<sup>21</sup>

Las lesiones de la mucosa que contienen uno o más subtipos de VPH se presentan clínicamente como áreas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, a menudo con una superficie papilar. La presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares) es común en algunas lesiones. Las lesiones pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino (pedunculadas) o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La mayoría son blanquecinas, pero las lesiones más planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar el color rosado de la mucosa oral normal.<sup>22-21</sup>

### **3.5.1. Papiloma plano**

Los papilomas planos son las neoplasias benignas más frecuentes del epitelio oral. Se presentan en cualquier sitio de la boca en pacientes de todas las edades. La incidencia es más alta en el paladar blando, en los papilares del Istmo de las fauces y en el área de la úvula. Suelen ser lesiones solitarias; sin embargo, a veces pueden presentarse lesiones múltiples en pacientes jóvenes. En el epitelio los coilocitos pueden ser evidentes o no. Suelen ser detectables los subtipos 6 y 11 del VPH.<sup>22</sup>

### **3.5.2. Verruga vulgar**

Es una lesión benigna, papilomatosa escamosa, que se localiza frecuentemente en lengua, paladar duro, paladar blando, labio y bermellón, común en niños y adolescentes; su prevalencia es igual en hombres y mujeres. Se presenta como lesión asintomática, de consistencia firme, crecen rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 5 a 6 mm, su coloración va del blanco al rosa dependiendo del grado de queratinización cuando están en cavidad solitarios comunmente y exofiticos (Figura 15), por otra parte cuando se encuentran en la piel son de color café grisáceo.<sup>21-22-33</sup>

Son lesiones generalmente solitarias, pero pueden presentarse de manera múltiple. Se ha sugerido que estas lesiones se contagian por contacto directo entre las personas, pero también pueden surgir mediante la autoinoculación, ya que por lo general se presentan en personas con verrugas en manos y dedos. Clínicamente son lesiones muy parecidas al papiloma oral, por lo que su diagnóstico de verruga oral debe de corresponder al de una verruga cutánea ordinaria.<sup>34</sup>



*Figura 15 Lesión en el labio inferior y comisura de la boca de aspectos blancos y solitarios<sup>34</sup>*

### **3.5.3. Condiloma acuminado.**

El condiloma acumulado suele estar presente en los genitales, aunque puede encontrarse en la cavidad bucal. Las lesiones orales se transmiten predominantemente a través del contacto sexual oral-genital. Consiste en múltiples lesiones en forma de coliflor (pápula) o en placa sésil solitarias o múltiples de color rosado con una superficie en emparedado o como lesiones papilares pedunculadas. Las lesiones orales se presentan predominantemente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, el suelo de la boca, la superficie lateral y ventral de la lengua, la mucosa del carillo y el paladar blando (Figura 16). Se presenta incluso lesiones gingivales. Histológicamente son lesiones de epitelio escamoso estratificado con acantosis y escasa paraqueratosis, con prolongaciones epiteliales densas y elongadas, es frecuente observar células coilocíticas en la capa córnea y espinosa del epitelio. Los subtipos de VPH que causan el condiloma acuminado son el 6, 11 y 42.<sup>22, 8,34</sup>





*Figura 16 Condiloma en superficie ventral de la lengua en paciente de sexo femenino<sup>34</sup>*

#### **3.5.4. Hiperplasia epitelial multifocal.**

También conocida como enfermedad de Heck. Como se muestra en la Figura 3 es una patología benigna de la mucosa oral, caracterizada por lesiones múltiples, bien definidas, de un tamaño aproximado de 5 mm, estas lesiones se presentan a manera de pápulas o placas del mismo color de la mucosa oral. Afecta labios, margen lateral de la lengua, así como la mucosa, su crecimiento es lento, y principalmente se presentan en niños de ambos sexos (Figura 17). Estas lesiones se han reportado sobre todo en grupos étnicos latinoamericanos, se han asociado a múltiples factores tales como predisposición genética, desnutrición, higiene y las condiciones de vivienda de las personas afectadas (Carlos & Sedano, 1994). Algunos estudios han revelado la presencia del VPH en estas lesiones, el primero en reportarse fue el subtipo 13 y es el que se encuentra con más frecuencia; pero también, se ha descrito la presencia del subtipo 32, aunque algunos estudios demostraron la presencia de los subtipos 11 y 16. Si bien las lesiones permanecen autolimitadas a largo plazo se ha propuesto la extirpación quirúrgica sobre todo

si interfieren con la masticación, la suplementación con vitamina E, criocirugía e Imiquimod al 5%.<sup>34</sup>



*Figura 17 Lesiones de hiperplasia epitelial multifocal, elevadas y bien delimitadas localizadas en la mucosa del labio inferior.<sup>34,22</sup>*

### **3.6. Retrovirus**

La familia Retroviridae se subdivide en tres subfamilias. Oncovirus, son virus que causan cáncer y leucemias en las especies infectadas, los virus de esta subfamilia son: VLTH-I, VLTH-II, VLTH-III; los Lentivirus, llamados así porque la enfermedad se presenta de manera lenta, aquí están incluidos los VIH; y los Espumavirus, los cuales se asocian a infecciones persistentes en simios y que llevan este nombre por que en cultivo presentan un aspecto espumoso.<sup>8</sup>

#### **3.6.1. VIH**

Los virus de esta familia utilizan como célula blanco a células de la respuesta inmune, así el VIH tiene como célula blanco principal al linfocito CD4. Los virus de esta familia se caracterizan por portar una enzima, la transcriptasa inversa o reversa, de donde se origina su nombre. En el ciclo del VIH hay una etapa en la cual se pueden encontrar como provirus ya que cuando su RNA es transcrito a DNA, éste se integra al DNA celular y permanece así por largo tiempo.<sup>8</sup>

La transmisión del VIH es principalmente sexual: la mayoría de los casos nuevos se producen a través de relaciones heterosexuales. El VIH también puede transmitirse a través de sangre o productos sanguíneos infectados, incluidos el plasma o los tejidos. La transmisión del VIH a través de agujas y jeringas contaminadas es una vía importante para los usuarios de drogas inyectables. La transferencia transplacentaria no es infrecuente.<sup>38</sup>

Al ingresar a la célula huésped el RNA de la nucleocápside vírica utiliza el enzima vírico transcriptasa inversa para sintetizar cadenas de ADN del virus, empleando el RNA como molde. El ADN vírico reciente entra en el núcleo del huésped y resulta empalmado en el genoma de la célula huésped, el genoma vírico integrado es capaz ahora de mantener un estado inactivo latente. Este ADN prevarico integrado es transcrito periódicamente a ARN, donde aquel dirige la actividad metabólica de la célula huésped para sintetizar genoma ARN del VIH; las proteínas estructurales del retrovirus *ga*, *pol* y *env*, y las proteínas reguladoras de la replicación *nef*, *tat* y *rev*. Se cree que el nivel de actividad metabólica y mitótica de la célula CD4 del huésped es un factor implicado en la velocidad con la cual progresa la enfermedad en un paciente concreto. En pacientes con un nivel inferior de estimulación de CD4 puede haber un periodo de latencia prolongado antes de que aparezcan los efectos clínicos devastadores de una infección por el VIH. En pacientes con infecciones activas o crónicas que elevan el nivel de actividad de las células CD4 hay un aumento sensible en la velocidad de propagación de la enfermedad. Se cree que esto es consecuencia de la acción de los agentes infecciosos como estimuladores mitógenos de las células CD4 que han sido antes alterados genéticamente por el retrovirus. Se llega así a la producción de cantidades abrumadoras de proteína vírica que lleva a una muerte rápida y prematura de la célula inmunitaria CD4 estimulada.<sup>22</sup>

Para sostener una función inmunitaria suficiente se requiere un cociente de células T colaboradoras/ T supresoras de 2:1. Durante el estado análogo al de

la latencia, que puede durar de 3 a 8 años tiene lugar un lento pero progresivo deterioro del cociente de células T4: T8 hasta que el sistema inmunitario ya no puede evitar que los microorganismos comensales normales o latentes se conviertan en potentes agentes infecciosos. Los pacientes normales albergan de 800 a 1200 de estas células T por milímetro cubico. Con la depleción progresiva de linfocitos CD4 la inmunosupresión se hace cada vez más intensa produciéndose la aparición de las infecciones oportunistas previas al SIDA.<sup>22</sup>

A lo largo de 3 a 5 años algunos signos son apreciables o incluso todos. Estos signos son los siguientes:

- Sudores nocturnos/ malestar/ fiebre
- Pérdida de peso
- Pérdida de memoria/demencia leve
- Infecciones crónicas
- Linfadenopatía generalizada
- Diarrea<sup>22,37</sup>

En condiciones de normalidad, el epitelio de la mucosa oral juega un rol importante en la protección del hospedero contra los agentes patógenos que provocan infecciones. Sin embargo, en pacientes con infección por VIH/SIDA, el epitelio oral experimenta alteraciones moleculares que aumentan la susceptibilidad a contraer infecciones. A pesar de lo efectiva que resulta la terapia anti-retroviral (TARV) aumentando el recuento de linfocitos T CD4, no logra conseguir una completa recuperación inmune de las células del epitelio de la mucosa oral, persistiendo un grado de susceptibilidad frente a los agentes infecciosos e incluso generando un grado de vulnerabilidad frente a los efectos tóxicos de los fármacos anti-retrovirales.<sup>36</sup>.

En cuanto al conteo linfocitario se acerca a 200 o cae por debajo de esta cifra, se presentan uno o más de los siguientes síntomas graves e incapacitantes, que anuncian el comienzo del SIDA,<sup>22</sup>

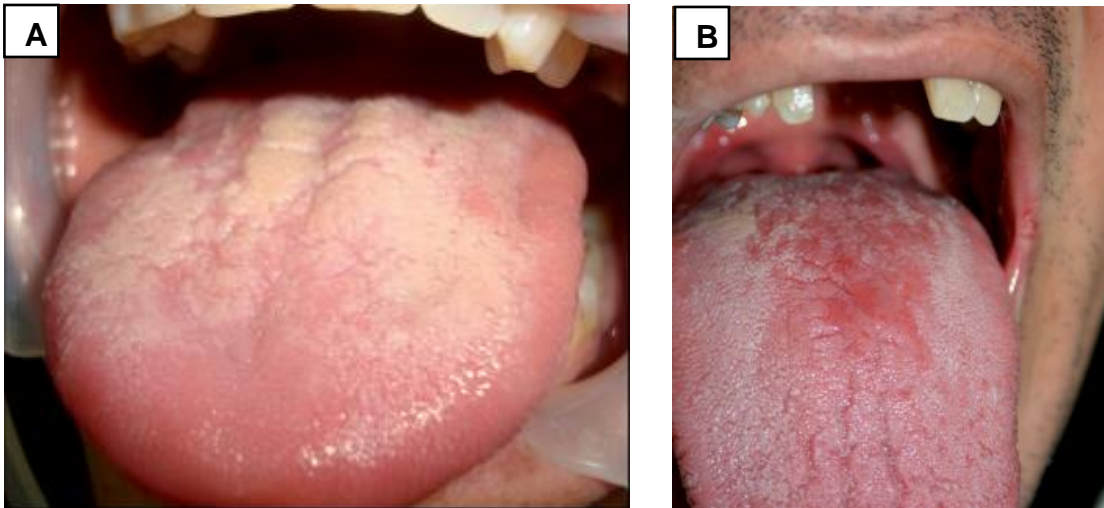
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Neumonía bacteriana
- Criptosporidiosis
- Toxoplasmosis
- Meningitis cerebral
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no hodgkiniano
- Infecciones generalizadas por herpes simple/ varicela - zóster.
- Retinitis/neumonía/ colitis por citomegalovirus
- Candidiasis /criptococosis / coccidioidosis / Histoplasmosis u otra infección micóticas profundas
- Infección por *mycobacterium avium-intracellulare* <sup>22-37</sup>

### **Candidiasis**

Candidiasis pseudomembranosa es la forma más clásica de presentación. Se caracteriza por la presencia de grumos o placas blanco-amarillentas, de consistencia blanda o gelatinosa, que crecen de manera centrífuga. Al ser raspadas se desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, en ocasiones dolorosa, con una mucosa adyacente normal en apariencia (Figura 18). Las lesiones se pueden localizar en la mucosa bucal, lengua, cara interna de la mejilla y en el paladar duro y blando.

### **Candidiasis eritematosa o atrófica**

Se presenta como una lesión sutil, de color rojo, por lo general plana, ubicada principalmente en la cara dorsal de una lengua que se presenta depapilada o en el paladar duro. Puede darse en combinación con la modalidad pseudomembranosa (Figura 18). Generalmente es sintomática: El paciente acusa sensación urente al consumir alimentos salados o ácidos<sup>37</sup>



*Figura 18 a). Candidiasis pseudomembranosa en el dorso lingual. Se observa una capa blanca que no se desprende al raspado B) Candidiasis eritematosa dorso lingual. Muchas veces puede darse de manera simultánea con candidiasis pseudomembranosa<sup>37</sup>*

## **CAPITULO 4. Coronavirus. Las nuevas enfermedades virales emergentes.**

### **4.1. Generalidades de los coronavirus**

Los Orthocoronaviridae, comúnmente conocido como coronavirus, es una de las dos subfamilias de la familia Coronaviridae que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN. Esto puede conducir a una mayor posibilidad de errores, que pueden resultar en mutaciones muy rápidas. Algunas de estas mutaciones pueden otorgar al virus nuevas propiedades, como la capacidad de infectar nuevos tipos de células o incluso nuevas especies que pueden generar enfermedades pulmonares graves. Una partícula de coronavirus consta de cuatro proteínas estructurales: la nucleocápside, la envoltura, la membrana y la espiga. La proteína Spike (S) forma protuberancias en forma de maza que sobresalen por todo el virión, asemejándose a una corona o la corona del sol, de ahí el nombre.<sup>19</sup>.

Carlo Contini et al 2020 nos dice también que los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae y el orden Nidovirales. Basado en relaciones filogenéticas y estructuras genómicas, la subfamilia Coronavirinae se divide en cuatro géneros:

- Alphacoronavirus,
- Betacoronavirus,
- Gammacoronavirus
- Deltacoronavirus .

Alphacoronavirus y betacoronavirus solamente infectar mamíferos. Los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan aves y, a veces, incluso infectan mamíferos, incluidos roedores y murciélagos. Gammacoronavirus y

betacoronavirus se sabe que causan enfermedades en humanos y gastroenteritis en animales.<sup>38</sup>

Los coronavirus se han aislado también de diferentes animales y aves, y en sus respectivas especies causan una gran variedad de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y sistémicas, que posteriormente se han detectado en humanos. Desde mediados de los años 60 del siglo XX, se identifican los coronavirus humanos, CoVH-229E (grupo 1) y CoVH-OC43 (grupo 2); se han asociado con el resfriado común y se consideraban patógenos respiratorios relativamente benignos.<sup>39</sup>

En los últimos años los virus SARS-CoV y MERS-CoV pertenecientes a la familia Coronaviridae, causaron un terrible impacto económico y social. A finales del 2002, se originó un brote de un síndrome respiratorio en el sureste de China y en Hong Kong, a causa del virus SARS-CoV. La enfermedad fue diseminada rápidamente a varias partes del mundo, con riesgo de una pandemia potencial y resultando en más de 8000 casos confirmados y 774 muertes. Una década después, emerge un nuevo coronavirus MERS-CoV, en Arabia Saudita, causando un síndrome de distres respiratorio agudo y causando, hasta finales del 2016, más de 1850 casos confirmados y alrededor de un 35% de mortalidad.<sup>38,39</sup>

La nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) presenta una amenaza importante y urgente para la salud mundial. El nuevo coronavirus se denominó inicialmente 2019-nCoV y de fi principalmente como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (OMS. Los pulmones son el sitio principal de infección por COVID-19, y los pacientes presentan síntomas que van desde leves fl síntomas de tipo U a neumonía fulminante y dificultad respiratoria potencialmente letal.<sup>40</sup>

y como lo menciona (Song, Xu y Bao, 2020).La aparición de otro brote de enfermedad infecciosa humana causada por un patógeno nuevo subraya el



desafío de las enfermedades infecciosas emergentes y la importancia de una preparación sostenida para enfrentarlo.<sup>39</sup>

Por lo anterior y ante lo inesperado en la emergencia o reemergencia de las enfermedades no hay duda de que se debe considerar lo siguiente:

- El flujo de la población modifica de distintas maneras el medio ambiente y favorece su presencia. – Se deben reforzar los programas e intensificar las acciones de vigilancia epidemiológica.
- Diseñar intervenciones específicas para controlar estos padecimientos.<sup>10</sup>

## **4.2. Virus SARS**

Antes de la del SARS-CoV solo se conocían dos coronavirus que afectaban a los humanos: el coronavirus humano HCoV- 229E y el HCoV-OC43. Posteriormente a estos se descubrieron otros dos coronavirus humanos el HCoV- NL63 y HCoVHKU. Estos cuatro virus son responsables de alrededor de un 20% de los casos de infecciones respiratorias de las vías altas que nos afectan. Aunque en la mayoría de los casos producen resfriados comunes, en algunas ocasiones pueden generar cuadros respiratorios más graves como bronquiolitis y neumonías. Es más que probable que estos virus hayan estado circulando en el humano durante mucho tiempo antes de su descubrimiento.

41

Durante las últimas dos décadas, han surgido tres nuevos coronavirus con características genómicas diferentes a las descritas anteriormente, lo que ha provocado epidemias de tal magnitud que han provocado un considerable problema de salud mundial. En 2003, el mundo experimentó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV). El brote de SARS-CoV comenzó en Guangdong, sur de China a fines.<sup>38</sup>

SARS-CoV se podría definir como una enfermedad aguda, febril, infecto-contagiosa, que se acompaña (en los casos graves) de falla pulmonar severa. Se caracteriza por fiebre elevada, tos seca, disnea y frecuentemente infiltrados pulmonares e hipoxemia<sup>42</sup>

El principal modo de transmisión de este virus sería por contacto directo con el material infeccioso presente en las secreciones respiratorias en altas concentraciones, ya sea por transmisión a través de gotitas, de manos contaminadas con material infeccioso, o de fomites. Sin embargo, no es posible descartar la diseminación indirecta a través de gotitas aerolizadas, o la diseminación por otros modos de transmisión (se elimina por deposiciones y orina, aunque, en menor cantidad).

Los más afectados han sido adultos, entre los 25-70 años, previamente sanos; en adolescentes y niños < 15 años se han reportado pocos casos.<sup>43</sup>

El periodo de incubación es de 2 a 10 días, pero puede ser tan largo como 16 días. 48 La enfermedad consta de dos fases: a) Prodrómica. b) Respiratoria.<sup>43</sup>

### **Fase prodrómica.**

La fase prodrómica se asemeja a un resfriado común (fiebre, seguida de dolor muscular, cefalea y odinofagia),<sup>9</sup> pero generalmente comienza con fiebre elevada (más de 38 °C) y que a menudo se acompaña de calosfríos, cefalea, malestar general y mialgias. Cuando se inicia la enfermedad algunos pacientes tienen dificultad respiratoria ligera.

Típicamente hay ausencia de rash y manifestaciones neurológicas y gastrointestinales, pero en algunos casos se ha observado diarrea durante el periodo prodrómico de la fiebre. Porcentualmente se han encontrado las siguientes manifestaciones:<sup>42,43</sup>

- Fiebre, 100%
- Malestar general, 100%
- Calosfríos, 97%
- Cefalea, 87%
- Mialgias, 81%
- Vértigo, 61%
- Tos, 39%
- Odinofagia, 23%
- Secreción nasal, 23%

### **Fase respiratoria.**

Después de 3-7 días se inicia la fase respiratoria (o de SARS propiamente dicha) de la enfermedad con tos seca y/o disnea que puede ser acompañada o progresar a la hipoxemia.<sup>41</sup> Algunos pacientes (10-20%) tienen un deterioro rápido de su función pulmonar y se complican con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, como se conoce en inglés) requiriendo cuidados intensivos, intubación y apoyo mecánico ventilatorio. Cuando la enfermedad pulmonar alcanza su pico máximo, más de la mitad de los pacientes tienen leucopenia y trombocitopenia.<sup>43</sup>

se observaron imágenes de condensación con broncograma aéreo. En otra serie de diez casos se encontró imagen de vidrio despolido (30%), consolidación focal (20%) e infiltrados en parches (30%). En la tomografía de estos mismos casos se observaron opacidades focales subpleurales con

broncograma aéreo e imagen de vidrio despulido, predominantemente en los lóbulos inferiores.<sup>42</sup>

Hasta el momento el manejo de los pacientes con SARS ha sido empírico y el tratamiento medicamentoso ha incluido, en la mayoría de ellos, agentes antivirales (oseltamivir o ribavirina oral o intravenosa) y esteroides orales o intravenosos, en altas dosis, indicados al inicio del cuadro en los pacientes más enfermos. Con esta terapia se ha visto disminución de la fiebre y mejoría de otros parámetros clínicos y de laboratorio. Sin embargo, actualmente se desconoce cual es el manejo más eficaz, ya que algunos pacientes tratados con antivirales y corticoides y que mejoraron inicialmente presentaron posteriormente fiebre recurrente, empeoramiento de las manifestaciones respiratorias, tanto clínicas como radiológicas, y aparición de otras complicaciones. También se ha postulado que podría ser útil el uso de inmunoglobulinas endovenosas e interferones.<sup>43</sup>

### **4.3. Virus MERS**

El Síndrome Agudo Respiratorio Severo se podría definir como una enfermedad aguda, febril, infecto-contagiosa, que se acompaña (en los casos graves) de falla pulmonar severa. Se caracteriza por fiebre elevada, tos seca, disnea y frecuentemente infiltrados pulmonares e hipoxemia.<sup>38</sup>

El coronavirus MERS (MERS-CoV) es un patógeno zoonótico letal que se identificó por primera vez en humanos en el Reino de Arabia Saudita en 2012, continúa emergiendo y resurgiendo a través de casos esporádicos intermitentes, grupos comunitarios y brotes nosocomiales<sup>38</sup>

Los estudios filogenéticos agrupan al MERS-CoV en el mismo grupo que bat CoV- Hku4 y bat CoV HKU5 (Los cuales son virus que afectan directamente a humanos). Bat CoV- HKU4 y Mers- CoV utilizan el mismo receptor para la entrada del virus en las células del hospedador.<sup>41</sup>

El virus MERS-CoV y el coronavirus más cercano genéticamente (el bat CoV-Hku25). Comparten el 87% de homología de secuencia de nucleótidos, lo que implica que los murciélagos podrían ser el reservorio inmediato del MERS-CoV.<sup>41</sup>

Por otra parte, se sospecha que los camellos son un reservorio de MERS-CoV ya que el virus se originó en el Medio Oriente y algunos pacientes habían tenido contacto con los camellos antes de la aparición de los síntomas [19]. Investigaciones posteriores han llevado a cabo que el MERS CoV ha sido bastante frecuente entre los camellos y se ha estado propagando de los camellos a los humanos durante al menos los últimos 20 años, aunque aún no está claro cómo. Probablemente también estén involucrados otros animales camélidos como las alpacas y lamas.<sup>38</sup>

Esto se confirma debido a que los dromedarios son seropositivo para anticuerpos neutralizantes específicos de MERS-CoV. Al igual que los camellos del origen Oriente Medio en varios países africanos a partir de hisopos nasales de dromedarios, lo que indica que los camellos sirven como reservorios auténticos del MERS-CoV.<sup>41</sup>

Quizás pudo haber sido el mismo murciélago el que generó la variante que infectó a dromedarios y humanos, ya que un virus idéntico al MERS-CoV del caso índice fue también identificado en el murciélago egipcio de las tumbas.

Aunque parezca que posee gran capacidad de propagación, los números sugieren que este virus no se transmite eficientemente de un individuo a otro, a menos que el contacto sea muy estrecho. No hay evidencias, por ejemplo, de contagio entre personas compartiendo vuelos comerciales y la transmisión entre miembros de una misma familia es muy baja. El común denominador es el contacto con sujetos enfermos en un ambiente hospitalario.<sup>44</sup>

El virus del MERS-CoV va a infectar a los neumocitos tras entrar en el organismo a través de las vías respiratorias. Sin embargo, el paciente no va a presentar síntomas hasta que haya transcurrido el periodo de incubación, que puede variar entre 2 y 15 días, lo que dificulta en gran medida el aislamiento preventivo del infectado. Su mecanismo fisiopatológico, a falta de estudios más profundos, se estima muy similar al del SARS-CoV, por lo que la sintomatología también va a serla.<sup>45</sup>

En el laboratorio, el MERS-CoV ha empezado a revelar sus características particulares. Diferente de otros coronavirus, aun del muy cercano SARS, el MERS-CoV reconoce el receptor celular CD26 (receptor dipeptidil peptidasa 4, DDP4 o CD26) a través de su proteína S (de la palabra spike, por espícula en inglés) de superficie, que posee dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1 está involucrada en el reconocimiento directo del receptor celular, mientras que la S2 participa en la fusión entre las membranas celulares y virales<sup>3</sup>. De manera similar a otros tipos virales, estas dos subunidades deben ser clivadas por proteasas específicas de especie y de tejido, lo cual determina un rango particular de hospedero y un tropismo tisular definido. Por ejemplo, dos mutaciones en este gen otorgaron al BtCoV-HKU4 de los murciélagos la habilidad de reconocer el receptor en las células humanas.<sup>14-44</sup>

Un método de diagnóstico según el Dr. Elver Diógenes son las radiografías torácicas y tomografías computarizadas muestran opacidades aéreas e intersticiales, distribución y extensión, en ocasiones de naturaleza subpleural y peribroncovascular. La presencia de estas opacidades hace que un gran porcentaje de los afectados por el virus (40-70%) necesiten de ventilación mecánica y otras medidas de respiración asistida.<sup>45</sup>

No se dispone actualmente de vacuna alguna ni de tratamiento específico, aunque hay varias vacunas y tratamientos específicos en fase de desarrollo. El tratamiento es de apoyo y depende del estado clínico del paciente.<sup>46</sup>

Esta infección causa una enfermedad más grave en personas con otras afecciones crónicas preexistentes, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, neumopatía crónica o algún tipo de inmunodeficiencia. Por ello las personas con afecciones preexistentes deben evitar todo contacto estrecho sin protección con animales, en especial dromedarios, al visitar zonas de granjas, mercados o establos donde se sepa que el virus podría estar en circulación. Es preciso asimismo observar medidas generales de higiene, como lavarse siempre las manos antes y después de tocar animales y evitar el contacto con animales enfermos.<sup>46</sup>

#### **4.4. Virus SARS CoV 2**

En diciembre de 2019, un grupo de casos de neumonía, causada por un recién identificado  $\beta$ - coronavirus, ocurrido en Wuhan, China en un mercado de mariscos de dicha ciudad. Este coronavirus, fue nombrado inicialmente como el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) el 12 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS nombró oficialmente a la enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19)

No hay evidencia de que el origen del SARS-CoV-2 sea del mercado de productos del mar. Más bien, los murciélagos son el reservorio natural de una amplia variedad de CoV, incluidos los virus similares al SARS-CoV y al tipo MERSCoV.<sup>47</sup>

Según Caro conti (La nueva pandemia zoonótica de COVID-19: un problema de salud mundial esperado Carlo Contini) La secuenciación del nuevo coronavirus permitió a los laboratorios de diferentes países producir métodos específicos de diagnóstico por RT-PCR en tiempo real para detectar la infección por SARS-CoV-2. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es aproximadamente un 89% idéntica a la de un murciélago SARS-like-CoV y un 82% idéntica a la del SARS-CoV humano.<sup>47</sup>

Aunque los murciélagos no están disponibles para la venta en este mercado de mariscos. Además, alineación de secuencias de proteínas y análisis filogenético mostró que se observaron residuos similares de receptor en muchas especies, lo que proporcionó más posibilidades de hospedadores intermedios alternativos, como tortugas, pangolines y bocadillos.<sup>47</sup>

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.<sup>48</sup>

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 ocurre principalmente entre miembros de la familia, incluidos parientes y amigos que se comunicaron íntimamente con pacientes o portadores de infección, viajeros internacionales y personal de salud.<sup>47</sup>

Se sugiere que la saliva causa la transmisión de persona a persona a través de la infección por gotitas cuando tose o estornuda.<sup>49</sup>

Estas partículas inhaladas como aerosoles (menos de 5  $\mu$  m de tamaño; son capaz de permanecer suspendidos en el aire durante largos períodos de tiempo y fácilmente son inhalado hacia los pulmones y los alvéolos distales) las gotitas (que miden más de 20  $\mu$  m de tamaño); pueden llegar rápidamente al suelo por gravedad o, cuando se inhala, se deposita principalmente en la cavidad nasal), o por inoculación directa del epitelio respiratorio (es decir, tocando una superficie con virus vivo y luego tocando la cara). De hecho, se plantea la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 a través de la ruta



ocular se produce a través del drenaje de lágrimas cargadas de virus en la cavidad nasal a través del conducto nasolagrimal.<sup>50</sup>

También Carlo Contin 2020 nos menciona que a través del contacto cercano entre personas, manos sin lavar y, rara vez, como resultado de tocar superficies contaminadas hay riesgo de contraer la infección.<sup>38</sup>

La estructura molecular del virión de SARS-CoV-2 tiene un diámetro de ~ 50 - 200 nm y consta de cuatro proteínas estructurales: Spike, Sobre, Membrana y la nucleocápside.<sup>49</sup>

De estos, la proteína S tiene una alta afinidad para los receptores de la enzima convertidora de angiotensina(hACE2) en las células huésped y ayuda a su posterior entrada en el cuerpo humano. Las interacciones entre los receptores ACE2 del huésped y la proteína pico del SARS-CoV han sido implicadas para humanos.<sup>49</sup>

#### **4.4.1. Cuadro clínico**

Según información proporcionada por el CDC de China a día 28-01-2020, las edades de los casos confirmados oscilaban entre 9 meses y 96 años. Según información proporcionada por la OMS a fecha 27-01-2020, los casos detectados en países diferentes a China tenían una edad mediana de 45 años, con un rango entre 2 y 74 años, siendo el 71% de los casos hombres. En el inicio del brote no se describieron casos en población infantil. Posteriormente, se ha descrito afectación en niños con una clínica leve o incluso ausencia de síntomas que se han relacionado con una dinámica de transmisión intrafamiliar.<sup>53</sup>

Los síntomas más comunes incluyen fiebre y tos. La dificultad respiratoria es más característica de neumonía. En cuanto a características de laboratorio, se describe que la linfopenia puede ser común en pacientes con neumonía por

COVID-19. Con relación a los estudios de imágenes la radiografía de tórax suele ser anodina pudiendo variar entre normal a mostrar signos de relleno alveolar, derrame pleural, etc. La tomografía axial computada (TAC) suele mostrar opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, de predominio periférico. Sin embargo, las imágenes de la TAC varían según la fase de evolución de la neumonía por COVID-19.<sup>52</sup>

#### **4.4.2. Fisiopatología**

La entrada de todos los coronavirus en las células hospederas está mediada por la proteína estructural principal Spike (Proteína S), proteína que les da la apariencia de una corona solar

La proteína S de SARS-CoV-2 posee dos subunidades, S1 y S2. En la subunidad S1 se localiza el dominio de receptor- unión, el cual, permite el reconocimiento y la unión al receptor específico de la célula huésped, mientras que, la subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular. El Dominio unión- receptor, reconoce y se une específicamente a un receptor presente en las células diana. En el virus SARS-CoV, se identificó a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) como el receptor necesario para la entrada viral, siendo este receptor, vital para la infección. Al igual que SARS-CoV, SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor ACE2 para ingresar e infectar una célula huésped (Figura 19)<sup>63</sup>.

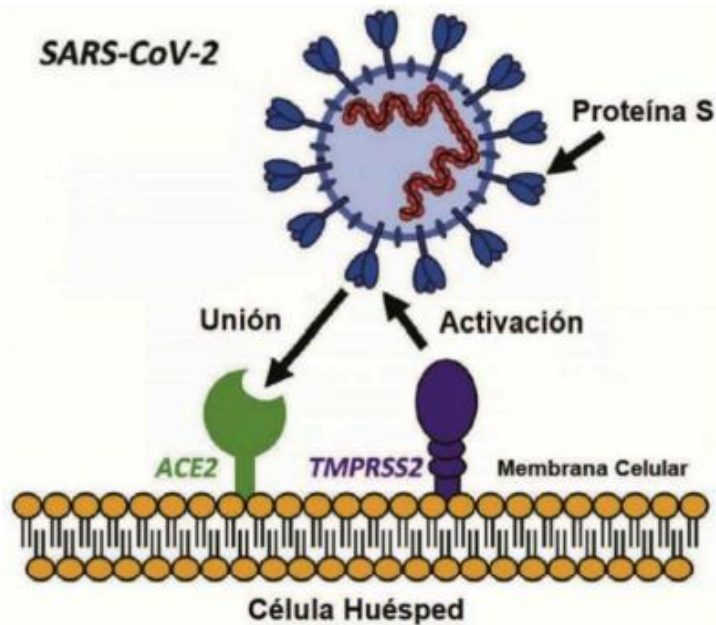


Figura 19 Reconocimiento de ACE2 y mecanismo de entrada de SARS-CoV-2. La proteína S reconoce y se une al receptor ACE2 por medio del dominio. (Modificado de Pastrian Soto, 2020)<sup>63</sup>

Esto explica según Parian Soto que las células que expresan ACE2 pueden actuar como objetivos virales susceptibles de ser infectadas por la enfermedad de COVID-19.<sup>63</sup>

Hamming 2004 dice mediante sus estudios de inmunohistoquímica, la localización de ACE2 en varios órganos humanos (mucosa oral y nasal, nasofaringe, pulmón, estómago, intestino delgado, colon, piel, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, bazo, hígado, riñón y cerebro), hallando una abundante y marcada tinción por ACE2 en células epiteliales alveolares tipo I y II de pulmón y en enterocitos de todo el intestino delgado, es decir, duodeno, yeyuno e íleon. Además, encontraron una destacable presencia, en todos los órganos estudiados, de ACE2 en células endoteliales de pequeños y grandes vasos arteriales y venosos, al igual que, en células del músculo liso de arterias, también, se expresa en mayor medida en el tejido cardiopulmonar y también se encuentra presente en monocitos y macrófagos, haciendo que estos últimos liberen un gran número de citoquinas proinflamatorias.<sup>54</sup>

La replicación del coronavirus comienza con su entrada en la célula. Una vez dentro de ella, la partícula descubierta deposita el ARN en el citoplasma. El ARN genómico del coronavirus tiene un extremo 5' metilado y un extremo 3' poliadenilado. Esto permite que el ARN se adhiera a los ribosomas para su traducción.. Los coronavirus tienen también una proteína conocida como replicasa codificada en su genoma, permitiendo que el ARN viral sea traducido con la maquinaria del mismo huésped.<sup>51</sup>

La entrada de los coronavirus al interior de las células epiteliales respiratorias se produce por contacto de la espícula de la cápside viral con sus receptores en la célula diana, permitiendo la entrada de los viriones al citoplasma por un proceso de endocitosis. Las células infectadas presentan un aspecto vacuolado, presentando los cilios dañados y capacidad de formar sincitios. Esto desencadena la producción de mediadores inflamatorios, incrementando las secreciones y provocando la inflamación de la zona, lo que origina las manifestaciones clínicas (Figura 20).<sup>51</sup>

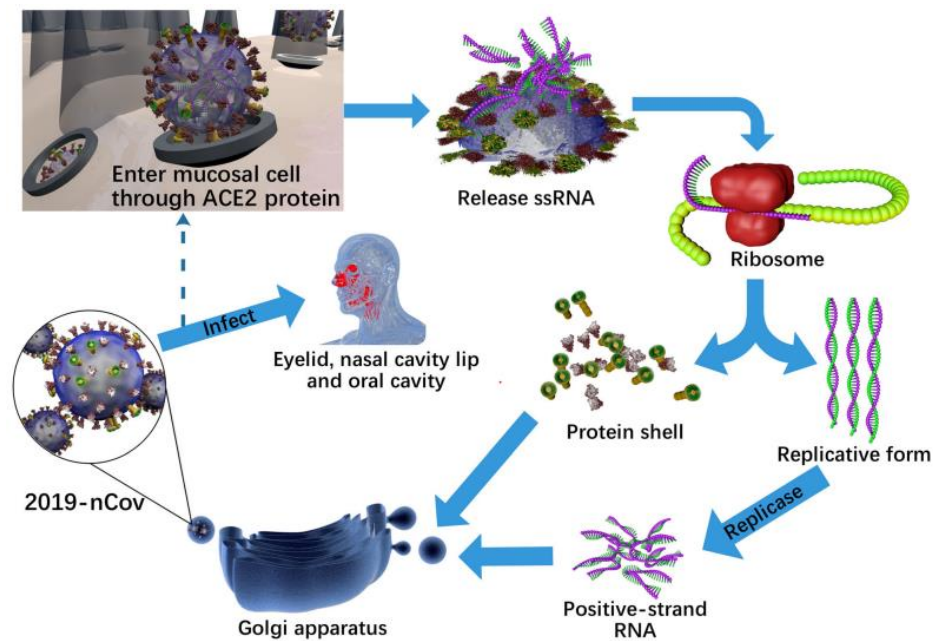


Figura 20 Mecanismo de infección y replicamiento viral del Sars Cov 2. Modificado de Xue-Yan, et. al., 2020

En este sentido, la marcada respuesta inflamatoria y la formación de una tormenta de citoquinas desempeñan un papel crucial en las manifestaciones graves de la COVID-19, pues generan niveles muy elevados de interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), ferritina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y factores procoagulantes, lo que desencadena disfunción endotelial, trombosis, hipoperfusión tisular, daño orgánico múltiple e incluso la muerte.<sup>55</sup>

Afirman que la tormenta de citoquinas es la principal causa de complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV y MERS. Además, los niveles elevados del IL-6 se correlacionan significativamente con el desarrollo de insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y desenlaces fatales. La IL-6 funciona a través de dos vías de señalización: que son las Cis y Trans, la IL-6 se une a su receptor de membrana específico (mIL-6R) en un complejo con gp130, genera una transducción intracelular mediada por JAK (Janus Quinasas) y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), lo que tiene efectos pleiotrópicos sobre los linfocitos B y T y en las células del sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos y células NK), y contribuye a la formación de la tormenta de citoquinas<sup>56</sup>

En la señalización Trans, la forma soluble del IL-6 se une a la forma soluble de su receptor específico (sIL-6R) y se forma un complejo con gp130. Como consecuencia se libera factor de crecimiento vascular endotelial, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), IL8 y más IL6, lo cual perpetúa la tormenta de citoquinas, fenómeno que aumenta la permeabilidad vascular y genera fuga capilar, siendo este el mecanismo central de la hipotensión y el SDRA. Esta forma de señalización es importante para la activación de las células que no expresan receptor de membrana (mIL-6R) como las células endoteliales.<sup>56</sup>

### 4.4.3. Manifestaciones orales por covid 19

Dado que la salud bucal de los pacientes con COVID-19 puede verse afectada por la infección, aún existen dudas sobre si estas manifestaciones podrían ser un patrón típico resultante de la infección viral directa. Quizás las lesiones orales pueden resultar de un deterioro sistémico, considerando la posibilidad de infecciones oportunistas y también reacciones adversas a los tratamientos. Por tanto, la gama de manifestaciones del COVID-19 en la cavidad oral tiene un interés amplio y actual.<sup>57</sup>

Se ha demostrado que el ACE2, es el receptor de la superficie de la célula huésped para el SARS-CoV-2, se expresa en todo el tracto aerodigestivo, incluida la mucosa de la cavidad nasal (así como la mucosa de la cavidad oral y el epitelio de los pulmones). y enterocitos del tracto gastrointestinal). La secuenciación reciente de ARN unicelular de células en el tracto aerodigestivo muestra que la expresión de ACE2 en la cavidad nasal es tan alta como en cualquier otro sitio dentro del tracto aerodigestivo. El conocimiento sobre el receptor de la célula huésped del SARS-CoV-2 es relevante tanto para la prevención como para el tratamiento. La literatura y la investigación muestran la afinidad del virus con el receptor ECA2 teniendo una alta expresividad en la cavidad oral y las glándulas salivales, pero principalmente en la lengua. La furina se encuentra en gran cantidad en la lengua, esta enzima colabora con la escisión viral y mejora la infección de células huésped, es decir, altas tasas de furina en la lengua asociadas con los receptores ECA2 que se encuentran en esta anatomía oral localidad sugieren un alto riesgo de infección por SARS-CoV-2<sup>58, 59</sup>

Degasperi Jeniffer 2020 nos dice según su reporte de casos en paciente infectado que al 8o día presentaron lesión bucal ulcerada en el dorso de la lengua, con dolor e inflamación en las papilas linguales durante aproximadamente 24 horas, seguida de mácula eritematosa con evolución a

ulcera irregulares y asintomática con remisión a los 10 días. Una lesión eritematosa y dolorosa también se observó en el dedo del pie de un paciente.

Se cree que el virus puede inducir inflamación vascular que explicaría erupciones eritematosas y de inflamación, sin embargo, los autores señalan una mayor necesidad de estudios sobre lesiones orales en pacientes con COVID-19.<sup>59</sup>

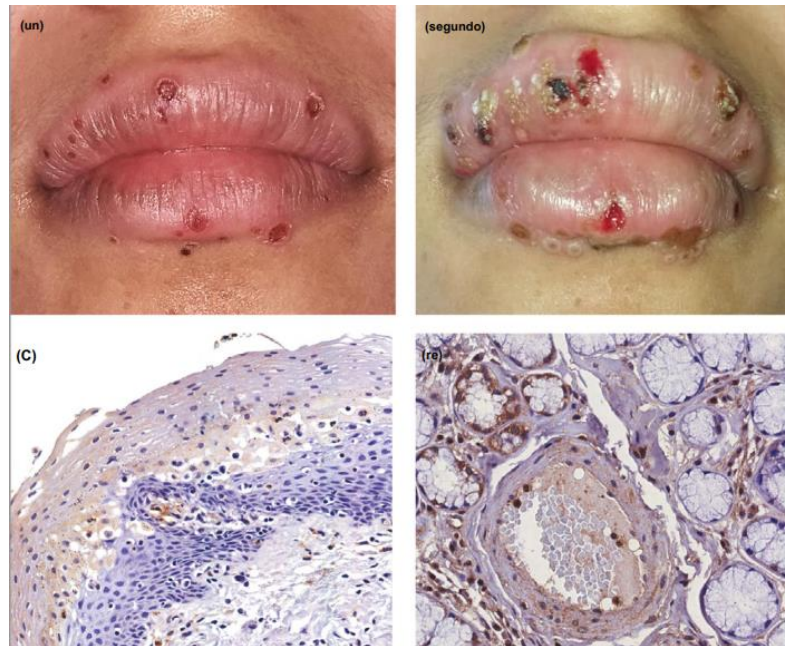
John Wiley y Sons A reportan que en algunos de sus pacientes, se han visto manifestaciones orales como Sequedad bucal, lesiones vesiculobullosas, lesiones aftosas, disgeusia, anosmia, queilitis angular, sensación de ardor y depapilacion de la lengua que progresó son los signos orales más comunes reportados (Figura 21).<sup>60</sup>



*Figura 21 A) Atrofia bilateral de la superficie de la lengua ubicada en los lados laterales. El dorso lateral aparece despapilado con una distribución simétrica. Figura B) Queilitis comisural. Observe la fisura y el sangrado ubicados en la comisura.<sup>60</sup>*

Por otra parte reporta que en un estudio de inmunohistoquímica e histopatología de las lesiones vesiculobullosas en los labios con halo eritematoso de una paciente con COVID-19 después de haber contraído hace 8 días arrojaron la reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2

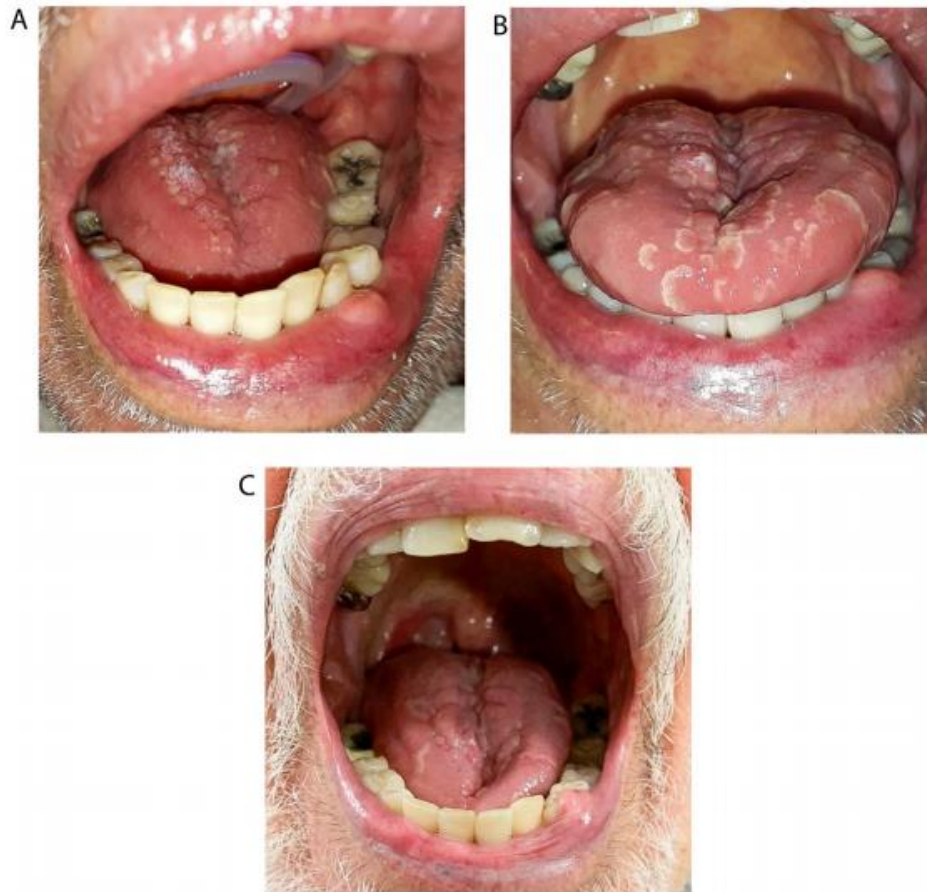
y la proteína pico del SARS-CoV-2. En el estudio histológico se encontraron linfocítico moderado, trombosis microvascular, células endoteliales inflamatorias y los queratinocitos, y en las células acinares y ductales de las glándulas salivales menores (Figura 22).<sup>61</sup>



*Figura 22 A) Y B) evolución de las lesiones vesiculares en el labio. C) células endoteliales inflamatorias , Figura D trombosis en pequeños vasos sanguíneos Modificado de .*

También Nuno González, et al 2020 , Sinadinos Angela y Shelswell Jonathan 2020, Elsevier 2020 nos proponen que papilitis lingual transitoria, glositis con hendiduras laterales, estomatitis aftosa, glositis con depapilación, mucositis y algunas enfermedades oportunistas como los hongos son algunas manifestaciones mas comunes en la cavidad oral. (Figura 23).<sup>62</sup>





*Figura 23 Figura A) se observan varias pequeñas úlceras amarillentas en forma de círculo que se asemejan al estadio tardío de las lesiones orales herpéticas recurrentes asociadas a candidiasis. B) nódulo localizado en el labio inferior, de aproximadamente 1 cm en su diámetro mayor junto con placas blancas en toda la región del dorso de la lengua con resolución casi completa de la candidiasis. C) áreas atróficas rodeadas por un halo amarillo-blanco elevado, las placas aun se encuentran en lengua, pero estas aparentemente migraron como si fuera una lengua geográfica. Elsevier 2020<sup>62</sup>*

## GLANDULAS SALIVALES.

La afinidad del virus por los receptores ECA2, presentes principalmente en el tracto respiratorio y en las células epiteliales de glándulas salivales, las convierte en el objetivo del SARS-CoV-2, afirmando la presencia del virus en altas tasas en el líquido salival.

sialoadenitis. Esta patología es una inflamación en el glándulas salivales de etiología infecciosa o no infecciosa, y la infecciosa puede ser causada por virus

y conduce a la obliteración del conducto salival. Hay suposiciones de que el SARS-CoV-2 induce sialoadenitis por conectando con los receptores ECA2 presentes en las glándulas salivales, y la conexión conduciría a la lisis celular y desencadenan síntomas como malestar, inflamación y dolor en la región de la glándula.<sup>53,58</sup>

Además, considerando la función protectora de la saliva, la hiposalivación podría estar asociada con infecciones respiratorias, porque, con la disminución del flujo salival instalado, los mecanismos que previenen las infecciones por saliva serían deficientes, y con esto, se produciría una alteración de la mucosa oral y vías respiratorias, culminando en una mejor adhesión de los microorganismos virales, por lo que, dada esta hipótesis, los pacientes con la hiposalivación son más propensas al desarrollo de COVID-19.<sup>59</sup>

Se han descrito manifestaciones cutáneas y orales en pacientes infectados con SARS-CoV-2 Un estudio informa Lesiones de eritema multiforme con ppatrones variables en la piel y la cavidad bucal. En todos los pacientes evaluados, Las lesiones comenzaron con el patrón de pápulas eritematosas que evolucionaron hacia manchas eritematoviolosas con pseudo-vesícula central, en la parte superior del tronco, espalda, cara y extremidades.<sup>61</sup>

En los estudios que realizo Lima et. alt en 2020 Se observó afectación palmoplantar en 121 pacientes (39,8%) e incluyó descamación difusa en 77 (25,3%), a menudo favoreciendo las áreas de soporte de peso, y máculas acrales de color rojizo a marrón en palmas y plantas en 46 (15,1%) (Figura 24). Ocasionalmente se informó prurito leve. Los cultivos fúngicos de descamación plantar realizados en nueve pacientes descartaron micosis superficiales. El estudio histológico de las máculas acrales se realizó en cuatro pacientes, mostrando un infiltrado linfocítico leve a moderado que rodea los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas ecrinas. El 7% de los pacientes refirió sensación de ardor (eritrodisestesia) al comienzo de la enfermedad. Se

observaron urticaria (69%), exantema (29%) y erupciones vesiculares (16%) en una minoría de pacientes. Si bien se observaron urticaria y erupción en cualquier etapa del COVID-19( Figura 24).<sup>61</sup>



*Figura 24 (A)Máculas acrales de color rojizo a marrón con una ligera descamación en los pies de un paciente. La patología excluyó la pigmentación racial, mostrando un infiltrado linfocítico de leve a moderado que rodea los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas ecrinas. (B) Máculas acrales en la palma de un paciente con COVID-19 con la misma histopatología.<sup>61</sup>*

## **CAPITULO 5. ANÁLISIS COMPARATIVO**

Con la finalidad de observar las diferencias y o similitudes de los diversos virus que manifiestan lesiones en cavidad oral contra el COVID-19 se realizó una tabla descriptiva donde clasificamos a los virus por su familia, genoma, mecanismo de contagio, manifestaciones clínicas y orales (Tabla 2)

Durante el análisis se encontró que las familias Herpesviridae y Papillomaviridae son los únicos que tiene por blanco a los nucleótidos de ADN, mientras que las otras familias como Coxsackies, Togavirus, Paramixovirus al igual que Coronaviridae ocupan como material genético para su beneficio al RNA de las células hospederas. La única familia que ocupa como blanco al ADN para después modificarlo y ocupar su traducción en RNA son los Retrovirus.

Las vías de acceso de herpes simplex, Virus de Epstein-Barr, Herpangina, Rubeola, Paperas, Sarampión, SARS, MERS y COVID-19 de este grupo de enfermedades estudiadas en este trabajo son las únicas que por contacto de aerosoles (gotitas salivales) que contengan el virus pueden ser transmitidos.

Los papilomas requieren para infectar a un individuo que este tenga contacto directo con la lesión, por ejemplo, por contacto sexual para el 6, 11, 46. En el caso del VIH este también es muy diferente en su mecanismo de entrada al cuerpo, ya que lo hace por contacto directo de personas infectadas y sus fluidos que estas excreten como lo son la sangre y por contacto sexual.

Es importante destacar que cada virus va a tener una célula blanca en especial para poder replicarse. En el caso de la Herpangina, Rubeola, Paperas y el Papiloma (con interés en el epitelio bucal) presentan tropismo por tejido respiratorio, bucal y glandular, es importante mencionarlo ya que en el caso del COVID-19 el tropismo que tienen estos virus hacia las células que tengan señalizadores de ECA2 se encuentran en algunas células epiteliales de la

cavidad oral y por esto se presentan algunas manifestaciones orales. Podríamos decir que los virus Herpes simplex, Virus de Epstein-Barr, Herpangina, Rubeola, sarampión y VIH presentan tropismo por células nerviosas, endoteliales, linfáticas y linfocitarias, pero debemos de tener en cuenta que estas células estarán íntimamente conectadas con tejidos epiteliales orales, por lo cual se pueden presentar diversas manifestaciones orales en forma de lesiones que puedan ayudar a su diferenciación clínica con respecto a otros virus.

En general la mayoría de los virus explicados en la tabla presentan los mismos signos y síntomas en su fase aguda con respecto a la familia Coronaviridae similares y estos son fiebre, malestar general, fatiga, dolor de cabeza, dolor en zonas donde se presente el tropismo celular.

Podríamos decir que algunas similitudes con lesiones ulcerativas tipo herpéticas se presentan en cavidad oral cuando se da una infección por COVID-19, pero estas siempre se encuentran siguiendo alguna rama del trigémino a diferencia de las úlceras observadas en el COVID-19 las cuales no tienen una zona única de aparición. Otra similitud, pero con la rubeola es la inflamación de la encía la cual ocurre en el COVID-19 por la presencia de células epiteliales con receptores ECA2.

Las similitudes más notorias son con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH debido a que en él se observa en su etapa de SIDA regiones eritematosas ulcerosas en lengua, paladar y encía, así como la aparición de algunas enfermedades oportunistas como los hongos.

Tabla 2 Análisis comparativo de manifestaciones orales por virus

AGENTE ETIOLÓGICO / ENFERMEDAD	FAMILIA	TIPO DE VIRUS	MECANISMOS DE CONTAGIO	MANIFESTACIONES CLINICAS	MANIFESTACIONES ORALES
<b>Herpes Simplex</b>	Herpesviridae	ADN	Contacto directo con personas infectada por fluidos como saliva o de las propias lesiones. Tropicismo por células Nerviosas	consiste en fiebre, malestar, dolor de cabeza, adenopatías cervicales	presencia de múltiples úlceras superficiales pequeñas y puntiformes que afectan las superficies de la mucosa oral queratinizante y no queratinizante. Las úlceras pueden estar limitada a la encía o pueden afectar varios sitios desde los labios y la piel peribucal hasta la nasofaringe.
<b>Herpes labial secundario</b>	Herpesviridae	ADN	Los resfriados comunes, la gripe, la fiebre, la exposición a los rayos UV, la menstruación, los trastornos emocionales, el estrés y la ansiedad predisponen a la paciente a una infección recurrente		presentan pequeñas lesiones vesiculares llenas de líquido que se rompen, formando úlceras resolviéndose en forma de lesiones costrosas de color rojo pardo llenas de líquido que se rompen, formando úlceras resolviéndose en forma de lesiones

			Tropismo por células Nerviosas		costrosas de color rojo pardo y el herpes intraoral recidivante que atañe el declive del paladar duro o la encía del maxilar superior
<b>Herpes Zoster</b>	Herpesviridae	ADN	H zoster se presenta cuando el virus de la varicela que se encuentra en los ganglios sensoriales se reactiva y desciende a través del axón de los nervios sensoriales e infecta la región del epitelio que inerva	dolor y sensibilidad en el dermatoma correspondiente al ganglio sensorial afectado. En el área de la cabeza y el cuello, se forman vesículas en un lado de la cara o en la mucosa oral en una de las divisiones de N. trigeminus	vesículas unilaterales forman grupos con áreas de eritema circundante, que terminan abruptamente en la línea media. Las vesículas se ulceran y forman pústulas en tres o cuatro días . Posteriormente se forma una costra y la curación se produce en un plazo de siete a diez días.
<b>Virus de Epstein-Barr</b>	Herpesviridae	ADN	Manifiesta tropismo por los linfocitos B humanos.  La diseminación del virus ocurre por la vía linfática y sanguínea, multiplicándose el virus en los	dolor de cabeza, malestar general y fatiga	petequias que, se observan en la lengua, mucosa bucal, gingival, paladar y orofaringe

			leucocitos mononucleares y células endoteliales de los capilares sanguíneos. El exantema resulta de la multiplicación del virus en las células epiteliales de la piel		
<b>Herpangina</b>	Coxsackies	RNA	Se transmite por inhalación de gotitas aéreas o por contacto con saliva que contenga el virus	irritación faríngea y dificultad para la deglución. Puede haber fiebre moderada y algún malestar general.	Habrán pequeñas lesiones vesiculosas o punteadas con una base blanca en la parte posterior del paladar blando cerca de la úvula y en la parte anterior del Istmo de las fauces
<b>Enfermedad de manos, pies y boca</b>	Coxsackies	RNA	Suelen estar presentes una fiebre de bajo grado y malestar general	una erupción de vesículas en las palmas de las manos y en los pies. También se pueden encontrar vesículas ocasionales en las extremidades proximales y las nalgas.	También hay vesículas en la parte anterior de la boca
<b>Rubeola</b>	Togavirus	RNA	se adquiere por vía respiratoria, al	las manifestaciones son de tipo	



			<p>inhalar los virus expulsados en las secreciones nasofaríngeas de un individuo infectado, y es posible que por objetos contaminados</p>	<p>respiratorio como: ligero coriza con rinorrea hialina, cefalea, adenopatía cervical o generalizada. A los cuatro o cinco días se inicia el exantema, ganglios inflamados con dolor, fiebre o febrícula, enantema</p>	
<b>Paperas</b>	paramixovirus	RNA	<p>enfermedad aguda altamente contagiosa cuyo órgano principal son las glándulas parótidas y causa viremia, lo que implica que llega a otros sitios como SNC, testículos u ovarios, páncreas y otros. Se adquiere por vía respiratoria, por conjuntiva, mediante aerosol o por contacto directo. El período de</p>	<p>. El período de incubación es de 14 a 21 días donde se presentan habitualmente cefaleas, fiebre y malestar en general</p>	<p>los pacientes con paperas típicas presentan tumefacción en una o ambas glándulas parótidas además en algunos pacientes también se ve afectada las glándulas submaxilares. Las glándulas aumentan de tamaño, son muy dolorosas, especialmente a la hora de comer.</p>

			incubación es de 14 a 21 días		
<b>Sarampio</b>	paramixovirus	RNA	Es transmitido por vía respiratoria o por el ojo o por aerosoles. El virus tiene predilección por las paredes de los vasos sanguíneos especialmente por los de la piel	aparecen las erupciones cutáneas	se presentan las manchas de Koplik( figura ), que son patognomónicas del sarampión las cuales tienen aspecto de pequeñas pápulas blancas sobre una base eritematosa en la mucosa oral, También presenta petequias en el paladar y por lo general inflamación en las mucosas y la encía
<b>Virus del papiloma Humano</b>	Papillomaviridae	ADN	El VPH presenta tropismo por las células epiteliales		
			Papiloma plano subtipos 6 y 11		son las neoplasias benignas más frecuentes del epitelio oral. Se presentan en cualquier sitio de la boca en pacientes de todas las edades. La incidencia es más alta en el paladar blando, en los papilares del Istmo de las fauces y

					en el área de la úvula. Suelen ser lesiones solitarias; sin embargo, a veces pueden presentarse lesiones múltiples en pacientes jóvenes
			Verruga vulgar Subtipos 1,2,4,7	Se presenta como lesión asintomática, de consistencia firme, crecen rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 5 a 6 mm, su coloración va del blanco al rosa dependiendo del grado de queratinización cuando están en cavidad solitarios comunmente y exofiticos, por otra parte cuando se encuentran en la piel son de color café grisáceo.	Es una lesión benigna, papilomatosa escamosa, que se localiza frecuentemente en lengua, paladar duro, paladar blando, labio y bermellón, común en niños y adolescentes.

			<p>Condiloma acuminado.</p> <p>se transmiten predominantemente a través del contacto sexual oral-genital. Y esta relacionado con los subtipos 6, 11 y 42.</p>		<p>Consiste en múltiples lesiones en forma de coliflor (pápula) o en placa sésil solitarias o múltiples de color rosado con una superficie en emparedado o como lesiones papilares pedunculadas. Las lesiones orales se presentan predominantemente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, el suelo de la boca, las superficie lateral y ventral de la lengua, la mucosa del carillo y el paladar blando</p>
			<p>Hiperplasia epitelial multifocal. Subtipo 13,16 y 11 se presentan en niños de ambos sexos, se han asociado a múltiples factores tales como predisposición</p>		<p>patología benigna de la mucosa oral, caracterizada por lesiones múltiples, bien definidas, de un tamaño aproximado de 5 mm, estas lesiones se presentan a manera de pápulas o placas del</p>

			genética, desnutrición, higiene y las condiciones de vivienda de las personas afectadas		mismo color de la mucosa oral. Afecta labios, margen lateral de la lengua, así como la mucosa, su crecimiento es lento
<b>VIH</b>	<b>RETROVIRUS</b>	RNA ADN	utilizan como célula blanco a células de la respuesta inmune, así el VIH tiene como célula blanco principal al linfocito CD4 La transmisión del VIH es principalmente sexual: la mayoría de los casos nuevos se producen a través de relaciones heterosexuales. El VIH también puede transmitirse a través de sangre o productos sanguíneos infectados, incluidos el plasma o los tejidos.	<p>sudores nocturnos/ malestar/ fiebre</p> <p>Pérdida de peso</p> <p>Pérdida de memoria/demencia leve</p> <p>Infecciones crónicas</p> <p>Linfoadenopatía generalizada</p> <p>Diarrea</p>	<p>Neumonía por Pneumocystis, carinii, Neumonía bacteriana, Criptosporidiosis, Toxoplasmosis, Meningitis cerebral, Sarcoma de Kaposi,</p> <p>Linfoma no hodgkiniano,</p> <p>Infecciones generalizadas por herpes simple, varicela zóster,</p>

					Retinitis, neumonía, colitis por citomegalovirus, Candidiasis, criptococosis, coccidioidosis, Histoplasmosis u otra infección micóticas profundas
<b>SARS</b> <b>MERS</b> <b>COVID 19</b>	CORONAVIRI DAE	RNA	Se sugiere que la saliva causa la transmisión de persona a persona a través de la infección por gotitas cuando tose o estornudar así como por eses fecales.	Fiebre, temperatura alta, malestar en general, tos, dolor de garganta, fatiga muscular, cefaleas, disgeusia y anosmia.  afectación palmoplantar a menudo favoreciendo las áreas de soporte de peso, y máculas	Queilitis angular, sensación de ardor y depapilación de la lengua que progresó lesiones vesiculobullosas en los labios con halo eritematos. papilitis lingual transitoria, glositis con hendiduras laterales, estomatitis aftosa, glositis con depapilación, mucositis y algunas

				<p>acrales de color rojizo a marrón en palmas y plantas</p> <p>sensación de ardor (eritrodisestesia) al comienzo de la enfermedad. Se observaron urticaria, exantema y erupciones vesiculares en una minoría de pacientes.</p>	<p>enfermedades oportunistas como los hongos son algunas manifestaciones mas comunes en la cavidad oral</p>
--	--	--	--	--	---

## Conclusiones

- Según la literatura podemos concluir que es importante que el odontólogo con ayuda de la historia clínica, un buen interrogatorio de ella y siempre realizando una buena exploración pueda discernir entre algunas manifestaciones virales y algún otro factor etiológico que pudieran haber provocado las lesiones presentes.
- Pese a que algunas manifestaciones orales por COVID 19 son similares a algunos virus no es concluyente afirmar que el COVID 19 tiene alguna manifestación en particular hasta el momento que nos ayuden a determinar una confirmación de infección por él.
- Las respuestas inflamatorias del COVID 19 debido al tropismo en las células con receptores ECA2 explican la presencia de todas las manifestaciones bucales en cavidad oral y debido a que el COVID 19 genera un estado de inmunosupresión se puede también explicar las manifestaciones de algunos patógenos oportunistas como la cándida o la evolución de la enfermedad periodontal.
- Es importante que el cirujano dentista conozca las manifestaciones bucales de algunos virus debido a que cualquiera de estos virus que se mencionaron en este trabajo pueden ser nuevas infecciones emergentes.
- Así también saber el tropismo celular que tienen los virus ya que podemos llegar a conclusiones que nos ayuden a poder detectar o predecir ciertas manifestaciones orales.



## Referencias bibliográficas

1. Antunez MP. La Ecología viral y su importancia en las enfermedades virales emergentes y re-emergentes. Rev cuba cienc biol. 2020;8(1):1–13
2. Enfermedades virales emergentes. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2001 Abr [citado 2021 Abr 18] ; 53( 1 ): 5-15. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602001000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100001&lng=es).
3. Santosh ABR, Muddana K. Viral infections of oral cavity. J Family Med Prim Care. 2020;9(1):36–42.
4. Paul Hyman, Stephen T. Abedon. Viruses of Microorganisms [Internet]. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2018 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1868817&lang=es&site=eds-live>
5. Payne S. Viruses : from understanding to investigation [Internet]. Academic Press; 2017 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002052359&lang=es&site=eds-live>
6. Taylor MW. Viruses and man : a history of interactions [Internet]. Springer; 2014 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001878504&lang=es&site=eds-live>
7. Legorreta-Herrera M, Martínez-Flores F, Hernández SF, et al. The viral vectors and the transgenesis. Rev Esp Cienc Salud. 2012;15(1):5-14.)

8. Molina López J, Manjarrez Zavala E. Microbiología, bacteriología y virología [Internet]. Segunda edición. Méndez Editores; 2015 [cited 2021 Mar 7]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002092503&lang=es&site=eds-live>
9. Carballal G, Oubiña JR. Virología médica [Internet]. Corpus editorial y Distribuidora; 2014 [cited 2021 Mar 7]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001925451&lang=es&site=eds-live>
10. Hortal María. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2016 Abr [citado 2021 Mar 08] ; 32( 1 ): 52-58. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902016000100007&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100007&lng=es).
11. Kuri-Morales PA, Guzmán-Morales E, De La Paz-Nicolau y Alejandra Salas-Fernández E. Enfermedades emergentes y reemergentes [Internet]. Medigraphic.com. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm155q.pdf>
12. Suárez Larreinaga Carmen Luisa, Berdasquera Corcho Denis. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 Dic [citado 2021 Mar 08] ; 16( 6 ): 593-597. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000600011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000600011&lng=es).
13. Reperant LA, Cornaglia G, Osterhaus ADME. The importance of understanding the human-animal interface: from early hominins to

global citizens. Mackenzie JS, Jeggo M, Daszak P, Richt JA, editors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;365:49–81

14. Cabezas-Sánchez César. Enfermedades infecciosas emergentes reemergentes y sus determinantes. *Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]*. 2015 Ene [citado 2021 Mar 08]; 32( 1 ): 07-08. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342015000100001&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100001&lng=es).
15. Del Carpio-Orantes L. Arbovirus emergentes en México: chikunguña y zika. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):278-279.
16. Lugo Valdés M, Gamboa Díaz Y. ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO. UNA VISIÓN ACTUAL PARA EL ENFERMERO. 2020 [cited 2021 Mar 15]; Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:229583802>
17. Serra Valdes MÁ. Infección respiratoria aguda por 2019-nCoV: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2020 [citado 15 Mar 2021];, 19(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
18. Alpuche-Arand CM. Emerging infections, the great challenge of global health: Covid-19. *Salud Publica Mex*. 2020;62(2):123–4.
19. Luis AD, Hayman DTS, O’Shea TJ, Cryan PM, Gilbert AT, Pulliam JRC, et al. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc Biol Sci*. 2013;280(1756):20122753.
20. Lorenzo Monterrubio C, Rioja Paradela T, Carrillo Reyes A, Bolaños Citalán J, Sántiz EC, Navarrete Gutiérrez D. Enfermedades zoonóticas virales emergentes. Importancia ecológica y su evaluación en el sureste de México. *Soc ambiente*. 2017;(15):131–46.

21. Heerden, Willie. (2014). Oral manifestations of viral infections. South African Family Practice. 48. 20-24. 10.1080/20786204.2006.1087344 0.
22. Philip Sapp J. Patología oral y maxilofacial contemporánea [Internet]. Madrid España: Mosby; 2004. Available from: <https://books.google.com.ec/books?id=quNVwwFOmfgC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
23. Puy D, Chimenos E, Dorado C, López J, Jané E, X. R. Infecciones bucales producidas por virus herpes simplex: Características clínicas y diagnóstico diferencial [Internet]. Diposit.ub.edu. [cited 2021 Apr 7]. Available from: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/68337/1/520875.pdf>
24. Usatine RP. Nongenital herpes simplex viru. American family physician. 2010;1075–82. [Internet]. 2011 [citado 2021 Abr 18] ;1075–82. Disponible en <https://www.aafp.org/afp/2010/1101/afp20101101p1075.pdf>.
25. Boza-Oreamuno Y. Herpes zóster en paladar: reporte de caso y revisión de literatura. Revista científica Odontológica, Revista oficial del colegio de cirujanos dentistas de CostA Rica. 2016;41–45.
26. Ureta R E. Mononucleosis infecciosa. Rev Chil Pediatr [Internet]. 1944 [cited 2021 Apr 7];15(2). Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-herpes/mononucleosis-infecciosa>
27. Sponja F, Perfil VT mi. Alteraciones Bucales 3301 [Internet]. Blogspot.com. [cited 2021 Apr 7]. Available from: <http://alteraciones-bucales.blogspot.com/2015/05/herpangina.html>

28. El virus Boca Mano Pie [Internet]. Mipediatraonline.com. 2014 [cited 2021 Apr 7]. Available from: <https://mipediatraonline.com/el-virus-boca-mano-pie/>
29. Rosas, C.; Da Silva de Carballo, L.; Jiménez, C. Síndrome de Rubéola Congénita y manifestaciones bucales - Reporte de caso Acta Odontológica Venezolana Volumen 51, No. 2, Año 2013. Obtenible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/2/art-14/> Consultado el: 07/04/2021
30. Le-Corre Nicole, Barría Sebastián, López Tania, Martínez-Valdebenito Constanza, Contreras Ana M., Ferrés Marcela. Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Abr 07] ; 35( 2 ): 198-203. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182018000200198&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200198&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200198>.
31. Pediatría social-Social Pediatrics [Internet]. Wordpress.com. [cited 2021 Apr 7]. Available from: <https://pedsocial.wordpress.com/tag/parotiditis-infecciosa/>
32. Alberto@almagoch [Internet]. Twitter.com. [cited 2021 Apr 7]. Available from: <https://twitter.com/almagoch/status/1162137232339193856?lang=es>
33. Arteaga Fanny, Velazco Nelly, Quiñónez Belkis, Corredor Ada. Verrugas vulgares bucales múltiples. Reporte de un caso. Acta odontol. venez [Internet]. 2008 Mar [citado 2021 Abr 07] ; 46( 1 ): 92-93. Disponible en:

[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652008000100020&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000100020&lng=es).

34. Cháirez Atienzo Perla, Vega Memíje María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel Araceli, Cuevas González Juan Carlos. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2015 Ago [citado 2021 Abr 07]; 9(2): 233-238. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2015000200009&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200009&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200009>
35. Scully C, Samaranayake LP. Emerging and changing viral diseases in the new millennium. *Oral Dis.* 2016;22(3):171–9..
36. Donoso-Hofer Francisca. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2016 Oct [citado 2021 Abr 05]; 33( Suppl 1 ): 27-35. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000700004&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000700004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000700004>
37. Cháirez Atienzo Perla, Vega Memíje María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel Araceli, Cuevas González Juan Carlos. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2015 Ago [citado 2021 Abr 07]; 9(2): 233-238. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-)

381X2015000200009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200009>.

38. Contini et al. - Pandemia Covid-19 y preocupación mundial J Infect Dev Ctries 2020; 14 (3): 254-264
39. Song Z, Xu Y, Bao L. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses [Internet]. 2019 [Citado 30/01/2020]; 11(1):11. Disponible en: [Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/59/pdf](https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/59/pdf)
40. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? Int J Infect Dis. 2020;97:326–8.
41. At AV et. Gripe y otros virus respiratorios durante la pandemia de Covid-19 un enfoque One Health (Parte I). Profesión Veterinaria. Diciembre 2020 - Marzo 2021;24(95):50–66.
42. Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) Dr. Elpidio Cruz- Vol. XVII, Núm. 2 / Mar.-Abr. 2003 pp 56-79
43. Wu H. Elba. Síndrome respiratorio agudo severo. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2003 Jul [citado 2021 Feb 27]; 74( 4 ): 355-365. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062003000400002&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000400002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000400002>.
44. MERS-CoV, transmission and the role of new host species Ana Bratanich Editor Asociado, Revista Argentina de Microbiología Vol. 47. Núm. 4. páginas 279-281

45. Valentín EDL, Montero JSN, Florentini MQ, de Cardiología 1. Servicio de Cirugía, de la Revista Médica Carriónica L-. P 2. EJ. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. Liceoespanatemuco.cl. [cited 2021 Apr 7]. Available from: <http://liceoespanatemuco.cl/wp/wp-content/uploads/2020/03/TEXTOCIENTIFICO-3-MEDIO.pdf>
46. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. Who.int. [cited 2021 Apr 7]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
47. Guo, YR., Cao, QD., Hong, ZS. et al. El origen, la transmisión y las terapias clínicas sobre el brote de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), una actualización sobre el estado. Medicina Militar Res 7, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
48. (Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban ciencméd [Internet]. 2020 [citado]; 19(2):e\_3254. Disponible en <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
49. 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;7(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00064-7>
50. Gengler, I., Wang, J. C., Speth, M. M., & Sedaghat, A. R. (2020). Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. Laryngoscope investigative otolaryngology, 5(3), 354–359. <https://doi.org/10.1002/lio2.384>



51. De Tomás JFA. Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento [Internet]. 2020. Available from: <https://evidencia.com/wp-content/uploads/2020/03/CORONAVIRUS-COVID-19-4a-Ed-18.03.2020.pdf>
52. Coronavirus, una historia en desarrollo. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Feb [citado 2021 Abr 07] ; 148( 2 ): 143-144. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200143&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>.
53. Pastrian-Soto Gabriel. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Abr 07] ; 14( 4 ): 501-507. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>
54. Hamming, I.; Timens, W.; Bulthuis, M.; Lely, A.; 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., 203(2):631-7, 2004.
55. Zhang X-Y, Huang H-J, Zhuang D-L, Nasser MI, Yang M-H, Zhu P, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):99. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00691-6>
56. Daza Arnedo R, Aroca Martínez G, Rico Fontalvo JE, Rey Vela E, Pájaro Galvis N, Salgado Montiel LG, Monterrosa Robles MC, Pérez Calvo C, Portela Buelvas K. Terapias de purificación sanguínea en

COVID-19. Rev. Colomb. Nefrol. [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 2 de abril de 2021];7(Supl.2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/476>

57. Carvalho da Silva, R. L., De Paula, R. M., Cembranel, A. C., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 97, 326–328. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
58. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Apr 16;5(3):354-359. doi: 10.1002/lio2.384. PMID: 32587887; PMCID: PMC7262250.
59. Degasperi J, Bilibio GA, De Freitas Cuba L. Oral implications related to COVID-19: What Can we expect in Times of Pandemic? [Internet]. *Ijmsdr.org*. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://ijmsdr.org/published%20paper/li1i11/Oral-implications-related-to-COVID-19-What-Can-we-expect-in-Times-of-Pandemic.pdf>
60. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis* [Internet]. 2020;(odi.13555). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13555>.
61. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):184–5.