



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS Y
ODONTOLÓGICAS EN PACIENTES CON COVID-19
PERSISTENTE.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALEJANDRA PLUMA RAMIREZ

TUTOR: LUIS ROSALES LEON.

Luis Rosales León

Vo.Bo.



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.

DEDICATORIA

A mi madre a quien nunca podré pagar todos sus desvelos, sabiendo que no existe una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sientas que el objetivo logrado también es tuyo y a Dani que me ha dado fuerza para llegar al final de una de las metas más grandes de mi vida, también quiero dar gracias infinitas a Luis Pizaña, que si bien no es mi padre biológico he encontrado cobijo y resguardo en él, inspirándome a ser mejor cada día. Por ultimo quiero agradecer a mi Tutor Luis Rosales quien me acompañó en el proceso de la elaboración de la tesina.

Lo logramos juntos, porque a donde vaya, van conmigo... donde quiera que estén, el aplauso es para ustedes.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	5
HIPOTESIS	5
COVID-19	5
Etiología	7
Epidemiología	7
Fisiopatología y anatomía patológica	8
Signos y síntomas	13
Diagnóstico	13
Pruebas moleculares	14
Pruebas Serológicas	16
Criterios y diagnóstico Clínico	18
Tratamiento	20
Farmacoterapia	21
Heparina	21
Dexametasona u otros corticoides con dosis equivalentes	22
Remdesivir	23
Oxígeno	23
COVID-19 Persistente	23
Epidemiología	25
Fisiopatología	25
Sintomatología	28
Tratamiento	29
COVID-19 persistente y la práctica odontológica	32
Consideraciones Farmacológicas	32
Anestésicos	33
AINEs	35
Corticoesteroides	38
Antibióticos	40
Conclusiones	46
Bibliografía	49

INTRODUCCIÓN

En los pacientes que sobreviven a un episodio agudo de COVID19 tanto en los que se mantuvieron asintomáticos como durante la enfermedad aguda podría presentarse la persistencia de síntomas después del momento en que generalmente se considera que ha terminado la fase aguda de la enfermedad.

Actualmente no existe consenso sobre el nombre de esta enfermedad ni sus criterios diagnósticos. Se han propuesto los términos COVID persistente o de larga duración, Long COVID, síntomas persistentes de enfermedad por COVID y COVID crónico, entendiéndose por ello que son aquellos pacientes que mantienen síntomas o signos de la enfermedad 3 semanas o 3 meses después del inicio agudo de este padecimiento, además no habiendo un consenso en el término de persistencia de los síntomas.

Los efectos multiorgánicos del COVID-19 persistente hacen que esta revisión tenga como objetivo destacar la influencia de los fármacos prescritos para COVID-

19 persistente con respecto a los generalmente utilizados en odontología para minimizar la infección y a la utilización efectiva de los agentes terapéuticos para el control de la enfermedad, así como las interacciones farmacológicas de los medicamentos odontológicos y sus efectos adversos que impactan en los pacientes dentales.

OBJETIVO

El presente trabajo busca documentar, a partir de una revisión de la literatura científica más reciente, las consideraciones a tener en cuenta durante la práctica odontológica general, con respecto a la atención y la prescripción de pacientes con COVID-19 persistente, tomando en cuenta la mejor evidencia disponible.

HIPOTESIS

Los pacientes con un diagnóstico de COVID-19 persistente requieren de consideraciones especiales, tanto durante los procedimientos odontológicos, como durante la prescripción, debido a la gran variedad de manifestaciones y tratamientos farmacológicos asociados a esta enfermedad.

COVID-19

Los reportes iniciales de infecciones ocasionadas por el SARS-CoV-2 iniciaron el 31 de diciembre de 2019, con un reporte por parte de las autoridades acerca de un cluster de casos de neumonía de etiología desconocida, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hunan, de la República Popular China. Aunque el agente causal pudo ser aislado y su secuencia genética reportada durante las primeras semanas de enero de 2020, los primeros casos fuera de China comenzaron a reportarse a mediados del mismo mes, en Tailandia (enero 13) y Japón (enero 15). El 31 de enero la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró los brotes de la nueva

enfermedad (llamada Coronavirus Disease 19 o COVID-19, una emergencia de interés internacional, pero es hasta marzo 11 cuando la misma entidad designa oficialmente la COVID-19 como una pandemia (1).

La pandemia de la enfermedad causada por COVID-19 ha afectado a un nivel sin precedentes todas las actividades humanas en el planeta, incluyendo los sistemas educativos y atención a la salud. La UNESCO estima que 90% de los estudiantes se vieron afectados por el cierre total de escuelas en 194 países (2). Una razón alarmante es la incertidumbre sobre el período de incubación estimado del virus de 5 a 6 días, hasta 14 días; incluso recaídas en pacientes recuperados. Por tanto, algunas infecciones asintomáticas o subclínicas en pacientes con síntomas leves, pero en ambos contagioso, conduce a la propagación del virus en la clínica dental. El contagio ocurre porque los pacientes con SARS-CoV-2 expulsan gotitas respiratorias.

Los trabajadores de la salud se consideran grupos de alto riesgo. En 138 casos de pacientes tratados en un hospital de Wuhan, 40 (29%) son trabajadores de la salud por lo que se ha recomendado limitar los medios de transmisión y respetar estrictamente las barreras de protección.(3)

Esta situación no es un problema de corto plazo por lo que la Organización Mundial de las Salud (OMS) declaró en mayo de 2020 que el SARS-COVID-19 se ha convertido en un virus endémico(2) y es de esperarse que incluso en los países donde actualmente existe un buen control de la transmisión, surjan nuevos brotes y aún con una vacuna, la erradicación total del virus, con toda seguridad tomará varios años. Es posible pensar en un escenario en el que la práctica odontológica general efectivamente se vea afectada por nuevos brotes de COVID 19 y concomitantemente su efecto en la población atendida.

En 2002 se originó en China un brote de coronavirus que provocó el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) Severe Acute Respiratory Syndrome por eso se denominó SARS-CoV con una mortalidad del 10%; A su vez en 2012 en Arabia

Saudita, se originó otro brote y se denominó síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) con un número más elevado de muertes de 35%. El reciente virus SARS-CoV-2 no pretende añadir ubicaciones geográficas, aunque se añade el año en el cual surgió, coronavirus Disease-19 (COVID-19); a causa de esto en marzo de 2020 y su propagación no controlada ha sido declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).(4).

Etiología

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario que consta de un núcleo del genoma de ARN asociado con la proteína de la nucleocápside (N) y rodeado por una membrana de fosfolípidos con tres proteínas estructurales virales principales, glicoproteína de superficie de espiga (S), pequeña proteína de la envoltura (E) y la proteína de la matriz (M). Las secuencias de nucleótidos dentro de una serie de genes del SARS-CoV-2, como E, RdRp, N1 y N2 y S, se pueden utilizar como dianas de detección para métodos de prueba basados en, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Por otro lado, la detección de antígenos del SARS-CoV-2 y / o inmunoglobulinas contra ellos forman la base de los inmunoensayos enzimáticos. (5)

Epidemiología

Hasta agosto de 2021 se han reportado en todo el mundo 210,112, 064 casos acumulados confirmados, 4,403,765 muertes para los cuales, la región de las Américas ha contribuido con 39% de los casos y 47 % de las muertes; así mismo se han confirmado 7030 casos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes incluyendo 138 muertes; con respecto a los trabajadores de la salud se han reportado 1,799,112 casos y 10 302 muertes(6).

En octubre 14 de 2021 hubo 239,007,759 casos y 4,871,841 de muertes por COVID-19 en el mundo(7).

En un estudio demográfico, de 482,413 pacientes externos mexicanos en quienes se realizó una prueba de PCR se observó un 41 %de incidencia de infecciones por SARS COVID-19 con un promedio de edad de 36 años, siendo los adultos jóvenes

de 20 a 40 años los más afectados; además el 13 % de las infecciones se presentaron en pacientes asintomáticos(8).

La prevalencia de mortalidad entre pacientes hospitalizados con COVID-19 es 17.62 %; se ha demostrado un incremento de la mortalidad en las personas de la tercera edad, fumadores y está altamente influenciada por entidades preexistentes como, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, obesidad, cáncer, insuficiencia renal aguda, y con marcadores como el incremento del Dímero D(9).

La evidencia reciente sugiere un papel relevante de la mucosa oral en la transmisión y patogenicidad del SARS CoV-2; la periodontitis es una de las más prevalentes enfermedades inflamatorias crónicas con una incidencia de 50 % de los adultos y 10 % con formas severas siendo la sexta condición más prevalente que afecta a la humanidad. La periodontitis tiene un impacto muy importante en el curso de la infección por COVID-19 y se asocia a complicaciones, mortalidad, admisión en la unidad de cuidados intensivos y la necesidad de ventilación asistida. En un estudio se incluyeron 568 pacientes con periodontitis en los cuales se elevaron de manera muy importante los niveles sanguíneos de leucocitos, Dímero D y proteína C reactiva con un aumento muy importante en la mortalidad(9).

En una revisión sistemática para evidenciar la prevalencia de los signos y síntomas orales en pacientes con COVID-19 se encontró 38% disgeusia, 35 % hipogeusia y ageusia 24%(10) .

En otro estudio de 226 casos confirmados de COVID -19 más de 170 casos desarrollaron manifestaciones orales;28 con ulceración, 15 con dolor muscular durante la masticación y 10 con tumefacción de la cavidad oral(10).

Fisiopatología y anatomía patológica

El SARS CoV-2 tiene muchas similitudes con el SARS COV responsable del brote de SARS de 2003 que comenzó en china y el MERS-COV responsable del brote de 2012 en Arabia Saudita. Tanto el SARS COV como en SARS CoV-2 utilizan el receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 para ingresar a la

célula e infectarla. Aunque el blanco del SARS CoV-2 son las células epiteliales del pulmón también pueden estar infectadas las células del epitelio intestinal con replicación activa y producción de novo del virus infectante(11).

La duración de la protección inmunológica aún no está clara, sin embargo, la reinfección temprana es rara. Los estudios observacionales han demostrado respuestas de anticuerpos y de las células T, sin embargo, la respuesta humoral parece ser proporcional a la severidad por COVID-19, es decir los títulos más altos de anticuerpos son detectados en los casos severos y de postración comparado con títulos indetectables o bajos en paciente con enfermedad moderada o asintomáticos(11).

En sobrevivientes de SARS los títulos de anticuerpos anti- SARS CoV permanecen altos por los primeros dos años después de la infección con solo 55 % de los pacientes con anticuerpos IgG después de 3 años, y sin memoria periférica detectable de células B después de los 6 años. Con respecto a la memoria inmunológica en el SARS CoV-2 se ha demostrado que persiste más de 6 meses. Algunos investigadores demostraron que la reactividad de las células T para el SARS CoV persiste 17 años después de la infección(11). La mecánica pulmonar alterada debido a edema pulmonar progresivo está relacionada con inflamación sostenida, colapso alveolar, atelectasia y fibrosis que dañan profundamente la función pulmonar(11).

El SARS CoV-2 invade las células ciliadas y el epitelio superficial de la cavidad nasal. En contraste con los virus de la influenza que principalmente afectan las células de las vías aéreas, las células alveolares, los macrófagos intersticiales y las células naturales asesinas, el SARS CoV -2 puede infectar un amplio rango de células que incluyen; los cardiocitos, las células endoteliales, testiculares y las células de los conductos biliares. La glicoproteína viral Spike (S) media el ingreso viral fijándose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) un proceso respaldado por una serin proteasa 2 transmembranal. Es de notar el concurso de otros receptores como la neuropilina 1 que actúa como cofactor del ingreso celular y su tropismo(11).

En pacientes que han fallecido por COVID-19 el promedio ponderal del pulmón está típicamente aumentado con congestión y edema, microscópicamente ocurre daño difuso del tracto respiratorio con moco y depósitos de detritus celulares en los bronquios y los alveolos están típicamente llenos de fluido, fibrina y hialuronato. A nivel celular los neumocitos tipo 2 muestran membranas celulares rotas y el parénquima pulmonar está hiperplásico, metaplásico y hay neumocitos necróticos. Predomina la microangiopatía que conduce a diseminación de microtrombos de plaquetas y fibrina en los capilares alveolares. La infiltración leucocitaria es frecuente, incluyendo macrófagos y células T perivasculares en la luz de los alveolos junto con linfocitos y monocitos en el intersticio(11).

Aproximadamente 50 % de las personas con ARDS (Síndrome de Distress Respiratorio Agudo) desarrolla fibrosis pulmonar que es impulsada por factores profibróticos de los que predomina el factor de crecimiento Beta de transformación (TGF- β) cuya secreción promueve la reparación y resolución del daño producido por la infección(11).

La coagulopatía y el daño vascular son procesos clave en la COVID-19 con reportes frecuentes de tromboembolismo venoso y arterial presentándose este fenómeno entre 21 y 69 % de los pacientes con COVID-19.

Esta complicación se presenta en 7% de los pacientes quirúrgicos y en la unidad de cuidados intensivos. Los datos disponibles sugieren una asociación entre trastornos de la coagulación y la severidad de falla pulmonar así como la mortalidad que se presenta frecuentemente con hipercoagulabilidad, altas concentraciones de dímero D de 30 a 40 veces su concentración normal, fibrinógeno incrementado y trombocitopenia(11).

Es probable que el daño endotelial directo inducido por el virus y la inflamación mediada por citoquinas, especies reactivas de oxígeno y reactantes de fase aguda son factores clave, acompañado frecuentemente de daño alveolar y microangiopatía trombótica. Algunas alteraciones relacionadas con la patología de los vasos pequeños inducida por COVID-19 incluyen inflamación linfocítica angiocéntrica, neutrofílica y mononuclear, endotelitis linfocítica, microangiopatía

trombótica, vacuolización citoplásmica y capilaritis. Estos hallazgos se denominan en conjunto coagulopatía pulmonar difusa. La endotelitis puede ser parcialmente responsable para el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) refractario relacionado con el COVID-19, con flujo aéreo intrapulmonar hiperperfundido y pérdida de la vasoconstricción hipóxica con daño alveolar caracterizado por edema, hemorragia y fibrina intraalveolar. Estos desordenes vasculares también se presentan en el cerebro, corazón, riñones, intestino e hígado(11).

La respuesta de citoquinas ocurre directamente por receptores que incluyen TLR 3, TLR 7, TLR8 y TLR9 e indirectamente por el grupo de las proteínas B1. También incluyen mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis pulmonar, la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos, quimoquina 2, proteína 1 alfa inflamatoria del macrófago y la quimoquina 10, interferón tipo 1 y 3 y las interleucinas 1 e interleucinas 6. Es probable el papel del fenómeno hiperinflamatorio en pacientes con COVID-19 y que el síndrome de tormenta de citoquinas difiere en términos de escala de sensibilidad a las características de la respuesta inflamatoria mediado por genes como el antagonista del receptor de la interleucina 1, CXCL 17, CXCL8 y MCP1(11).

Otros mediadores de la tormenta inflamatoria no mediada por las citoquinas son la ferritina (proteína que almacena el hierro en los tejidos) y la proteína C reactiva, el primero un marcador reconocible de linfocitosis hemo fagocítica secundaria. En pacientes con COVID-19 existe un síndrome de activación de los macrófagos (MAS) en el que los niveles de ferritina pueden alcanzar 4420 μ /L siendo un buen marcador de la severidad de la enfermedad y predice la mortalidad intrahospitalaria(11).

La hipertensión, la diabetes tipo 2 y la obesidad son comorbilidades asociadas con riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. La infección de las células beta de los islotes pancreáticos con el SARS CoV- 2, contribuyen a la desregulación glicémica; el sistema de renina angiotensina aldosterona se activa en pacientes con COVID-19 severo y aunque el efecto terapéutico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del

receptor de la angiotensina no es claro, la evidencia actual no recomienda discontinuar la prescripción de estos medicamentos. La angiotensina 2 promueve la hiperinflamación a través de la inducción de la interleucina 6 en las células vasculares del musculo liso y endoteliales. Además, el aumento de las concentraciones de aldosterona, la angiotensina 2 dispara la vasoconstricción y la reabsorción de agua(11).

Los pacientes con COVID-19 frecuentemente tienen neutrofilia moderada y linfopenia de células T, que son mediados por activación de células CD38 , células CD11B, HLA-DR y células supresoras mieloides; así mismo los monocitos circulantes muestran signos de activación como un incremento en la expresión de CDC169. En pacientes con COVID-19 existe una depleción de células mieloides y células dendríticas plasmocitoides, HLADR expresado en los monocitos y una correlación directa en su expresión después de la transferencia de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos. La extensión de la linfopenia de células T-CD8 se correlaciona inversamente con el grado de inflamación y es más profunda en no sobrevivientes que en sobrevivientes. La activación del compartimiento de células B se acompaña de una respuesta robusta de anticuerpos que varía de patrones oligoclonales a altamente muticlonales cuyas clonas en su mayoría producen anticuerpos contra el dominio de fijación del receptor de la proteína Spike (S) del SARS CoV-2. (11).

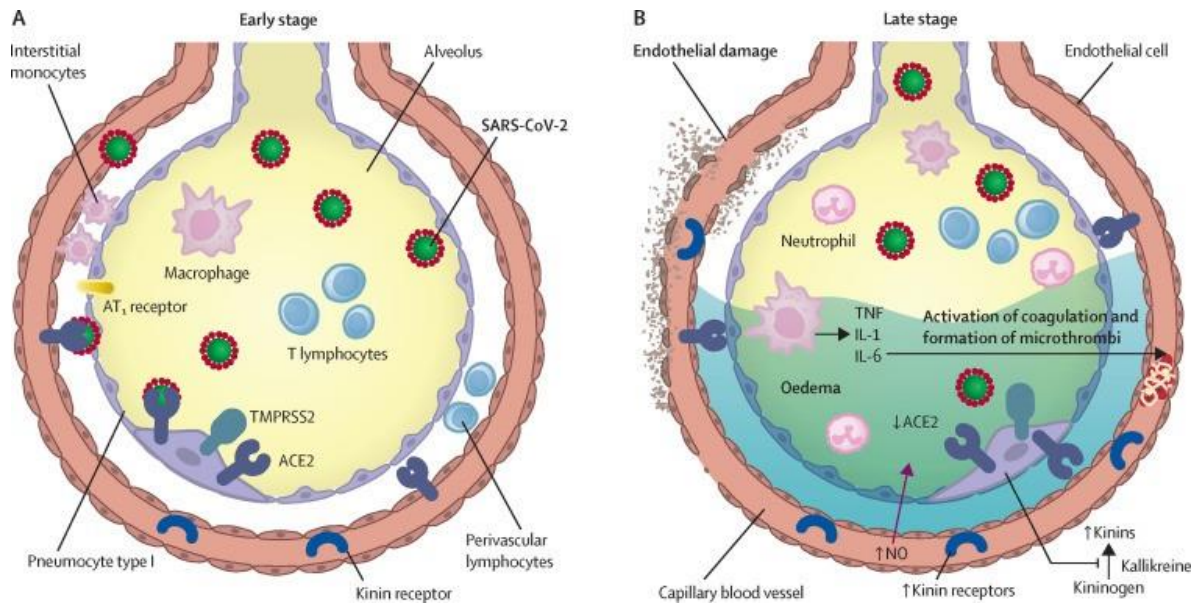


Figura 1 Mecanismos inflamatorios, daño epitelial y endotelial alveolar y coagulopatía en COVID-19. Fue extraída de "The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity" Pubmed(11).

Signos y síntomas

Los signos y síntomas iniciales de COVID-19 son muy diversos. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83%-99%), tos (59%-82%), fatiga (44%-70%), disminución del apetito (40%-84%), disnea (31%-40%) y mialgias (11%-35%). También se ha descrito la presencia de síntomas inespecíficos como dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Se ha observado además pérdida de la sensibilidad olfativa (anosmia) o gustativa (ageusia) que preceden al inicio de los síntomas respiratorios (5).

Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 se confirma mediante manifestaciones clínicas y exámenes auxiliares, exámenes de laboratorio como detección de ácidos nucleicos por RT-PCR, tecnología inmunológica de detección de anticuerpos IgG /

IgM, detección de antígenos virales y técnicas de imágenes de rayos X de tórax; estas pruebas confirman el diagnóstico de la enfermedad ya que los síntomas respiratorios y la fiebre son atípicos e inespecíficos(12).

Pruebas moleculares

También se denominan pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud para confirmar los casos actuales de COVID-19 porque detectan directamente el ARN (ácido ribonucleico), el material genético del virus extraído de las muestras recolectadas(13).

El SARS-CoV-2 obtuvo resultados positivos de RT-PCR en ambas muestras respiratorias y no respiratorias: orina, heces e incluso sangre. Las muestras más comúnmente utilizadas para diagnosticar COVID-19 son la nasofaringe y orofaringe(14).

Este material genético está presente en el cuerpo antes de que se formen los anticuerpos, lo que significa que las pruebas moleculares pueden detectar el virus muy pronto después de que aparezcan los síntomas, disminuyendo el periodo de ventana(12).

A diferencia de las pruebas serológicas, un resultado positivo indica que el paciente tiene el virus o el material genético en ese momento(12).

Pero también es posible que el material genético del virus, aunque esté presente en su muestra no se encuentre en sus vías respiratorias, lo que puede deberse a que alguien no realizó correctamente el muestreo. (13).

El período de incubación del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5-6 días. La mediana de tiempo desde el ingreso del virus hasta el inicio de los síntomas es de aproximadamente 7 días. La duración media de los síntomas es de aproximadamente 13 a 16 días y la duración de la enfermedad grave es un poco más prolongada. La carga viral en nariz y faringe aumenta desde el momento de la infección hasta alrededor del séptimo día y disminuye a partir de ese día, pudiendo

detectarse ARN viral en un tiempo indeterminado después de la desaparición de los síntomas. La RT-PCR puede detectar el ARN viral unos días antes del inicio de los síntomas, aumentando la probabilidad de ser positivo hasta alcanzar un máximo alrededor del séptimo día, y luego disminuye hasta aproximadamente el final de la segunda semana(15).

Por lo tanto, a principios del período de incubación y una vez que los síntomas desaparecen, la carga viral es baja así que es posible que no se detecte mediante PCR porque está por debajo del umbral de detección. Por otro lado, ser positivo no siempre significa estar enfermo. La prueba puede detectar material de ARN viral inactivo, por ejemplo, al final de la enfermedad(16).

Esta es la prueba más sensible de los métodos disponibles. Por ejemplo, el protocolo alemán del Instituto Charité de Virología en pruebas de primera línea, con un límite de detección de 5.2 copias de ARN / reacción (95% CI 3.7- 9.6) tiene una sensibilidad con una tasa de aciertos del 95% y una especificidad es casi del 100% además que no tiene reacción cruzada con otros virus y coronavirus(17).

Como se mencionó anteriormente, la PCR es una tecnología de referencia para diagnosticar COVID-19, pero puede haber falsos negativos y falsos positivos. Un único resultado negativo en una prueba de PCR, especialmente se obtiene tomado de muestras del tracto respiratorio superior, no descarta la posibilidad de infección por SARS-CoV-2. Se recomienda tomar muestras repetidamente e incluso con muestras del tracto respiratorio inferior gravemente enfermas o en progreso(13).

El tiempo promedio para la transición de RT-PCR positiva a negativa es de 24 días después del inicio de los síntomas y permanece positivo incluso 33 días después del inicio de los síntomas en el 10% de los pacientes.(18).

Además, se ha encontrado que 5.3 % de los pacientes siguen siendo positivos más allá de 105 días después de la recuperación y un subgrupo de pacientes tiene cargas virales remarcablemente altas (1000 copias X hisopado) de RNA Viral, pero en la mayoría de sus contactos no se ha demostrado la transmisión de la

enfermedad. Y se ha encontrado que los pacientes con enfermedad moderada a asintomática son más propensos a tener una prueba positiva de PCR persistente. La excreción persistente de RNA no incrementa el riesgo de transmisión(19). Aunque la mayoría de los pacientes son positivos para el SARS CoV-2 después de 10 días del inicio de los síntomas, los hallazgos sugieren que los individuos con enfermedad leve a moderada es improbable que sean infecciosos después de los 10 días de los síntomas(18).

Pruebas Serológicas

Pruebas de Anticuerpos

Las pruebas serológicas no detectan el virus SARS-CoV-2 (que causa el COVID-19), sino que detectan nuestra respuesta inmune al patógeno; la pruebas pruebas rápidas usan una gota de sangre para detectar los anticuerpos producidos cuando el cuerpo responde a esta infección o ya ha respondido en algún momento(12).

Estos anticuerpos son IgM (inmunoglobulina M) e IgG (inmunoglobulina G), que se adhieren al virus para inactivarlo o eliminarlo(20).

Esta prueba rápida detecta IgM e IgG a través del análisis de flujo lateral. Mostraron una sensibilidad total del 88,66% y una especificidad del 90,63% en un estudio, con 397 casos positivos confirmados por PCR y 129 controles negativos. Aunque los antígenos recombinantes utilizados son específicos del SARS-CoV-2, no se puede descartar que produzcan falsos positivos en presencia de anticuerpos contra otros virus respiratorios. Otros laboratorios han desarrollado otras pruebas de detección de anticuerpos, en los que la sensibilidad de detección de IgM oscila entre el 85% a 96% y el 98% a 100% para IgG(21).

La OMS no recomienda el uso de estas pruebas para diagnosticar a los pacientes que necesitan atención, la razón es que el cuerpo tarda al menos de 10 a 11 días en liberar anticuerpos IgM e IgG, aunque pueden permanecer en el cuerpo de dos

a tres meses (posiblemente más) antes de que puedan ser detectados, incluso si el virus ha desaparecido(13).

IgM	IgG	Interpretación
-	-	No infección o infección en fase muy precoz
+	-	Infección aguda
+	+	Infección aguda pero más evolucionada
-	+	Infección pasada

IgM = Inmunoglobulina M. IgG = Inmunoglobulina G.

Tabla 1 Interpretación Clínica de la detección de inmunoglobulinas. Fue extraída de “¿Cómo descarto el diagnóstico de COVID-19 en un paciente que se someterá a cirugía electiva? Recomendaciones de seguridad en cirugías que se realicen durante la pandemia de COVID-19. Medicina Basada en Evidencia”(22)

Pruebas de detección de antígenos

La partícula de coronavirus consta de un núcleo compuesto por genomas de virus de ARN unidos a proteínas del núcleo (N) rodeado por una envoltura que consta de la proteína Spike viral (S), la envoltura (E) y proteínas de membrana (M). Las pruebas para la detección del antígeno (Ag) se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARSCoV2 en una muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína mutante(21).

Las muestras se obtienen del tracto respiratorio, típicamente de secreciones nasofaríngeas u orofaríngeas, usando un hisopo de algodón o esputo, y se requiere el tiempo correcto en el momento apropiado, como en una prueba de PCR. Según estudios, la carga viral en el esputo y la nasofaringe es más alta que en la orofaringe y se encontró que era más alta durante el período de infección aguda (los primeros 7 días después de la aparición de los síntomas)(21).

Hay pocas publicaciones y actualmente resultados de baja sensibilidad para los actualmente no aprobados. En un estudio realizado en Bélgica se desarrollo una prueba rápida para detectar Ag con una sensibilidad del 60%. El kit se validó

comparando los resultados obtenidos por RTPCR de 231, muestras nasofaríngeas en dos hospitales belgas (Laboratorio del Hospital Universitario de Bruselas y Laboratorio del Hospital Universitario de Lieja)(23).

La detección del antígeno viral significa que el virus se está replicando activamente, por lo que un resultado positivo de la prueba indicará una infección actual con SARSCoV2. Sin embargo, aunque ha habido laboratorios cuyas pruebas no muestran reactividad cruzada con otros coronavirus humanos y otros virus en sus pruebas, por lo que esto no se puede generalizar, la sensibilidad de estas pruebas puede variar entre 34% a 80%(24).

Resultados			Significado clínico
PCR	IgM	IgG	
-	-	-	Negativo
+	-	-	Fase precoz de la infección
+	+	-	Fase aguda
+	+	+	Fase aguda (más evolucionada que anterior)
+	-	+	Fase final de la infección
-	+	-	Estadio temprano con falso negativo. PCR de confirmación
-	-	+	Infección pasada
-	+	+	Enfermedad en evolución. PCR de confirmación

PCR = Reacción de Polimerasa en Cadena para Covid. IgM = Inmunoglobulina M. IgG = Inmunoglobulina G.

Tabla 2 Significado Clínico y correlación de las pruebas diagnósticas de laboratorio. Fue extraída de “¿Cómo descarto el diagnóstico de COVID-19 en un paciente que se someterá a cirugía electiva? Recomendaciones de seguridad en cirugías que se realicen durante la pandemia de COVID-19. Medicina Basada en Evidencia”(22)

Crterios y diagnóstico Clínico

La guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México de acuerdo al consejo interinstitucional clasifica a los pacientes por gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo en leve, moderada y grave(25).

En la clasificación leve se habla de los pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral Vigente. La mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del 40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos, anosmia y, o ageusia que precede a la aparición de los síntomas respiratorios. Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse en forma de mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos con datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio. Por otra parte, las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre. Los síntomas como la disnea, la fiebre, los síntomas gastrointestinales o la fatiga debidos a las adaptaciones fisiológicas de las mujeres embarazadas, los acontecimientos adversos del embarazo u otras enfermedades como el paludismo, pueden coincidir con los síntomas de COVID- 19(25).

Cuando la enfermedad es moderada se presentan signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) , incluida una saturación de oxígeno (SpO₂) del 90% o superior al aire ambiente(25).

Si la enfermedad es grave, puede haber neumonía grave con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno de los siguientes: Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave, saturación de oxígeno (SpO₂)inferior al 90% con aire ambiente. Aunque el diagnóstico puede ser clínico, las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) pueden ayudar al diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares. Cuando la enfermedad es crítica se presenta

Síndrome de Dificultad respiratoria aguda (SDRA); En la fase inicial de SDRA se presentan en el plazo de 1 semana neumonía o síntomas respiratorios que empeoran; las imágenes torácicas (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) presentan opacidades bilaterales no explicadas totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar, pulmonar, o nódulos; se pueden presentar infiltrados pulmonares con insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca y sobrecarga hidrostática o edema. Conforme se deteriora la oxigenación se presenta el Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) leve, que se caracteriza por presentar 200 a 300 mmHg de presión parcial de oxígeno (PaO_2/FiO_2) con datos ventilatorios de presión positiva al final de la espiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de 5 centímetros de agua (cmH₂O) o más. En el SIRA moderado se presentan datos de 100 a 200 mmHg de PaO_2/FiO_2 (con PEEP de 5 cmH₂O o más). SIRA grave: < 100 mmHg de PaO_2/FiO_2 (con PEEP de 5 cmH₂O o más)(25).

En la enfermedad crítica se presenta septicemia con disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección presunta o probada. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, respiración difícil o rápida, baja saturación de oxígeno, reducción de la diuresis, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, moteado de la piel, pruebas de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato elevado e hiperbilirrubinemia; lo anterior puede conducir a choque séptico con hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico de más de 2 mmol/litro(25).

Tratamiento

La guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México de acuerdo al consejo interinstitucional representa la perspectiva de representantes de todas las instituciones públicas del sector salud y establece pautas terapéuticas de los medicamentos que pueden usarse para tratar COVID-19. En general de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, si es leve y sin datos de neumonía o con saturación

de oxígeno mayor de 94% debe abordarse con tratamiento sintomático ambulatorio, oximetría y vigilancia hasta por lo menos el día 11 desde el inicio de los síntomas(25).

Si es moderado y hay neumonía con una saturación de oxígeno de alrededor del 90 % y si no cumple con criterios de hospitalización se establece el tratamiento sintomático ambulatorio; si cumple con criterios de hospitalización el tratamiento hospitalario se realiza con oxígeno, corticoesteroides, terapia antitrombótica de acuerdo con la escala de riesgo para trombosis, remdesivir y tocilizumab. Si la enfermedad es grave con neumonía, frecuencia respiratoria mayor de 30 , dificultad respiratoria y una saturación de oxígeno menos del 90% el tratamiento debe ser a base de terapia con oxígeno, dexametasona u otros corticoesteroides a dosis equivalentes, profilaxis antitrombótica y tocilizumab(25).

Farmacoterapia

Heparina

La heparina es un glucosaminoglucano que cataliza la inhibición de varias proteasas de la coagulación mediante la unión como cofactor de la antitrombina III que se sintetiza en el hígado e inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y común entre ellos trombina, los factores Xa, IXa pero con poca actividad contra el factor VIIa. No se absorbe por la mucosa gastrointestinal, de ahí que se administre por vía intravenosa continua o por inyección subcutánea. La intravenosa actúa inmediatamente y la subcutánea tiene un inicio de acción de una a dos horas; la semivida de la actividad anticoagulante es de 1, 2.5 y 5 hrs. Con dosis de 100, 400 u 800 U/kg de heparina(25).

En la enfermedad por COVID-19 se utiliza para trombopprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados y en los ambulatorios que la ameriten. Entre los efectos adversos se encuentran aumento en el riesgo de sangrado, trastornos sanguíneos (52%), trastornos hepatobiliares (36%) y gastrointestinales (21%), hemorragia, anemia hemorrágica, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, reacción alérgica,

reacción anafiláctica/anafilactoide, incluyendo choque, cefalea, hematoma espinal, aumento de las enzimas hepáticas como gamma-GT y deshidrogenasa láctica (LDH) así como las enzimas pancreáticas lipasas, daño hepático hepatocelular, daño hepático colestásico, erupción cutánea, urticaria, prurito, eritema, dermatitis bullosa, alopecia, vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el lugar de inyección, alopecia, osteoporosis y priapismo. La dosis en pacientes con trombosis confirmada es para anticoagulación de 1 mg/kg cada 12 horas o Heparina no fraccionada 5000 unidades internacionales vía subcutánea cada 8 a 12 horas(25).

Dexametasona u otros corticoides con dosis equivalentes

Los glucocorticoides interactúan con receptores en el citoplasma cuya unión los activa y provoca traslocación hacia el núcleo de la familia de las proteínas de choque por calor (HSP90, HSP70 e inmunofilina) que interactúan con secuencias específicas de DNA induciendo la transcripción génica(26).

Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener sodio, las acciones sobre metabolismo de los hidratos de carbono, como la deposición de glucógeno en el hígado, gluconeogénesis y efectos antiinflamatorios. Además de sus acciones en el sistema cardiovascular en el musculo estriado, en sistema nervioso central y en los elementos formes de la sangre los corticoides tienen acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias(26).

La farmacocinética de la dexametasona esta influenciada por el nivel máximo en plasma que ocurre entre 1.6 y 2 hrs. después de dosis de 0.5 a 3 mg independientemente del tipo de administración. El efecto supresor del cortisol endógeno después de 24 hrs. es aproximadamente 24 % para 0.5 mg , 62 % para 1.5 mg y 90 % para 3 mg. (26).

Los criterios de elegibilidad de los pacientes son, enfermedad moderada a grave pero no debe administrarse en pacientes que no requieren oxígeno suplementario.

Para el tratamiento de COVID-19 se administra Dexametasona 6 miligramos cada 24 horas por hasta 10 días o hasta el alta hospitalaria o lo que ocurra primero(25).

Los efectos adversos son, trastornos gastrointestinales (33%), sanguíneos (30%), hepatobiliares (18%), disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea, reacción alérgica generalizada, linfopenia, eosinopenia, hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical, síndrome de Cushing, amenorrea, polifagia, hipopotasemia, pancreatitis aguda, cataratas, úlcera gástrica, retraso en la cicatrización de heridas, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia, sudoración, osteoporosis, atrofia muscular, miastenia, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, edema e hipertensión(25).

Remdesivir

Es un inhibidor de la replicación viral de virus de ácido ribonucleico (ARN).

Produce una reducción de 28% en la mortalidad al día 28 en pacientes con bajos requerimientos de oxígeno, no estadísticamente significativo. Sólo se debe de aplicar en una unidad de atención hospitalaria, no se ha demostrado contundentemente que disminuya la mortalidad, ni la necesidad de ventilación mecánica.

Para el tratamiento de COVID-19 se administran 200 mg al día , 100 mg cada 24 hrs. subsecuentemente por 5 días. Los efectos adversos son cefalea, náusea, transaminasas elevadas y erupción cutánea(25).

Oxígeno

El criterio para su elegibilidad es hipoxia en reposo o deambulación con SpO2 < 94%.

Los efectos adversos son la hipoventilación inducida por el oxígeno, particularmente en los pacientes con EPOC grave y fibrosis pulmonar. Por esto, se debe de usar la menor concentración/flujo de oxígeno que permita mantener la presión parcial de oxígeno (25).

COVID-19 Persistente

El CDC menciona que las afecciones posteriores al COVID-19, son una amplia gama de problemas de salud nuevos, recurrentes o en curso que las personas

pueden experimentar cuatro semanas o más después de haberse infectado por primera vez por el virus que causa el COVID-19. Incluso las personas que no tuvieron síntomas de COVID-19 en los días o semanas posteriores a haberse infectado pueden experimentar afecciones posteriores al COVID-19. Estas afecciones pueden presentarse como diferentes tipos y combinaciones de problemas de salud por diferentes periodos(27). Por otra parte, la OMS establece que el COVID-19 puede dar lugar a una enfermedad prolongada y síntomas persistentes, incluso en los adultos jóvenes y personas con pocas o sin condiciones médicas crónicas subyacentes y que no fueron hospitalizados(28).

En los pacientes que sobreviven a un episodio agudo de COVID19, a menudo se observa la persistencia de los síntomas clínicos después del momento en que generalmente se considera que ha terminado la fase aguda de la enfermedad. Aún no existe consenso sobre el nombre de esta enfermedad ni sus criterios diagnósticos. Se han propuesto los términos COVID persistente o de larga duración y COVID crónico, entendiéndose por ello aquellos pacientes que mantienen síntomas o signos de la enfermedad 3 semanas o 3 meses después del inicio agudo de este padecimiento. Uno de los términos más extendidos es el de "Long COVID-19" o COVID persistente, acuñado colectivamente por los propios pacientes a través de las redes sociales, como contracción de una enfermedad a largo plazo de carácter cíclico, progresivo y multifásico. (29)

Actualmente, la OMS recomienda referirse a este cuadro como "Condición post-COVID-19 " aunque este término no implica causalidad ni duración. Con objeto de unificar criterios el National Institut for Health and Care Excellence (NICE) ha propuesto las siguientes definiciones para denominar a las diferentes fases sintomáticas de la infección por SARS-CoV-2. El COVID-19 agudo generalmente dura hasta 4 semanas desde la aparición de los síntomas. Cuando los síntomas persisten más de 4 semanas o si aparecen complicaciones tardías o a largo plazo, se habla de COVID-19 post-agudo. Este último término engloba a los pacientes con COVID-19 persistente (Long COVID) (CP / LC) y con secuelas post-COVID-19. El CP / LC se aplica a síntomas mantenidos más allá de 4 e incluso 12

semanas tras la infección aguda, o que aparecen posteriormente en el caso de sujetos con infección asintomática, pero sin la existencia de un daño orgánico irreversible. En el caso de las secuelas post-COVID-19, los pacientes suelen presentar antecedentes de COVID-19 agudo grave y manifiestan síntomas derivados del daño estructural secundario a las complicaciones sufridas en la fase aguda. Es importante realizar esta distinción, ya que estos dos subtipos de COVID-19 post-agudo afectan a diferentes perfiles de pacientes. Mientras que las secuelas predominan en varones de mayor edad, en torno a los 70 años, con comorbilidades asociadas, el CP / LC suele presentarse en mujeres de mediana edad, en torno a los 40 años, sin problemas de salud importantes. Se han descrito 3 fenotipos clínicos dentro del CP / LC: permanente (sin cambios durante el seguimiento), recidivante / remitente (curso fluctuante y episódico, con intervalos de exacerbación y remisión de los síntomas) y con mejoría lentamente progresiva(30).

Epidemiología

En un estudio se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad por coronavirus, a los cuales se les dio seguimiento de 30 y 60 días después del alivio de los síntomas; determinado por los criterios de la OMS, se evaluó la existencia de los síntomas posteriores a la enfermedad durante la consulta; entre los hallazgos importantes es que 74% de los pacientes que resolvieron la enfermedad tuvieron síntomas un mes después de haberlos dado de alta y solo 10% manifestó síntomas después de 60 días y son principalmente los pacientes con uso de oxígeno prolongado y manejo con rehabilitación pulmonar. Entre los síntomas persistentes llama la atención que solo 8 (16%) fueron asintomáticos y más de 42% por lo menos tenía un síntoma, entre los que destacaron fatiga, cansancio, opresión torácica, tos, cefalea(31).

Fisiopatología

El hecho de que algunos pacientes con COVID-19 experimenten síntomas después de la recuperación de una infección aguda no es inesperado. Otras infecciones, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, Giardia lamblia, Coxiella burnetii, Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme) y el virus del río Ross, así como otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV (causantes del Síndrome Respiratorio Agudo Grave [SARS] y del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio [MERS], respectivamente), también se asocian a un mayor riesgo de secuelas post-infecciosas. Estas secuelas incluyen síntomas de larga duración (meses, incluso años), en ausencia de infección activa, como fatiga incapacitante, dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas y alteración del estado de ánimo. Estos síndromes post-infección aguda muestran un claro paralelismo clínico y fisiopatológico con el síndrome del COVID-19 persistente, especialmente con SARS y MERS debido a las similitudes filogenéticas existentes, entre los coronavirus patógenos responsables. La superposición de la identidad de secuencia genómica de SARS-CoV-2 es del 79% con SARS-CoV-1 y 50% con MERS-CoV, lo que puede explicar dichas similitudes clínico patológicas(30).

Los mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología del CP/LP no están aún claros, habiéndose propuesto diversos factores. Un elemento clave puede ser la presencia de un estado de hiper-inflamación crónica. El virus, a nivel pulmonar, activa la inmunidad innata, lo que da lugar a una cascada inflamatoria de liberación de citoquinas, incluyendo la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas elevaciones sistémicas de citoquinas se han implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar, y de lesiones a nivel cardíaco y neurológico secundarias al daño endotelial producido por la activación de fibroblastos con depósito de colágeno y fibronectina. Además, se ha observado daño en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) con aumento de la permeabilidad para sustancias neurotóxicas. Asimismo, niveles elevados de IL-6 pueden interrumpir la homeostasis metabólica muscular y exacerbar la pérdida muscular, por lo que algunos autores postulan que el músculo esquelético puede verse afectado por la infección directa por el SARS-CoV-2 de los miocitos, células con una elevada

expresión del receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), como indirectamente a través de la liberación sistémica de citoquinas y la posterior alteración homeostática muscular, que darían lugar a la fatiga y debilidad muscular. Algunos estudios intentan detectar la presencia de células T y linfocitos NK en estos pacientes y parece que el COVID persistente se caracteriza por alteraciones a nivel de las células TCD4+ y TCD8+ diferenciando dos perfiles de relevancia clínica, uno más inflamatorio (descenso de TCD4+ y aumento de TCD8+) y otro más inmune (aumento de TCD4+ y TCD8+). Otro de los mecanismos propuestos sería el autoinmune, mediante la existencia de autoanticuerpos que actuarían contra proteínas moduladoras que alterarían la función inmune. También puede estar implicado el estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección por SARS-CoV-2 (estado trombo inflamatorio), responsable de las tasas desproporcionadamente elevadas (20-30%) de complicaciones trombóticas observadas en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, se ha planteado la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 puede afectar al sistema nervioso autónomo, dando lugar a una disfunción autonómica mediada por el propio virus. Esta disautonomía se manifiesta por diversos síndromes de intolerancia ortostática que incluyen la hipotensión ortostática, el síncope vasovagal y el síndrome de taquicardia ortostática postural (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS). Otra de las hipótesis etiopatogénicas puede ser la persistencia del virus en el organismo debida a una respuesta de anticuerpos débil o ausente, las recaídas o reinfecciones y otros factores relacionados con el COVID-19 como la inmovilización, las alteraciones nutricionales, trastornos mentales como el estrés postraumático o las alteraciones a nivel de la microbiota intestinal(30).

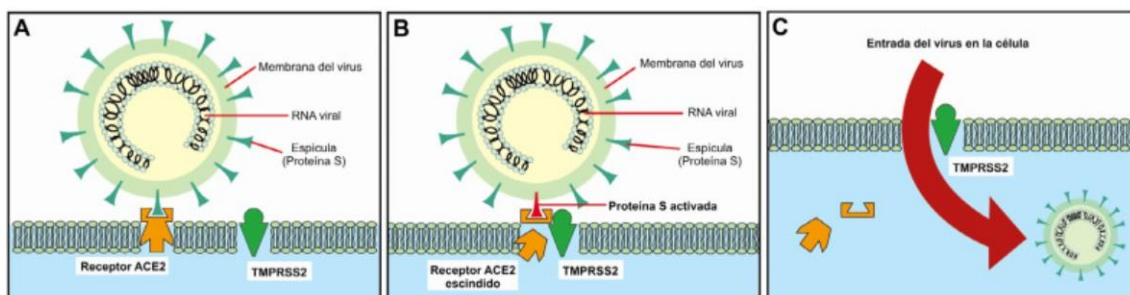


Figura 2 A) La proteína S de la espícula del coronavirus se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de la célula diana. B) La proteasa transmembrana de serina de tipo II (TMPRSS2) se une al receptor ACE2 y lo escinde. En el proceso, se activa la proteína S de la espícula. C) La parte de la ACE2 escindida y no unida a la proteína S y la proteína S activada facilitan la entrada viral. Imagen extraída de "Criterios de seguimiento de los pacientes con afectación respiratoria grave por SARS-CoV-2"(32)

Sintomatología

Hay una amplia gama de hallazgos y síntomas clínicos nuevos o persistentes que pueden ocurrir en personas con diversos grados de enfermedad después de una infección aguda por SARS-CoV-2, incluidos pacientes que han tenido COVID -19 leve o asintomático. Estos pueden interferir con complicaciones multiorgánicas, con los efectos del tratamiento y/o la hospitalización. Esta categoría es heterogénea y es probable que cambie en el futuro, ya que puede incluir pacientes que presentan síntomas que son clínicamente importantes pero que no se comprenden bien (p. Ej., dificultad para pensar o concentrarse, dificultad para tolerar el agotamiento después del ejercicio) que pueden ser persistentes o intermitentes. (33).

La presentación clínica de los pacientes con COVID-19 persistente es muy heterogénea, habiéndose descrito más de 200 síntomas asociados que afectan a diferentes órganos y sistemas. Los síntomas más comunes a largo plazo son la fatiga (52%), los síntomas cardiorrespiratorios (30-42%) y los síntomas neurológicos (40%)(30).

Los efectos multiorgánicos del COVID-19 han sido documentados en la mayoría de los sistemas corporales, incluyendo, cardiovascular, pulmonar, renal, dermatológico, neurológico y psiquiátrico; también puede ocurrir un síndrome inflamatorio multisistémico y condiciones autoinmunes. En conjunto provocan los síntomas descritos debido a complicaciones no resultas de la enfermedad. Un amplio rango de efectos a la salud puede persistir después de que el paciente ha pasado la enfermedad aguda, como son; por ejemplo; fibrosis pulmonar, miocarditis y trastornos de la coagulación(34).

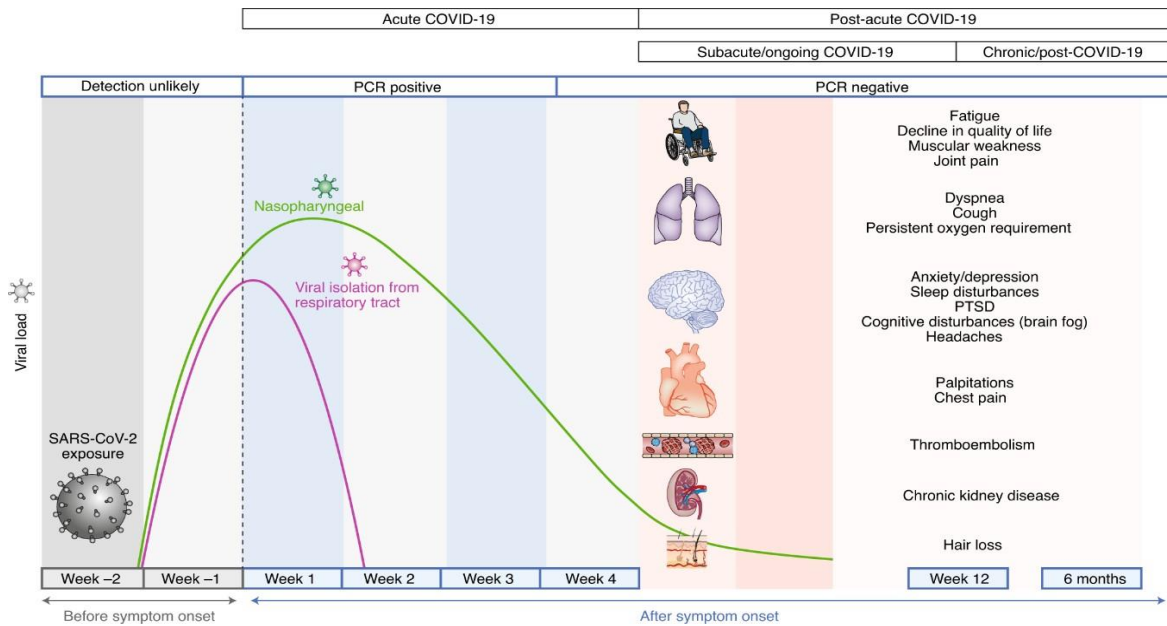


Figura 3 Cronología del COVID persistente. Imagen extraída de “Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine”(34)

Tratamiento

Para el cuidado post-hospitalario de los sobrevivientes de COVID-19 se ha sugerido la evaluación de la oximetría del pulso como una herramienta útil para el monitoreo de los pacientes con síntomas persistentes aunque se carece de evidencia que lo apoye. Para el grupo de enfermedad severa y media a moderada se recomienda la evaluación con rayos X del tórax en todos los pacientes a las 12 semanas y considerar las pruebas de función pulmonar, pruebas de marcha a los 6 min, pruebas de esputo y ecocardiograma de acuerdo al juicio clínico. Así como una evaluación temprana de las secuelas, tromboembólicas, psiquiátricas y respiratorias(34).

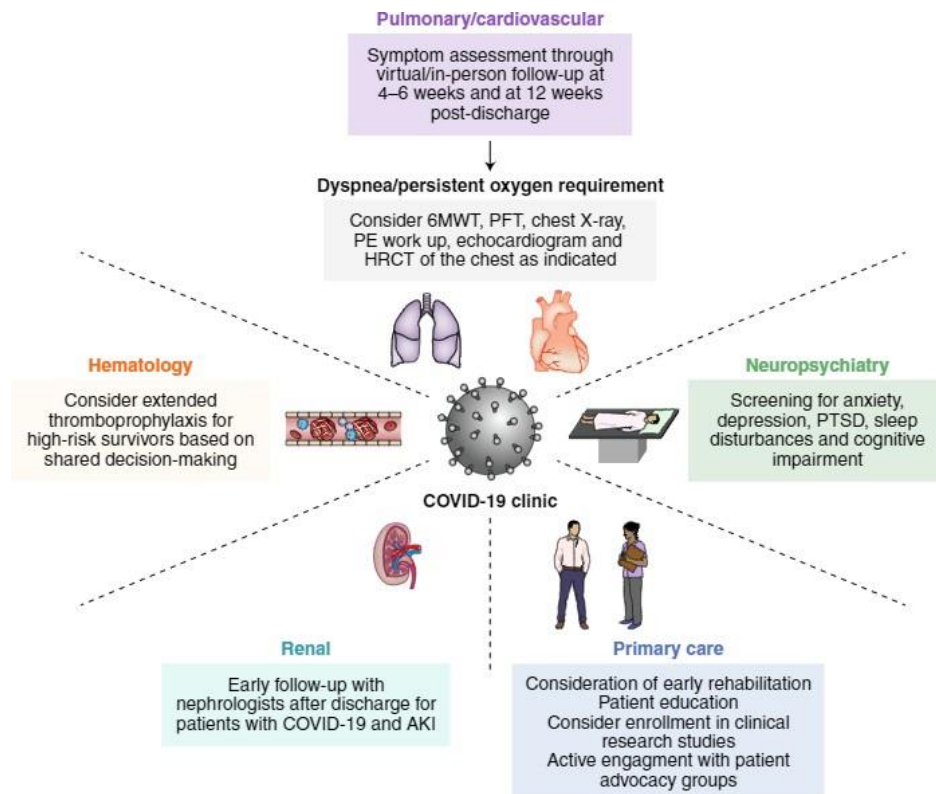


Figura 4 Manejo interdisciplinario de COVID-19 Imagen extraída de “Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine”(34)

El tratamiento con corticoesteroides puede ser beneficioso en un subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar y su uso no está asociado con daño en la difusión o normalidades radiográficas después de 6 meses de seguimiento(34).

Se encuentran en estudio terapias anti fibróticas para prevenir la fibrosis pulmonar con fármacos como el nintedanib cuyo mecanismo de acción se centra en la inhibición de la interleucina 1 y 6 a través del bloqueo de la integrina $\alpha\beta6$.(35)

La frecuencia de tromboembolismo venoso post-agudo en pacientes con COVID-19 es alrededor del 5%, que puede presentarse 30 días después del alta incluyen trombosis pulmonar intracardiaca, fistula arteriovenosa y evento isquémico cerebral. Aunque no se encuentra evidencia conclusiva, se ha recomendado el manejo prolongado del tromboprolifaxis primaria entre 6 semanas

y 45 días y en aquellos pacientes manejados en la consulta externa, recomendándose la anticoagulación oral con fármacos como betrixabán o rivaroxabán que son inhibidores directos y selectivos del factor de coagulación Xa sin efecto sobre el factor IIa y no tienen interacción con las plaquetas(34).

Consideración especial, se requiere para los pacientes que antes de la infección con COVID-19 ya hayan estado bajo terapia con Warfarina, que es un antagonista de la vitamina K al inhibir la producción de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) ya que se requiere monitorización constante(34).

El papel de agentes antiagregantes plaquetarios como la aspirina o AINES en conjuntos con agentes anticoagulantes para trombopprofilaxis en COVID-19 no se ha establecido(34).

En los pacientes con complicaciones cardiovasculares se debe realizar la evaluación a través de imágenes, electrocardiograma, ecocardiograma de las 4 a las 12 semanas; para atletas competitivos se recomienda la abstinencia aeróbica por tres a seis hasta que se resuelva la inflamación miocárdica. No obstante, la preocupación teórica inicial de los niveles aumentados de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y el riesgo de COVID 19 con inhibidores del sistema de renina, angiotensina, aldosterona (RAAS) como el enalapril, lisinopril o captopril que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 como el losartán, actualmente se consideran seguros y deben ser continuados en aquellos con enfermedad cardiovascular estable. Además, si se suspenden de manera abrupta esto puede ser potencialmente dañino. Los pacientes con el síndrome de taquicardia ortostática postural y taquicardia sinusal pueden beneficiarse de un betabloqueador para el manejo de la frecuencia cardíaca y para reducir la actividad adrenérgica. Se recomienda el uso de agentes antiarrítmicos como amiodarona en pacientes con cambios fibróticos pulmonares después del COVID 19(34).

Los sobrevivientes de COVID 19, han reportado un síndrome post-viral de malestar crónico, mialgia difusa, síntomas depresivos y sueño no reparador, migraña, cefalea, aguesia, daño cognoscitivo con pérdida de la concentración,

memoria y lenguaje receptivo, que se presenta un mes después en 56 % de los casos, acompañado de sintomatología obsesivo compulsivo. Se han sugerido las siguientes drogas como seguras en el tratamiento de estos síndromes; benzodiazepinas como oxazepam y loracepam, antidepresivos como citalopram y escitalopram, antipsicóticos como la olanzapina y estabilizadores del estado anémico como el ácido valproico. También se ha recomendado la melatonina para los disturbios de la conciencia y el sueño(36).

Para el manejo del síndrome multisistémico inflamatorio se han recomendado terapia inmunomoduladora con inmunoglobulina intravenosa, glucocorticoides y bajas dosis de aspirina, en conjunto con anticoagulantes ya mencionados y enoxaparina(34).

En pacientes inmunocomprometidos se ha utilizado el remdesivir que tiene un inicio rápido de acción y puede suprimir el SARS CoV-2 aunque no se ha logrado erradicarlo(36).

COVID-19 persistente y la práctica odontológica

Consideraciones Farmacológicas

Se puede decir que hay dos grandes participantes en las interacciones farmacológicas: el fármaco y el paciente. En primer lugar, hay algunos elementos clave en la evaluación de posibles interacciones farmacológicas, como las características farmacocinéticas y las características de toxicidad, que nos ayudan a comprender y predecir los posibles riesgos que afectan a los pacientes. Las consecuencias de estas interacciones suelen ser una disminución o aumento de sus efectos farmacológicos, es decir, una pérdida de eficacia o un aumento del riesgo de reacciones adversas, que, en casos extremos, por fallo, puede resultar fatal y tóxico para el paciente. En todos los casos resulta beneficioso integrar este conocimiento en la práctica clínica habitual.

Las interacciones farmacológicas se producen por dos mecanismos diferentes, farmacodinámica y farmacocinética. El primero se basa en el efecto de uno o más fármacos sobre los receptores u órganos sobre los que actúan otro u otros fármacos. Esto último se debe a la influencia de un fármaco en la farmacocinética de otro fármaco en el organismo, cambiando la absorción, distribución, metabolismo o excreción. A veces, los mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos pueden ser los mismos.

La farmacodinámica es relativamente predecible porque está relacionada con la eficacia y los efectos adversos del fármaco y, por lo general, la comparten los componentes del mismo grupo de tratamiento, lo que puede denominarse sobredosis de fármaco. En farmacocinética, el proceso más importante es el metabolismo. Los inductores o inhibidores enzimáticos potentes serán los responsables de la aparición de interacciones y son "fármacos precipitantes". Los sustratos que tienen una ventana terapéutica estrecha y / o son altamente sensibles metabólicamente son "fármacos objeto" que interactúan. En estos casos, el seguimiento del tratamiento puede ser una solución para garantizar que estamos dentro de los límites del tratamiento y la seguridad.

Anestésicos

En promedio un dentista administrará alrededor de 1500 cartuchos de anestesia local por año. La mayoría de los anestésicos más frecuentes administrados caen en la categoría de las amidas, como: lidocaína, mepivacaína, bupivacaína o prilocaína. Los anestésicos locales actúan de la misma manera fijándose a los canales de sodio inhibiendo la entrada de sodio en la célula previniendo la despolarización de la célula y la transmisión subsecuente del potencial de acción de propagación previo(37).

El inicio de la anestesia local depende de dos factores: La solubilidad en los lípidos y la constante de disociación (pKa) y mientras más alta es, menos moléculas están disponibles en su forma liposoluble, lo que retarda el inicio de acción, siendo por ejemplo la bupivacaína el anestésico más liposoluble. Los anestésicos locales

amídicos son biotransformados en el hígado por el sistema de enzimas microsomales y posteriormente excretados por el riñón, sabiendo que la duración de la acción es determinada por su fijación a las proteínas y su redistribución; a los cartuchos anestésicos se les añade epinefrina o levonorepinefrina como vasoconstrictores por lo que la droga será más lentamente absorbida a la circulación sanguínea. La mejor forma de evitar la toxicidad sistémica del anestésico es tener en cuenta el peso del paciente y la máxima dosis por kilogramo para evitar eventos neurológicos y cardiacos como taquiarritmias, bradiarritmias y la inhibición de la función cardiaca o paro cardiaco(37).

En los pacientes con COVID-19 con síntomas persistentes los fármacos betabloqueadores se utilizan para el manejo de la frecuencia cardiaca y para reducir la actividad adrenérgica, por lo que el uso concomitante de los anestésicos y los vasoconstrictores en estos pacientes debe ser considerado por las interacciones que pueden tener y de igual forma evaluar la función cardiovascular, ya que los betabloqueadores como el metoprolol, propanolol, labetalol, bisoprolol, y atenolol pueden producir agonismo con los receptores alfa adrenérgicos sin oposición con la correspondiente hipertensión cuando la epinefrina está presente(38).

El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos por más de 5 días puede disminuir la eficacia antihipertensiva de la mayoría de las drogas utilizadas para la hipertensión y esto incluye cualquier betabloqueador. En el caso de las drogas antiarrítmicas como la amiodarona en años recientes ha estado implicada en interacciones adversas con el anestésico lidocaína. La amiodarona inhibe el metabolismo de la lidocaína lo cual incrementa los niveles séricos de la misma por lo que se tiene que ser cuidadoso en reducir las dosis de cualquier anestésico local tipo amida a la mitad de aquella normalmente permitida para tratar pacientes medicados con amiodarona. La articaína podría parecer una alternativa más segura debido a la rápida hidrólisis de su cadena lateral de éster(39).

La amiodarona es un antiarrítmico de clase 3 y prolonga el intervalo QT del electrocardiograma pudiendo producir taquicardia ventricular letal, lo que es

aumentado por los antibióticos macrólidos como la eritromicina, claritromicina o azitromicina(39).

Una complicación del síndrome post-COVID es la frecuencia aumentada de trastornos psiquiátricos como la depresión. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, imipramina, trimipramina, nortriptilina, protriptilina pueden incrementar la circulación sistémica de catecolaminas y pueden conducir a hipertensión sistémica cuando la epinefrina suplementaria está presente en el anestésico, por lo que se tendrá especial cuidado con la aparición de crisis hipertensivas. Algunos de ellos como el citalopram, la fluoxetina, la paroxetina y sertralina, son inhibidores de varios sistemas enzimáticos del citocromo P450. Los efectos adversos incluyen agitación, cefalea, insomnio, náusea, diarrea y disfunción sexual. Estos medicamentos pueden producir acción prolongada de la norepinefrina y de la epinefrina presente en los anestésicos locales, exagerando los efectos cardiovasculares(40).

AINEs

El tratamiento del dolor y la inflamación en odontología tiene varias características únicas. El dolor no solo indica una lesión tisular, sino que también actúa como un impedimento para la mayoría de los procedimientos dentales, retrasa la reanudación de las actividades normales después de procedimientos quirúrgicos, y disminuye la probabilidad de que los pacientes busquen procedimientos dentales en el futuro. Mientras que el dolor durante la consulta está generalmente controlado por anestesia local, el control del dolor posoperatorio es tratado con fármacos como AINEs(41).

No obstante, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son la piedra fundamental de la terapia para el manejo del dolor dental. La toxicidad asociada con la administración crónica de los AINEs como es el caso del Síndrome Post- COVID está bien documentada y los resultados reportan más de 100 mil hospitalizaciones por año, sugiriendo que el riesgo beneficio debe ser

cuidadosamente ponderado para cada interacción terapéutica. Desde el punto de vista farmacodinámico esto es generado por la inhibición de la ciclooxigenasa y la inhibición consecuente de la síntesis de prostaglandinas; en este sentido sus inhibidores selectivos, COX2 parece ser que evita los efectos tóxicos renales y gastrointestinales(41).

Los AINEs ocupan el segundo lugar de medicamentos prescritos con mayor frecuencia por los odontólogos, pero dicha prescripción varía entre los mismos; esto demuestra que la incidencia de uso de estos medicamentos es muy alta en todo el mundo; los resultados evidencian que el ibuprofeno fue el medicamento con más frecuencia de prescripción, seguido de naproxeno, acetaminofén, nimesulida, etodolac y ketoprofeno; otros AINEs también fueron prescritos en una tasa más baja(42).

Cada vez es más frecuente realizar tratamientos odontológicos en el paciente que está bajo terapia anticoagulante, como en los pacientes con síndrome post-COVID en quienes se utilizan para la tromboprolifaxis; visto el riesgo significativo de episodios hemorrágicos son necesarias pruebas periódicas de coagulación y específicamente en algunos como la warfarina y el acenocumarol el índice normalizado internacional (INR), así como los inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán y el betrixabán(34).

Para estos pacientes que utilizan anticoagulantes orales, la combinación con AINES puede producir potencialmente una hemorragia excesiva, ya que los AINES producen una predisposición a hemorragia gástrica debido a sus efectos sobre la mucosa y por su efecto en la inhibición de la función plaquetaria; además el efecto del anticoagulante es potenciado por los AINEs, por lo cual, altas dosis de aspirina y otros AINEs se deben evitar(43).

En el contexto de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el síndrome post-COVID como fibrilación auricular la administración concomitante de

AINEs con los antagonistas de la vitamina K posee un elevado riesgo de tromboembolismo y hemorragia(43).

Algunos otros estudios indican que no hay riesgo significativo de aumento de sangrado para el rivaroxabán cuando se compara con la enoxaparina y se coadministra con AINEs aunque debido a su uso infrecuente la influencia con los inhibidores de la función plaquetaria es limitada(44).

En contraste con esto último la FDA ha aprobado una nueva formulación de 2.5 mg del inhibidor directo del factor Xa rivaroxabán para uso en combinación con bajas dosis de aspirina para reducir eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica o enfermedad arterial periférica(44).

Es de especial importancia el enfatizar que el uso de AINEs o aspirina se asocian con aproximadamente 30% de incremento en hemorragia mayor en pacientes que reciben warfarina(45).

En el caso del acetaminofén la relevancia clínica de la interacción con warfarina es de alto riesgo, debido a que la gravedad del efecto aumenta el riesgo de sangrado (43).

En este contexto es muy importante el abordaje de varios especialistas como el cardiólogo, hematólogo y el odontólogo para evaluar el uso concomitante de ambos tipos de fármacos(46).

Los pacientes que toman dosis altas de metotrexato, anticoagulantes o alcohol no deben tomar AINEs. Deben evitarse en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal que toman digoxina, y deben evitarse a largo plazo en aquellos que toman otros AINEs. Es posible que no se deban administrar AINEs a pacientes que toman litio, pero se deben realizar estudios futuros para confirmarlo. El uso de AINEs sea apropiado a corto plazo en pacientes que toman antihipertensivos, a menos que tengan una enfermedad cardíaca congestiva grave. No se debe administrar aspirina a pacientes que toman hipoglucemiantes orales, ácido valproico o inhibidores de la anhidrasa carbónica. El acetaminofén se

puede administrar a corto plazo a cualquier paciente con un hígado sano, pero no se debe administrar a un paciente que ha dejado de beber alcohol después de una ingesta crónica(47).

El ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno son derivados del ácido propiónico y prácticamente no difieren farmacológicamente entre sí y actúan inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa. Estos fármacos pueden ocasionar discreto malestar gástrico e interferir en la coagulación sanguínea, sin embargo, en menor intensidad que aquellos provocados por el ácido acetilsalicílico. Particularmente, el ibuprofeno de 600 mg demuestra un resultado satisfactorio para controlar el dolor posoperatorio en aquellos pacientes que previamente ya presentaban sintomatología dolorosa; incluso no llegan a necesitar posteriormente de cualquier otra prescripción adicional de fármacos. Por otro lado, el ibuprofeno presenta interacción medicamentosa con diversos fármacos, tales como algunos antidepresivos como sertralina y paroxetina, anticoagulantes como warfarina y antihipertensivos como captopril, atenolol y nifedipin. Una segunda opción para controlar el dolor de origen endodóntico recae en el uso del ketorolaco a dosis 10 mg(48).

Corticoesteroides

La persistencia a largo plazo de los síntomas de COVID-19 es actualmente uno de los tópicos que más atraen el interés de los científicos sobre todo en el ámbito de las comorbilidades entre las que se encuentran con mayor frecuencia la hipertensión (40.9%) la dislipidemia (40.9%), obesidad (38.6%); los síntomas persistentes más frecuentes son: amnesia, astenia, artromialgia, disnea, ansiedad, depresión, tos, rinorrea e hipoacusia. Los pacientes que recibieron esteroides a su admisión presentaron importantemente menos dolor, cefalea, disfagia, dolor torácico y depresión al año del inicio de los síntomas(49).

En la COVID-19 se ha descrito un incremento de los marcadores de inflamación, que se han relacionado con un peor pronóstico y algunos pacientes evolucionan con un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Junto con los hallazgos radiológicos, histológicos y exudados inflamatorios compatibles con enfermedad inflamatoria pulmonar, se propuso que los corticoides podrían tener un beneficio en la infección por SARS-CoV-2(50)

Se ha demostrado que la terapia con dexametasona durante 10 días o hasta el alta hospitalaria reduce la mortalidad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxígeno suplementario. La dexametasona se ha identificado como un inductor potente de la proteína de extrusión de fármacos (P-gp) y también del Citocromo CYP3A4. Sin embargo, la caracterización del potencial de interacción farmacológica de la dexametasona varía considerablemente(51).

Los corticosteroides administrados en la fase aguda de COVID-19 podrían atenuar la presencia de síntomas a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de los síntomas fueron menos frecuentes en el grupo que recibió corticosteroides, con diferencias estadísticamente significativas para dolor de cabeza, disfagia, dolor torácico y depresión(49). No hay evidencia del uso a largo plazo para prevenir secuelas pulmonares como la fibrosis pulmonar(32).

Se debe de tener especial cuidado ya que los esteroides pueden exacerbar condiciones como infección bacteriana, hipersensibilidad, ulcera péptica, diabetes mellitus, hipertensión, embarazo, osteoporosis, infecciones por herpes simple, psicosis, epilepsia, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal(52).

Algunos de los eventos a largo plazo que produce la enfermedad por COVID-19 son trastornos relacionados con la conducta y cuadros psiquiátricos. Existe evidencia que demuestra que los antidepresivos aumentan la función del receptor para los glucocorticoides como el antidepresivo tricíclico desipramina. Todos los antidepresivos con excepción de la fluoxetina, aumentan la transcripción del gen que regula el receptor de los glucocorticoides siendo la clorimipramina el que tiene el efecto más grande(53).

Solamente en Estados Unidos se realizan 10 millones de nuevas prescripciones para los corticoides y se debe de tener especial cuidado con síntomas como hipomanía, depresión y psicosis que pueden ocurrir durante la terapia con corticoesteroides debido a cambios cognoscitivos, particularmente déficit en la memoria verbal o declarativa(54).

Se debe evitar el uso concomitante con fenitoína (incremento del metabolismo hepático de los corticoides) o bupropión (disminuye el umbral convulsivo)(55).

El uso de corticoesteroides en pacientes con terapia a largo plazo con warfarina resulta en una interacción clínica significativa que requiere un monitoreo muy cercano del INR y posible reducción en la dosis de la warfarina(49).

La enfermedad por COVID19 severo está asociada con hipercoagulabilidad; aunque las heparinas son los anticoagulantes preferidos para el tratamiento de lospacientes, los anticoagulantes orales directos también se utilizan. La dexametasona se recomienda para pacientes que requieren oxígeno suplementario y se usan en el síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID durante poco tiempo, aunque su uso para este fin es controversial. El uso simultaneo de dexametasona y apixabán o rivaroxabán en dichos pacientes conlleva el potencial de reducir el efecto anticoagulante conduciendo al paciente hacia un estado de riesgo trombótico muy aumentado, por lo cual este uso simultaneo debe ser evitado(51).

Antibióticos

En pacientes con COVID-19 se presentan infecciones y superinfecciones que afectan su pronóstico, su estancia hospitalaria y su cronicidad. La prevalencia de coinfección es del 19 % y de la superinfección del 24 %;en conjunto corresponden a coinfecciones virales 10 %, superinfecciones virales 4%, coinfecciones

bacterianas 8%, superinfecciones bacterianas 20%, coinfecciones fúngicas 4% y superinfecciones fúngicas 8%(56).

Un aspecto fundamental relacionado con la práctica odontológica es la asociación entre periodontitis y la severidad de la enfermedad por COVID-19 que está asociado con un alto riesgo de admisión en la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación asistida y la mortalidad en pacientes con COVID-19(56).

Se han identificado patógenos oportunistas que forman parte del biofilm, como la *Pseudomona aeruginosa* que causa infecciones crónicas en pacientes inmunocomprometidos y conducen a una alta frecuencia de mortalidad; también se ha identificado cómo un patógeno coinfectante en los pacientes con COVID-19(57).

Las especies bacterianas coinfectantes más comunes incluyen *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *pseudomonas aeruginosa*(57).

Durante la epidemia de COVID-19 en el primer nivel de atención ha habido una reducción promedio en el consumo de antibióticos en los mayores grupos de antibióticos como son las penicilinas, las cefalosporinas, los macrólidos y las quinolonas, exceptuando la azitromicina cuyo consumo ha permanecido estable(58).

Aunque los odontólogos no están involucrados directamente en el cuidado hospitalario primario de los pacientes con COVID-19 pueden encontrar pacientes que sean tanto portadores asintomáticos de la enfermedad como pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID y son considerados como expertos en el control de las infecciones cruzadas al aportar conocimiento y práctica para minimizar la infección y, la utilización efectiva de la antibioticoterapia y agentes terapéuticos para el control de la enfermedad, así como las interacciones farmacológicas de los medicamentos odontológicos y sus efectos adversos que impactan en los pacientes dentales(58).

La azitromicina ha sido utilizada en combinación con la hidroxicloroquina en pacientes con covid19 sin embargo revisiones sistemáticas han demostrado que su combinación esta significativamente asociada al incremento de la mortalidad. Se ha utilizado para combatir infecciones bacterianas sobrepuestas y como tratamiento empírico de infecciones odontogénicas principalmente en pacientes alérgicos a la penicilina; una alternativa a la azitromicina es el uso de antibióticos como amoxicilina o clindamicina; esta última debe evitarse en pacientes con historia de colitis pseudomembranosa o colitis ulcerosa(58).

Aunque la amoxicilina y su combinación con ácido clavulánico, son los antibióticos en el entorno dental más comúnmente usados, muchos casos requieren el reemplazo con otros antibióticos, como la doxiciclina en el manejo de la enfermedad periodontal, cuyo uso debe evitarse en niños menores de 8 años ya que puede causar decoloración gris o amarillenta permanente en los dientes de los niños. Un antiparasitario que es principalmente usado en odontología por sus propiedades contra las bacterias anaeróbicas es el metronidazol que lo hace el fármaco de elección en ciertas infecciones orales como pericoronitis y gingivitis ulcerosa necrosante, sin embargo, es considerado de alto riesgo en pacientes anticoagulados con warfarina ya que incrementa el riesgo de sangrado(58).

Los odontólogos deben evaluar las interacciones farmacológicas y un aspecto cognoscitivo fundamental es el abordaje del sistema de citocromos hepáticos e intestinales P450 que son un grupo de enzimas que contienen un grupo heme que están involucradas en el metabolismo oxidativo de los fármacos. Los inductores de las isoformas del citocromo P450 incrementan la cantidad y actividad subsecuente de este sistema conduciendo potencialmente a disminuir los niveles plasmáticos de drogas activas(59).

SOME INDUCERS OF CYTOCHROME P450 ISOENZYMES.

ISOENZYME	INDUCER
CYP1A2	Antibiotic agent: rifampin Anticonvulsant agent: carbamazepine Antidiabetic agent: insulin Foods: chargrilled meats Recreational drugs: tobacco
CYP2C9	Antibiotic agent: rifampin Barbiturates: phenobarbital, secobarbital
CYP2C19	Antibiotic agent: rifampin Anticonvulsant agent: carbamazepine Hormonal agent: norethindrone
CYP2D6	Antibiotic agent: rifampin Corticosteroid: dexamethasone
CYP2E1	Antibiotic agent: isoniazid Recreational drugs: ethanol, tobacco
CYP3A4	Antibiotic agents: rifabutin, rifampin Anticonvulsant agents: carbamazepine, phenytoin Barbiturates: phenobarbital, secobarbital Corticosteroids: dexamethasone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone Herbal remedy: St. John's wort HIV antiviral agents: efavirenz, nevirapine Oral hypoglycemic agents: pioglitazone, troglitazone

Tabla 3 Algunos inductores del citocromo P450. Tabla extraída de "Drug interactions in dentistry The importance of knowing your CYPs"(59).

Entre los antibióticos que inducen este sistema se encuentran la rifampicina, la isoniazida y la rifabutina. Por otra parte, los inhibidores enzimáticos reducen la actividad de las isoformas del citocromo CY450 resultando en la acumulación del sustrato del fármaco y la toxicidad típicamente encontrada es idéntica a la que podría ser vista como consecuencia de una sobredosis o del sustrato del fármaco. Algunos antibióticos que inhiben a las isoenzimas del citocromo p450 son el metronidazol, el sulfametoxazol, el trimetoprim, el ciprofloxacino, la claritromicina, la eritromicina, la norfloxacina y agentes antifúngicos como el fluconazol, el itraconazol y el ketoconazol(59).

SOME INHIBITORS OF CYTOCHROME P450 ISOENZYMES.	
ISOENZYME	INHIBITOR
CYP1A2	Antibiotic agents: ciprofloxacin, enoxacin, erythromycin, ofloxacin Antidepressant agent: fluvoxamine Antiplatelet agent: ticlopidine H2 receptor blocker: cimetidine
CYP2C9	Antibiotic agents: isoniazid, metronidazole, sulfamethoxazole, trimethoprim Antidepressant agents: fluvoxamine, paroxetine, sertraline Antidysrhythmic agent: amiodarone Antifungal agents: fluconazole, miconazole
CYP2C19	Anticonvulsant agent: felbamate Antidepressant agents: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine Antifungal agent: ketoconazole Antiplatelet agent: ticlopidine Proton pump inhibitors: lansoprazole, omeprazole
CYP2D6	Antidepressant agents: fluoxetine, paroxetine, sertraline Antidysrhythmic agents: amiodarone, quinidine H1 receptor blockers: chlorpheniramine, hydroxyzine, promethazine H2 receptor blockers: cimetidine, ranitidine NSAID*: celecoxib Recreational drug: cocaine
CYP2E1	Alcoholism rehabilitation drug: disulfiram
CYP3A4	Antibiotic agents: ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, norfloxacin Antidepressant agents: fluvoxamine, nefazodone Antidysrhythmic agent: amiodarone Antifungal agents: fluconazole, itraconazole, ketoconazole Calcium-channel blockers: diltiazem, verapamil Food product: grapefruit juice H2 receptor blocker: cimetidine HIV protease inhibitors: idinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
* NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug.	

Tabla 4 Algunos inhibidores del del citocromo P450. Tabla extraída de "Drug interactions in dentistry The importance of knowing your CYPs"(59)

Algunas interacciones adversas que involucran a la eritromicina, claritromicina y a los agentes antifúngicos como el ketoconazol y el itraconazol con sustratos del citocromo CYP3A son las benzodiazepinas que conducen a su acumulación e incremento en el riesgo de ataxia, somnolencia y confusión(59).

El tratamiento antibiótico de las infecciones odontogénicas generalmente se acompaña de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para reducir la inflamación y el dolor. No obstante, esta forma de prescripción farmacológica puede acarrear interacciones farmacológicas indeseadas. Las cefalosporinas, por ejemplo, pueden ser desplazadas de sus sitios de unión de las proteínas plasmáticas al ser administradas conjuntamente con ibuprofeno, debido a que éste

tiene una mayor afinidad por los sitios de unión. Lo anterior da como resultado una alta concentración plasmática del antibiótico y un exceso de cefalosporinas que podría provocar necrosis tubular renal especialmente en pacientes con nefropatía. Este mismo fenómeno se ha observado en modelos de experimentación mediante la administración simultánea de ampicilina y analgésicos derivados del ácido propiónico como ibuprofeno, ketoprofeno y flurbiprofeno. Por el contrario, se ha documentado que el diclofenaco sódico reduce la concentración plasmática y tisular de la amoxicilina tanto en animales de experimentación como en humanos y provoca asimismo un significativo aumento de la excreción biliar de ceftriaxona(60).

Los carbapenems como el meropenem disminuye la concentración de ácido valproico; la administración de amoxicilina y ácido clavulánico no ha revelado ningún cambio farmacocinético significativo. La inhibición del metabolismo de las drogas antiepilépticas por antibióticos como clinafluoxacino, ciprofloxacino, macrólidos, isoniazida, metronidazol, trimetoprim, y cloramfenicol puede resultar en concentraciones séricas tóxicas de los fármacos antiepilépticos. Por el contrario, la primidona, la carbamazepina, la fenitoína y fenobarbital son ejemplos de antiepilépticos que disminuyen las concentraciones séricas de antimicrobianos; la clinafluoxacina y el ciprofloxacino reducen el metabolismo de la fenitoína aumentando su toxicidad; la carbamazepina aumenta el metabolismo de la doxiciclina y viceversa, incrementando el riesgo de las crisis. En consecuencia, se debe ajustar la dosis cuando se administran antibióticos en pacientes con epilepsia preexistente, pacientes críticamente enfermos, historia de daño al sistema nervioso central, insuficiencia renal crónica, y otros factores de riesgo como por ejemplo el síndrome con síntomas post-COVID o el síndrome multisistémico postinflamatorio(61).

Conclusiones

La pandemia producida por el COVID 19 ha generado un verdadero reto relacionado con las intervenciones de las organizaciones en Salud Pública por las dificultades para prevenir, minimizar y controlar la transmisión de la enfermedad encaminadas a reducir la magnitud y su diseminación. La COVID 19 al erigirse como una entidad relativamente nueva exige de las autoridades y los profesionales de la salud una rápida respuesta para contener a la enfermedad. De este modo la Organización Mundial de la Salud la ha declarado como una emergencia de Salud Pública global que requiere el manejo y optimización de los recursos; en este sentido existe una dificultad para reconocer y establecer los estándares y guías clínicas para el abordaje de los diferentes estadios, así como la evolución y pronóstico de la enfermedad. Un problema actual a solucionar es la falta de consenso sobre la definición puntual de los síntomas del COVID persistente, producto del síndrome multisistémico inflamatorio con respecto al establecimiento de su inicio y duración ya que la controversia hace que surjan términos como síntomas persistentes post-COVID 19, COVID 19 crónico, long COVID, COVID persistente, COVID post-agudo, afecciones posteriores al COVID, COVID 19 prolongado y otros. En relación al tiempo de inicio existe un importante problema ya que los diferentes criterios oscilan entre las 3 semanas posteriores al cuadro agudo hasta 3 meses, lo que evidentemente dificulta su abordaje diagnóstico, terapéutico y pronóstico. En este entorno los profesionales de la odontología deben estar involucrados participando activamente para desarrollar y estandarizar las guías particulares del ejercicio de la práctica odontológica para la optimización del abordaje y manejo de los pacientes con sintomatología de COVID persistente.

En el ámbito del servicio de atención odontológica de los pacientes debe ser una prioridad del profesional odontólogo evitar y minimizar los riesgos inherentes de la prescripción de fármacos en materia de la comprensión de los aspectos farmacológicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos que fundamentan la práctica de la terapéutica, especialmente los aspectos cognoscitivos inherentes a sus interacciones como consecuencia de su metabolismo, biotransformación y eficacia terapéutica. De este modo el odontólogo al prescribir fármacos específicos para el manejo de los pacientes debe conocer aspectos fundamentales como los sistemas microsomales hepáticos responsables de su metabolismo e identificar los riesgos de falta de eficacia terapéutica, aumento de la frecuencia de los efectos adversos y la toxicidad tanto de los medicamentos como de las sustancias químicas o agentes físicos que tienen efecto sobre ellos para garantizar y aumentar la seguridad del paciente en la práctica odontológica y la farmacovigilancia.

La identificación de los factores de riesgo tanto para el diagnóstico como para la identificación de las complicaciones y el pronóstico de la enfermedad producida por COVID 19, es un aspecto fundamental que deben abordar los odontólogos y en este marco destaca un factor de riesgo importantísimo a evaluar como lo es la periodontitis que aunque es un padecimiento que se aborda primordialmente con tratamientos profilácticos y quirúrgicos requiere un tratamiento farmacológico con múltiples fármacos como antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios y anestésicos los cuales están estrechamente interrelacionados; los odontólogos como expertos en el abordaje y evaluación del problema periodontal en el contexto de la salud pública deben desarrollar una estrategia con el fin de abordar la periodontitis como un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la enfermedad por COVID 19 y los problemas del Síndrome multisistémico inflamatorio así como la persistencia de la enfermedad, siendo el profesional de la odontología un factor fundamental y determinante en la prevención de la enfermedad periodontal y por lo tanto de las complicaciones que pueden conducir a altas tasas de morbilidad y mortalidad en la enfermedad por COVID 19.

La enfermedad por COVID persistente y sus diversas afectaciones sistémicas requieren la participación de un grupo multidisciplinario de profesionales que involucra a médicos del primer nivel de atención, médicos especialistas, profesionales de los servicios auxiliares de diagnóstico, y por supuesto como parte importante de este grupo el profesional odontólogo en los diferentes niveles de atención del paciente y en la práctica de las especialidades odontológicas con el objetivo del abordaje de la sintomatología, el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones orales del paciente con COVID 19 y sus síntomas persistentes por lo que el odontólogo debe de participar en el manejo del paciente por medio de una plataforma cognoscitiva de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, tratamientos, y pronóstico de la enfermedad; con énfasis en interrelacionar los aspectos del tratamiento odontológico con el tratamiento médico y farmacológico especialmente a aquellos pacientes con tratamiento para COVID 19 persistente que acuden a la consulta odontológica con el objetivo de solicitar el apoyo a través de la interconsulta con el especialista para abordar las complicaciones más frecuentes como coagulopatías, problemas cardiopulmonares y alteraciones psiquiátricas para el manejo integral y odontológico del paciente.

El odontólogo se encuentra en una posición privilegiada para identificar a los pacientes con COVID 19 persistente en la consulta dental a través de la realización de una historia clínica detallada que identifique los síntomas y los antecedentes terapéuticos del paciente para evaluar si los fármacos que se han prescrito actualmente al paciente para el tratamiento de los síntomas persistentes de COVID tienen interacciones con los fármacos utilizados en odontología; el profesional de la odontología debe conocer si los medicamentos actúan de manera sinérgica o antagonica, potencializando o inhibiendo su efecto terapéutico ya que esto es un factor importante que influye de manera determinante en la morbilidad y mortalidad de pacientes con COVID19 persistente.

De este modo el odontólogo, contribuye en el diagnóstico oportuno de las complicaciones de esta enfermedad en su práctica odontológica a través de la evaluación y abordaje terapéutico del problema dental del paciente, brindando una

atención de excelencia y constituyéndose como un factor de capital importancia, contribuyendo en el control de la enfermedad por COVID 19 así como de la pandemia.

Bibliografía

1. CDC Museum COVID-19 Timeline | David J. Sencer CDC Museum | CDC [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>
2. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Napimoga MH, Ricardo A, Freitas R de. Dentistry vs Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: How to face this enemy Odontologia vs Síndrome Respiratória Aguda Severa Coronavirus 2: Como enfrentar o inimigo. [cited 2021 Nov 22]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-863720200001120200034>
4. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). Vol. 111, Actas Dermo-Sifiliograficas. Elsevier Doyma; 2020. p. 734–42.
5. Sapkota D, Sølund TM, Galtung HK, Sand LP, Giannecchini S, To KKW, et al. COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *Journal of Clinical Pathology*. 2021 Jun;74(6):344–9.
6. Organization PAH. Epidemiological Update: Coronavirus disease (COVID-19) (21 August 2021). 2021 Aug 21 [cited 2021 Nov 22]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54717>
7. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2021 Nov 22];375:e068302. Available from: <https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-068302>

8. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971221000126?token=1697FBB603A8978A8E2A6BE711FCFC426A530638F2A554887B20E5EBDBC815713E7043EB38D69BDFAA26328AFDDD0324&originRegion=us-east-1&originCreation=20211124004734>
9. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 22];21(1):1–28. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06536-3>
10. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, de Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Journal of dental research* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 22];100(2):141–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914677/>
11. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2213260021002186?token=08812CD91CF489F8D6C94BCE73DA6E050A5F68DA9EE1ACC269F9496A6EEEE49B7554C9BE2D2BA47D0EA6C7E1351B37FC&originRegion=us-east-1&originCreation=20211124010539>
12. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DE COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Dec 5]. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
13. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
14. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021

Nov 22];323(18):1843–4. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>

15. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Nov 22];382(12):1177–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2001737>
16. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2019 – 2020: aplicable a partir del 1 de enero de 2019 [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327978>
17. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2021 Nov 22];25(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992387/>
18. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Nov 29]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653220302195?token=6B9094587A6C0159627C71DF52B0B2F9EAEF670925658E997B2CFCAC4052DDFDA37A523EFDC9F91C031A57378E154CB7&originRegion=us-east-1&originCreation=20211130191816>
19. Plebani M. Persistent viral RNA shedding in COVID-19: Caution, not fear. *EBioMedicine* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 29];64. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S235239642100027X/fulltext>
20. Morales-Olivera M. ¿Cómo descarto el diagnóstico de COVID-19 en un paciente que se someterá a cirugía electiva? Recomendaciones de seguridad en cirugías que se realicen durante la pandemia de COVID-19. *Medicina Basada en Evidencia. Cirugía Plástica*. 2020;30(1):22–32.
21. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Nov 22];20(4):411. Available from: </pmc/articles/PMC7128099/>

22. Morales-Olivera M. ¿Cómo descarto el diagnóstico de COVID-19 en un paciente que se someterá a cirugía electiva? Recomendaciones de seguridad en cirugías que se realicen durante la pandemia de COVID-19. *Medicina Basada en Evidencia. Cirugía Plástica*. 2020;30(1):22–32.
23. COVID-19 Ag Respi-Strip. [cited 2021 Nov 22]; Available from: www.corisbio.com/IFU-5723/ES/V03
24. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerging microbes & infections* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Nov 23];9(1):747–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196430/>
25. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.
26. Loew D, Schuster O, Graul EH. Dose-dependent pharmacokinetics of dexamethasone. *European journal of clinical pharmacology* [Internet]. 1986 Mar [cited 2021 Nov 23];30(2):225–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3709651/>
27. Afecciones posteriores al COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
28. LAS ÚLTIMAS NOVEDADES SOBRE LA SITUACIÓN DE LA COVID-19 A NIVEL MUNDIAL Y LAS SECUELAS A LARGO PLAZO.
29. Bouza E, Moreno RC, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 23];34(4):269. Available from: [/pmc/articles/PMC8329562/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3709651/)
30. López-Sampalo A, Rosa Bernal-López M, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2021 Nov 26]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256521002137>
31. Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un hospital de tercer nivel de Puebla, México. 2020 [cited 2021 Dec 5]; Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i6.4581>

32. Hernando JEC. Criterios de seguimiento de los pacientes con afectación respiratoria grave por SARS-CoV-2. *Fmc* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 8];28(5):266. Available from: [/pmc/articles/PMC8114519/](#)
33. Condiciones posteriores a COVID: información para proveedores de atención médica [Internet]. [cited 2021 Nov 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
34. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M v, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* [Internet]. [cited 2021 Dec 3]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
35. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Aug 1;8(8):807–15.
36. Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020 Oct 1;53:102188.
37. Decloux D, Ouanounou A. Local Anaesthesia in Dentistry: A Review. *International Dental Journal*. 2021 Apr 1;71(2):87–95.
38. Hersh E v., Giannakopoulos H. Beta-adrenergic blocking agents and dental vasoconstrictors. *Dental clinics of North America* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Dec 3];54(4):687–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831932/>
39. Becker DE. Cardiovascular Drugs: Implications for Dental Practice Part 1 — Cardiotonics, Diuretics, and Vasodilators. *Anesthesia Progress* [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 3];54(4):178. Available from: [/pmc/articles/PMC2213250/](#)
40. Saraghi M, Golden LR, Hersh E v. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy-Part I. *Anesthesia progress* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 3];64(4):253–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200376/>
41. Dionne RA, Berthold CW. THERAPEUTIC USES OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN DENTISTRY.

42. Castaño Urrego J, Rendón Montoya A. La importancia de la prescripción de AINEs en odontología. 2019 Jun 3 [cited 2021 Dec 4]; Available from: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/4922>
43. Bastarrechea Milián M, Quiñones La Rosa I, Bastarrechea Milián M, Quiñones La Rosa I. Medicamentos en pacientes con riesgo quirúrgico y su repercusión en Estomatología. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 3];18(2):254–69. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200254&lng=es&nrm=iso&tlng=es
44. Rivaroxaban (Xarelto) más aspirina para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares | The Medical Letter, Inc. [Internet]. [cited 2021 Dec 3]. Available from: [https://secure.medicalletter.org/article-share?a=1561b&p=tml&title=Rivaroxaban%20\(Xarelto\)%20plus%20Aspirin%20for%20Secondary%20Prevention%20of%20Cardiovascular%20Events&cannotaccesstitle=1](https://secure.medicalletter.org/article-share?a=1561b&p=tml&title=Rivaroxaban%20(Xarelto)%20plus%20Aspirin%20for%20Secondary%20Prevention%20of%20Cardiovascular%20Events&cannotaccesstitle=1)
45. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, Tefft BJ, Cicci JD, Reed BN. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Dec 4];35(5):520–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940579/>
46. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2021 Dec 3];72(3):255–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.063>
47. Haas DA. ADVERSE DRUG INTERACTIONS IN DENTAL PRACTICE: INTERACTIONS ASSOCIATED WITH ANALGESICS: PART III IN A SERIES. *The Journal of the American Dental Association*. 1999 Mar 1;130(3):397–407.
48. Antonio Vázquez García F, Gustavo Escalante Otarola W, Cristina Keine K, Javier Aranda García A, Keine Kuga G, Carlos Kuga M. *Revista Cubana de Farmacia*. 2020;53(4):e462. [cited 2021 Dec 3]; Available from: <https://orcid.org/0000-0003-4879-3938>

49. Catalán IP, Martí CR, Sota DP de la, Álvarez AC, Gimeno MJE, Juana SF, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *Journal of medical virology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2021 Dec 3];94(1):205–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436783/>
50. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *Fmc* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 8];28(1):40. Available from: </pmc/articles/PMC7826050/>
51. Smythe MA, Burns C, Liu Q, Garwood CL. Potential Dexamethasone-Direct Oral Anticoagulant Drug Interaction: Is This a Concern in COVID? *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 3]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34137279/>
52. Bhanot, Mago J. Corticosteroids in dentistry. *Indian Journal of Dental Sciences* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Dec 3];8(4):252. Available from: <http://www.ijds.in/article.asp?issn=0976-4003;year=2016;volume=8;issue=4;spage=252;epage=254;aulast=Bhanot>
53. Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Heyden A, Miller AH, et al. Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 3];134(6):1335. Available from: </pmc/articles/PMC1573058/>
54. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 3];3(1):17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014624/>
55. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CONSEJO SUPERIOR DE POSGRADOS. [cited 2021 Dec 3]; Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/>
56. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health*. 2021 May 1;14(5):570–6.
57. Qu J, Cai Z, Liu Y, Duan X, Han S, Liu J, et al. Persistent Bacterial Coinfection of a COVID-19 Patient Caused by a Genetically Adapted *Pseudomonas aeruginosa*

Chronic Colonizer. *Frontiers in cellular and infection microbiology* [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2021 Dec 3];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816347/>

58. Dar-Odeh N, Elsayed S, Babkair H, Abu-Hammad S, Althagafi N, Bahabri R, et al. What the dental practitioner needs to know about pharmaco-therapeutic modalities of COVID-19 treatment: A review. *Journal of dental sciences* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Dec 3];16(3):806–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230404/>
59. Hersh E v., Moore PA. Drug interactions in dentistry: the importance of knowing your CYPs. *Journal of the American Dental Association (1939)* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 3];135(3):298–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15058617/>
60. María J, Ramos F, Guadalupe M, Zaragoza O, Lorena López Rodríguez L, Alejandra E, et al. Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. *Revista ADM* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 5];73(5):227–34. Available from: www.medigraphic.org.mx
www.medigraphic.com/adm
www.medigraphic.org.mx
61. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure*. 2020 Oct 1;81:167–74.

