



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE COVID-19 Y SUS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN CAVIDAD BUCAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

YESENIA VÁZQUEZ PALACIOS

TUTOR: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMIREZ MARTINEZ

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.,

04-04-2022

vo oo



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.

OBJETIVO

Analizar la respuesta inmunológica ante COVID-19 y sus manifestaciones clínicas a nivel bucal.

DEDICATORIA

El haber llegado hasta aquí no fue nada fácil, pero agradezco a Dios por darme a un padre que confió en mí y en mis capacidades al ser mi primer paciente, por darme su apoyo y la seguridad de que haría las cosas bien, que perdiera el miedo y creyera en mí; agradezco a mi hermano que estuvo siempre para llamarme la atención cada vez que posponía las cosas, a enseñarme a ser perseverante y dedicada.

Sobre todo, quiero dedicar este trabajo a mi madre, quien estuvo conmigo en cada etapa de la carrera, que me consolaba cada vez que me sentía derrotada, por darme ánimo para continuar y seguir luchando, porque si algo aprendí de ella, es a no darme por vencida sin importar qué tan difícil sea la situación. Siempre hablábamos cuando llegara el día en que me recibiera como Cirujana dentista. Ha pasado un año desde que me guía desde el cielo, y sé que está en primera fila observando cada uno de mis logros y dándome fuerza en todas mis derrotas, sigue siendo mi inspiración y mi motivo de seguir adelante.

Quiero agradecer a mis amigas incondicionales, Jessica y Yanel, fueron y siguen siendo personas importantes en mi vida, gracias por su apoyo y animo, por el aprendizaje no sólo en lo académico, también en lo personal, por hacer de la carrera una experiencia única.

A la Universidad, que me dio la oportunidad de pertenecer y ser parte de la mayor casa de estudios, por todo lo aprendido , académicamente y profesionalmente, a los profesores y todo el personal académico, pues siempre fueron guía en cada paso dado en la Facultad.

INDICE

1. Generalidades.	1
1.1 Antecedentes.	1
2. Características del SARS-CoV-2.	3
2.1 Descripción del virus.	3
2.2 Vías de transmisión.	8
2.3 Mecanismo de infección.	10
3. Respuesta inmunológica.	14
3.1 Innata.	16
3.1.1 Inducción de Interferón tipo 1.	17
3.1.2 Síndrome de activación de macrófagos.	18
3.1.3 Tormenta de citoquinas.	19
3.2 Adaptativa.	20
3.2.1. Adaptativo celular.	21
3.2.2. Adaptativa humoral.	24
3.3. Mecanismos de evasión.	25
4. Manifestaciones en cavidad bucal.	26
5. Prevención.	36
6. Vacunas.	37
7. Conclusión.	41
8. Referencias bibliográficas.	43

1. GENERALIDADES

En diciembre del año 2019, se reportaron los primeros casos de pacientes que presentaban neumonía severa sin causa aparente en la localidad de Wuhan, China. Al pasar del tiempo, los casos iban en aumento y comenzaba a propagarse a otras localidades cercanas de la región. Desde el principio, se advertía que estos grupos de pacientes estaban vinculados epidemiológicamente con un mercado mayorista de mariscos de la ciudad. Posteriormente, científicos chinos identificaron al agente causal como un nuevo coronavirus (CoV). La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el nombre oficial de la nueva enfermedad como “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID 19) y El Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró SARS-CoV-2 (1).

A principios del año 2020, comenzaron a reportarse casos en todas partes del mundo, y fue en marzo del mismo año cuando la OMS declara una nueva pandemia mundial, dando como resultado una crisis económica, social y de salud muy importante, afectando de diferente manera a todos los grupos de personas, sin importar su edad, sexo, estado económico, etc (2).

1.1 ANTECEDENTES.

Los coronavirus son virus encapsulados que infectan a una gran variedad de animales y a los seres humanos. Fueron descritos por primera vez en 1966 por Tyrell y Bynoe, que lograron cultivar este nuevo virus de pacientes con resfrío común. Se han descrito 4 familias de coronavirus: alpha (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). Solamente los alpha y beta coronavirus tienen la habilidad de infectar a los seres humanos, en la Figura 1 se ejemplifica como se da este proceso de infección (3). El consumo de carne animal infectada es la principal fuente de traspaso de estas zoonosis y posteriormente, el contacto cercano y la exposición a secreciones oronasales facilitan la transmisión del virus de persona a persona (2).

Se han reportado dos epidemias causadas por distintos tipos de Betacoronavirus anteriores a la que hoy presentamos actualmente: en el año 2003 en la provincia de Guangdong, China, se reportó un brote de un cuadro respiratorio que se conoció como Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés), en el cual se identificó a un betacoronavirus que fue nombrado SARS-CoV. Los pacientes presentaban síntomas de neumonía, con daño alveolar difuso que los conducía a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el brote contabilizó unas 8,000 personas infectadas y 776 muertes. En el 2012 una pareja de Arabia Saudita se presentó con un cuadro severo de neumonía, encontrándose un nuevo betacoronavirus asociado a neumonía severa y falla renal que se denominó Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), este brote totalizó 2,428 personas infectadas y 838 muertes (2).

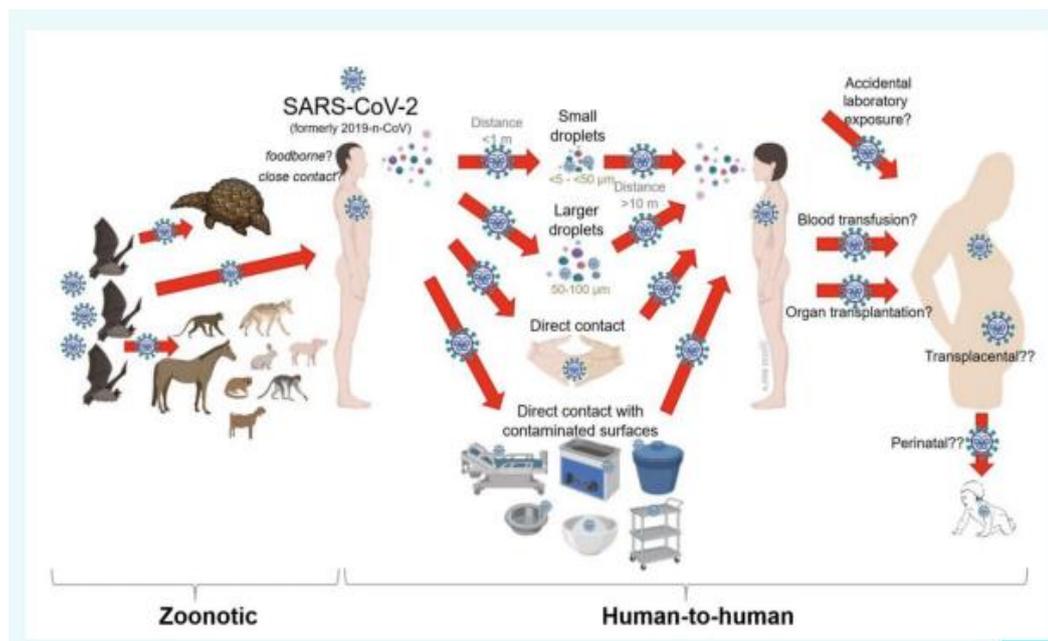


Figura 1. Representación de las formas de transmisión de los coronavirus de animales a humanos. Consumo de carne infectada, una vez infectado el huésped, se propagan mediante contacto directo con secreciones o superficies (2).

Debido a la facilidad de propagación y alto contagio, así como la respuesta tardía de las autoridades sanitarias para controlar el avance de la infección, ya suman más de 470,7 millones de casos acumulados reportados desde enero 2020 hasta la fecha (20 marzo 2022) (4). A continuación se muestra un gráfico actualizado obtenido de Global No 1 Bussines Data Plataform.

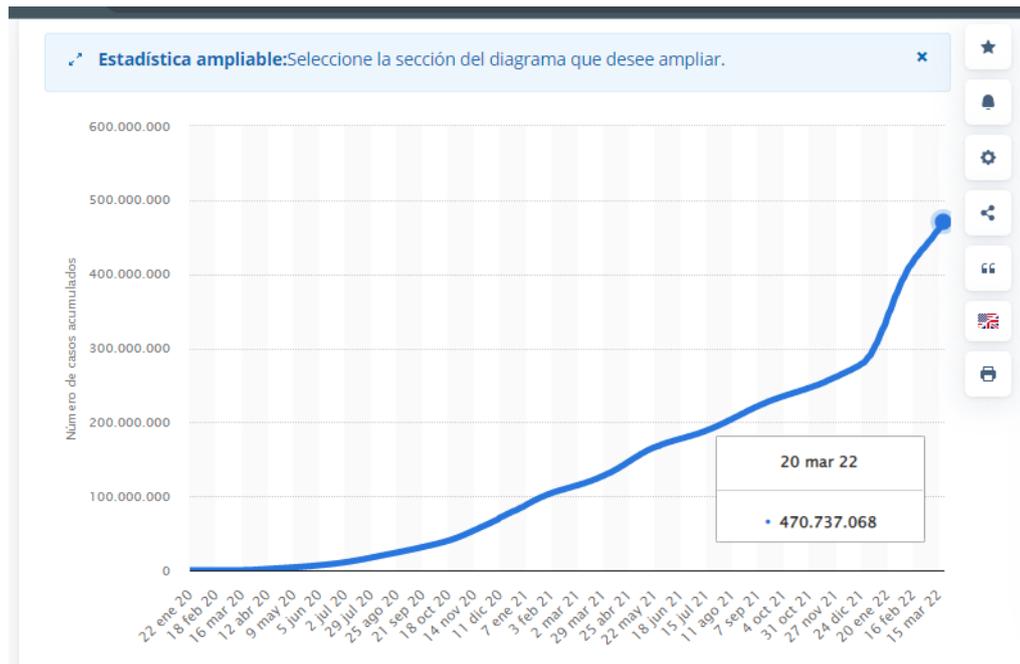


Figura 2. Grafica representativa de casos reportados por COVID 19 de enero 2020 a marzo 2022 (4).

Actualmente, las cifras de casos reportados han ido disminuyendo, esto gracias a la inmunidad que se ha ido desarrollando, así como a la campaña de vacunación en todo el mundo. El aislamiento ha ido desapareciendo, sin embargo, las medidas de precaución siguen, ya forman parte del nuevo estilo de vida.

2. CARACTERÍSTICAS DEL SARS-CoV-2

2.1. DESCRIPCIÓN DEL VIRUS.

El agente etiológico, SARS-CoV-2, de la COVID 19 pertenece a los β -coronavirus subtipo Sarbecovirus, familia Coronaviridae, orden Nidovirales

del reino Riboviria (5). La estructura del virión consiste principalmente en una nucleocápside y en una envoltura externa (6), en la nucleocápside, el genoma viral está asociado con la proteína de la nucleocápside (N), la cual, se halla fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. En cuanto a la envoltura externa, allí se encuentran proteínas estructurales principales denominadas proteína Spike (S), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura (E), además, de proteínas accesorias, tales como, la proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras (1). En la figura 3 se representa la estructura de lo que es el virus del COVID 19 (6).

El diámetro del virus oscila entre los 60-140 nm, visto microscópicamente cuenta con espigas de 8-12 nm de longitud alrededor de la estructura, lo que le da la apariencia de poseer una corona, de ahí el nombre de Coronavirus (7).

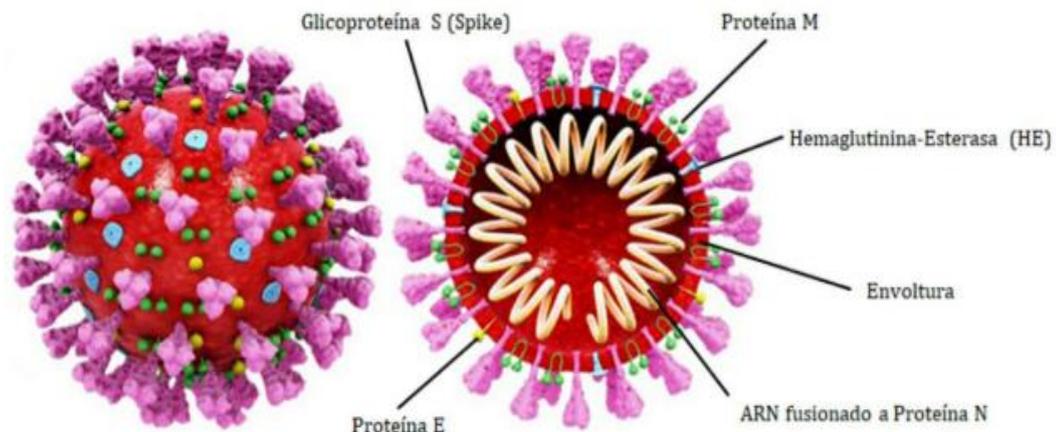


Figura 3. Representación de la morfología del coronavirus. Proteínas estructurales y localización (6).

Proteínas estructurales

- Proteína Spike(S). Es determinante para la infección viral por el reconocimiento de los receptores y para la entrada del virus al citoplasma de la célula hospedera. Esta proteína tiene un peso molecular de 180 kDa. Su estructura contiene las subunidades funcionales S1 y S2, ubicadas en su ectodominio. La subunidad S1 media la unión al receptor ECA2 y presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD) que contiene un núcleo y un motivo de unión al receptor (RBM). La subunidad S2 posee en su estructura un dominio péptido de fusión (FP), dominios de repetición heptad-1 y -2 (HR1, HR2) y un dominio transmembrana (TM), que le permiten la fusión de las membranas viral y celular (8,9).
- Proteína de Envoltura (E). es la más pequeña de las cuatro proteínas estructurales con 76 aminoácidos de longitud y un peso molecular de 8 a 12 kDa. Su principal función es facilitar el ensamblaje y la liberación del virus. Su estructura posee un extremo amino hidrófilo corto cargado negativamente que consta de 7 a 12 aminoácidos, seguido de un dominio transmembrana hidrófobo (TMD) grande de 25 aminoácidos, y termina con un extremo carboxilo hidrófilo largo de carga variable (8,9).
- Proteína de membrana (M). Está relacionada con la forma y el tamaño del virus. Esta glicoproteína integral de membrana es la mayoritaria y proporciona la morfología al virión. Posee un peso de 25 a 30 kDa y una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio N-terminal de longitud corta, integrada en la membrana del virus por medio de tres dominios transmembrana etiquetados como tm1, tm2 y tm3. Durante el ensamblaje, proporciona un andamio para las partículas virales, estabiliza a la proteína N (complejo proteína N - ARN) y al núcleo interno de los viriones; además es necesaria para la retención de la

proteína S en el compartimento intermedio ER-Golgi y su incorporación a nuevos viriones. La coexpresión de M y E forman la envoltura viral, su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas similares a virus (VLP) (8,9).

- Proteína nucleocápside (N). es la proteína involucrada en la replicación, transcripción y empaque del genoma viral. Tiene un peso de 50kDa y su estructura está conformada por dos dominios bien plegados, conocidos como dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD). Se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad (8,9).

La cadena de RNA del virus se asemeja estructuralmente a un RNA mensajero (RNAm) de células eucarióticas, ya que presenta un capuchón metilado en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de la célula huésped. Este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura ORF (1), (ORF: es una porción de una molécula de ADN que cuando se traduce a los aminoácidos, no contiene codones de terminación, el código genético lee secuencias de ADN en grupos de tres pares de bases, esto significa que, en una molécula de ADN de doble hebra, hay 6 posibles sentidos en los que pueden abrirse marcos de lectura --tres en dirección hacia adelante y tres en reverso (10)).

El genoma de SARS-CoV-2 se puede dividir en tres tercios: los dos primeros tercios (más cerca del extremo 5') codifican para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b) los que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm subgenómicos

(sgRNAs). El último tercio del genoma (más cerca del extremo 3') codifica los genes de las 4 proteínas estructurales principales (proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N) y los genes de las proteínas accesorias (proteína HE, 3, 7a entre otras (1). (Figura 4).

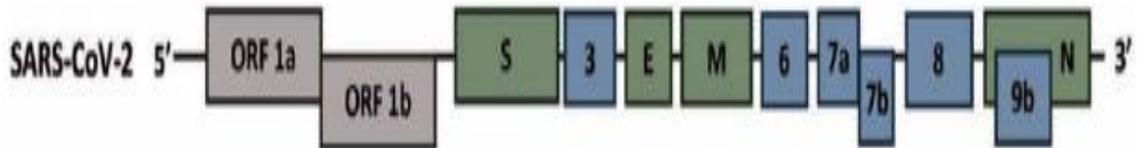


Figura 4. Organización genética del SARS-COV-2, Hacia el extremo 5', se codifica el gen de la replicasa viral por medio de ORF 1a y ORF 1b para la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab. Hacia el extremo 3', se codifican los genes de las 4 proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N) (en verde) y las de las proteínas accesorias (en azul) (1).

Los viriones de coronavirus cuentan con proteínas estructurales y no estructurales, cada una de ellas con una función en específico y cuya importancia se encuentra desde el modo de infección, así como la respuesta inmune. Cada una de las proteínas estructurales que conforman al virus, juega un papel importante al momento del ingreso de este al organismo, pues actúa en conjunto con las células del cuerpo para poder iniciar el estado de enfermedad (1,7).

En resumen, tenemos cuatro proteínas estructurales de suma importancia, y un total de 16 proteínas no estructurales, que, aunque no se conoce mucho de todas, juegan un papel importante para la replicación del virus del SARS-COV-2, las cuales se explican en la tabla 1.

Tabla 1. Proteínas no estructurales y su función (11).

ELEMENTO	FUNCIÓN
NSPS	

Nsp1	Degradación celular del ARNm, inhibiendo la señalización del IFN.
Nsp2	Desconocida.
Nsp3	PLP, polipéptidos que cortan, bloquean la respuesta inmune innata del huésped y promueven la expresión de citoquinas.
Nsp4	Formación de vesicular de doble membrana.
Nsp5	3CLpro, Mpro, división de polipéptidos, inhibición de la señalización de IFN.
Nsp6	Restricción de la expansión del autofagosoma, formación de vesículas de doble membrana.
Nsp7	Cofactor con nsp8 y nsp12.
Nsp8	Cofactor con nsp7 y nsp12, primase.
Nsp9	Dimerización y unión a ARN.
Nsp10	Proteína de andamio para nsp14 y nsp16.
Nsp11	Desconocida.
Nsp12	RdRp dependiente del cebador.
Nsp13	ARN helicasa, 5' trifosfatasa.
Nsp14	Exoribonucleasa , N7-MTasa.
Nsp15	Endoribonucleasa, evasión de sensores dsRNA.
Nsp16	2'- O- MTasa, evitando el reconocimiento de MDA5, regulando negativamente la inmunidad innata.

2.2 VÍAS DE TRANSMISIÓN

El principal receptor para la entrada del virus SARS-CoV-2 al organismo es el ACE2, el cual se encuentra presente en el tejido oral y gingival, por lo que la cavidad oral tiene un riesgo potencialmente alto para la infección con SARS-COV-2. Las células epiteliales de las glándulas salivales y de la lengua actúan como anfitriones de SARS-CoV-2 gracias a que poseen una alta expresión de ACE2 (12).

Se ha demostrado la existencia del SARS-CoV-2 en la saliva de pacientes infectados, considerándose que la cavidad oral tiene un rol importante para la trasmisión de este virus dentro del ambiente odontológico entre persona y persona (12). El manejo odontológico en tiempo de pandemia, ha sido muy específico en los tratamientos a realizar, debido a que el contagio aumenta con el uso de aerosoles, como lo es el ultrasonido, piezas de alta velocidad, el uso de jeringa triple etc, todo esto para evitar el menor

contacto posible con la saliva y los fluidos orales; las autoridades sanitarias han recomendado limitar la atención odontológica solo a los casos de urgencias-emergencias (13).

Puede haber tres vías diferentes para que el SARS-COV-2 se presente en la saliva:

- Desde el tracto respiratorio inferior y superior que se comunican a la cavidad oral junto con las gotitas de líquido frecuentemente intercambiadas por estos órganos.
- -La presencia del SARS-COV-2 en la sangre, que puede acceder a la cavidad oral a través del fluido crevicular.
- -Por infección de las glándulas salivales mayor y menor, con la posterior liberación de partículas en la saliva a través de los conductos salivales; donde las glándulas salivales pueden ser una fuente fundamental de este virus (12).

Se ha encontrado mayor contenido viral en la saliva en etapas avanzadas de la enfermedad, la cual se hace más grave en pacientes mayores de 50 años, esto debido a que el flujo salival disminuye debido a la edad, al uso de medicamentos, así como procesos inflamatorios e infecciosos. Debido a esta hiposalivación hay mayor riesgo de contraer el virus por causa de la reducción de proteínas antivirales que se encuentran normalmente en la saliva. En la Figura 5 se describen los tipos de tejidos que pueden infectarse con SARS-CoV-2 en función de la expresión de los receptores de entrada de las células del huésped y de las proteasas del huésped asociadas con su ingreso (14).

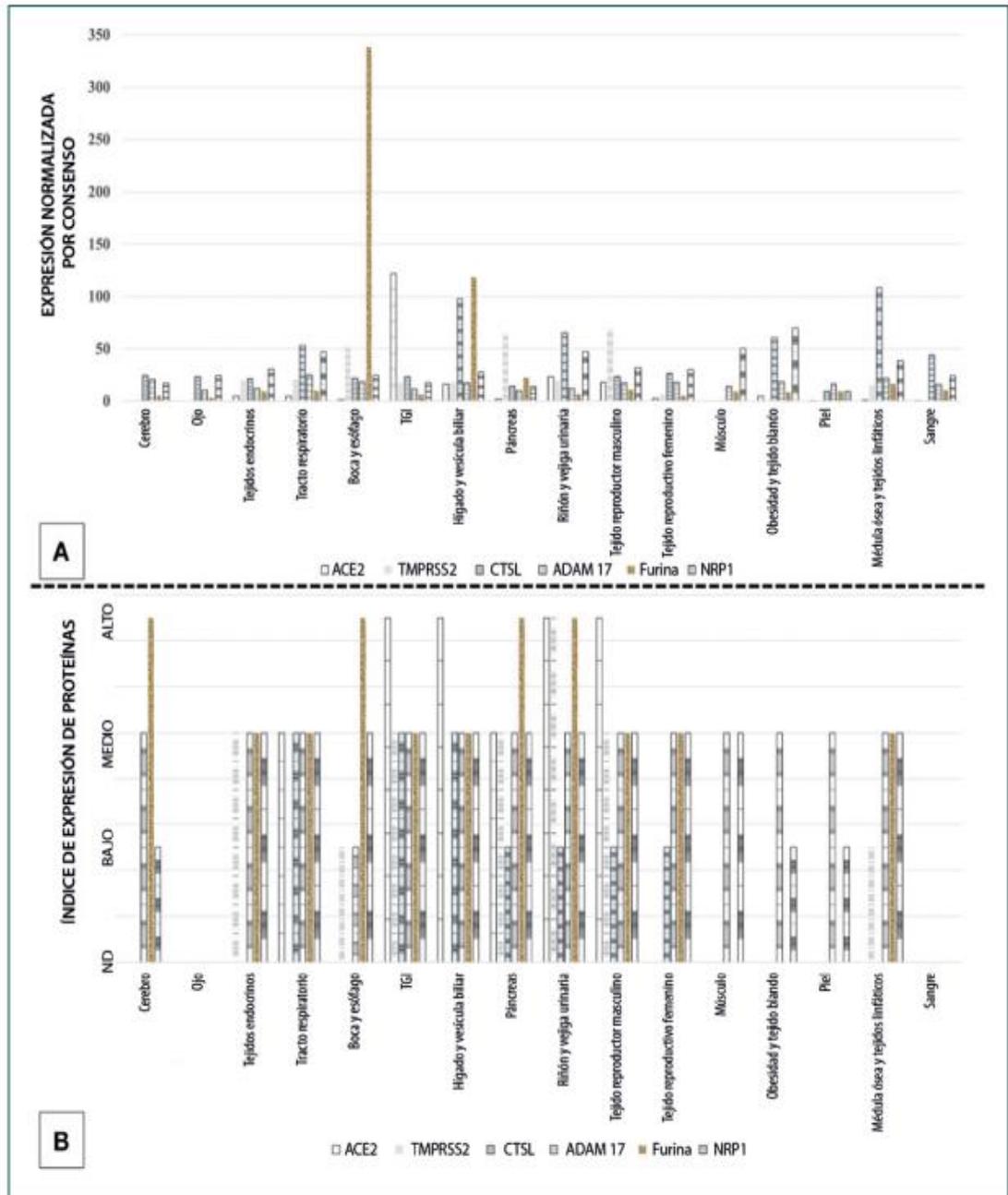


Figura 5. Expresión de los receptores de entrada a la célula huésped del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2) y de las proteasas asociadas con su entrada en varios tipos de tejidos humanos. (a) ARNm. (b) Proteína (14).

2.3 MECANISMO DE INFECCIÓN.

El modo primario de infección es la transmisión de persona a persona a través del contacto cercano, que ocurre mediante la pulverización de gotas

de individuos infectados a través de su tos o estornudos. La enfermedad por SARS-COV-2 tiene un período de incubación asintomático probable de entre 2 y 14 días durante el cual se podría transmitir el virus¹⁹ (14).

Para que se inicie la infección en la célula huésped, es necesario que el virus se una a un receptor de la superficie celular. En SARS-COV-2, esta unión se da entre la proteína (S) del virus y el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) (11)

La proteína (S) de SARS-COV-2 posee dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus complete la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser cortada o escindida por una enzima proteasa (TMPRSS2). La escisión de la proteína (S) ocurre en 2 diferentes posiciones de la subunidad S2, esto contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis (1). En la figura 6 se muestra un diagrama de la entrada del SARS-COV-2 a una célula hospedera (7).

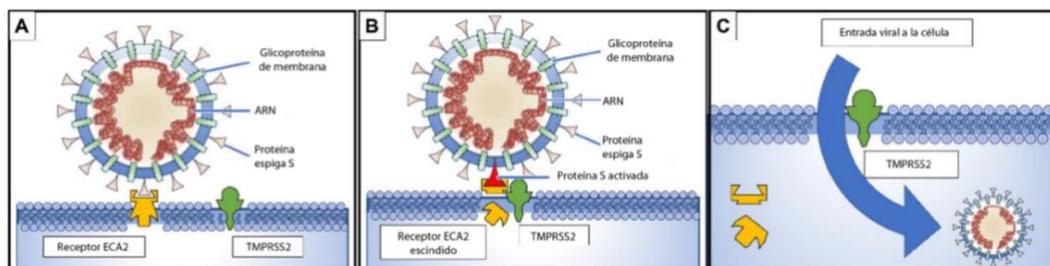


Figura 6. Entrada del SARS-COV-2 a la célula del hospedero. (A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana; (B) La proteasa de serina transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. En el proceso, la proteína espiga S se activa; (C) El receptor ECA-2 escindido y la proteína espiga S activada facilitan la entrada viral. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus (7).

Una vez que se completa la unión virus-membrana celular, inicia la fusión del virus con ésta. Al finalizar la fusión virus/membrana celular, el ARN genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Posteriormente, las glicoproteínas de envoltura recién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio del Retículo Endoplásmico. De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente (7). (Figura 7)

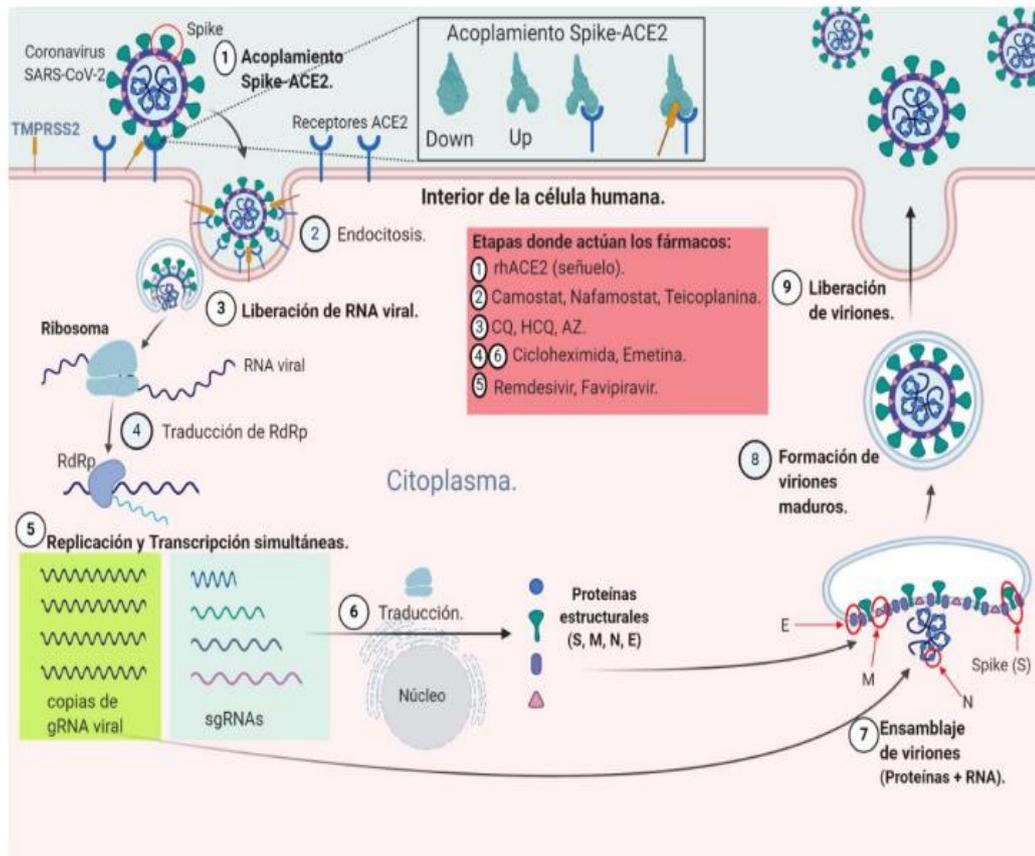


Figura 7. Ciclo viral del SARS-COV-2. Unión a receptor ECA2, liberación del ARN viral, proceso de replicación hasta llegar a la liberación de los viriones (15).

Una vez que los viriones son liberados, llegan a más células, infectándolas, siendo transportadas a distintos organismos del cuerpo humano, provocando desde una enfermedad leve a una moderada, dependiendo el grado de afectación a los órganos.

El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea, y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, ingresa a la sangre desde los pulmones causando viremia, y así, adquiere acceso y ataca a todos los órganos que expresan ECA2; la expresión del receptor ECA2 también se encuentra en muchos tejidos extrapulmonares, incluidos el corazón, los riñones, el endotelio y el intestino (7,11).

Debido a la gran cantidad de receptores de ECA2 en múltiples órganos (Figura 8), cuando la enfermedad por COVID 19 empieza a manifestar los primeros síntomas, hay fallos multiorgánicos que varían en cuanto a gravedad, yendo desde lo más leve como fatiga, dolor de cabeza, mareos, hasta obstrucción de las vías respiratorias y fallos cardiacos (16).

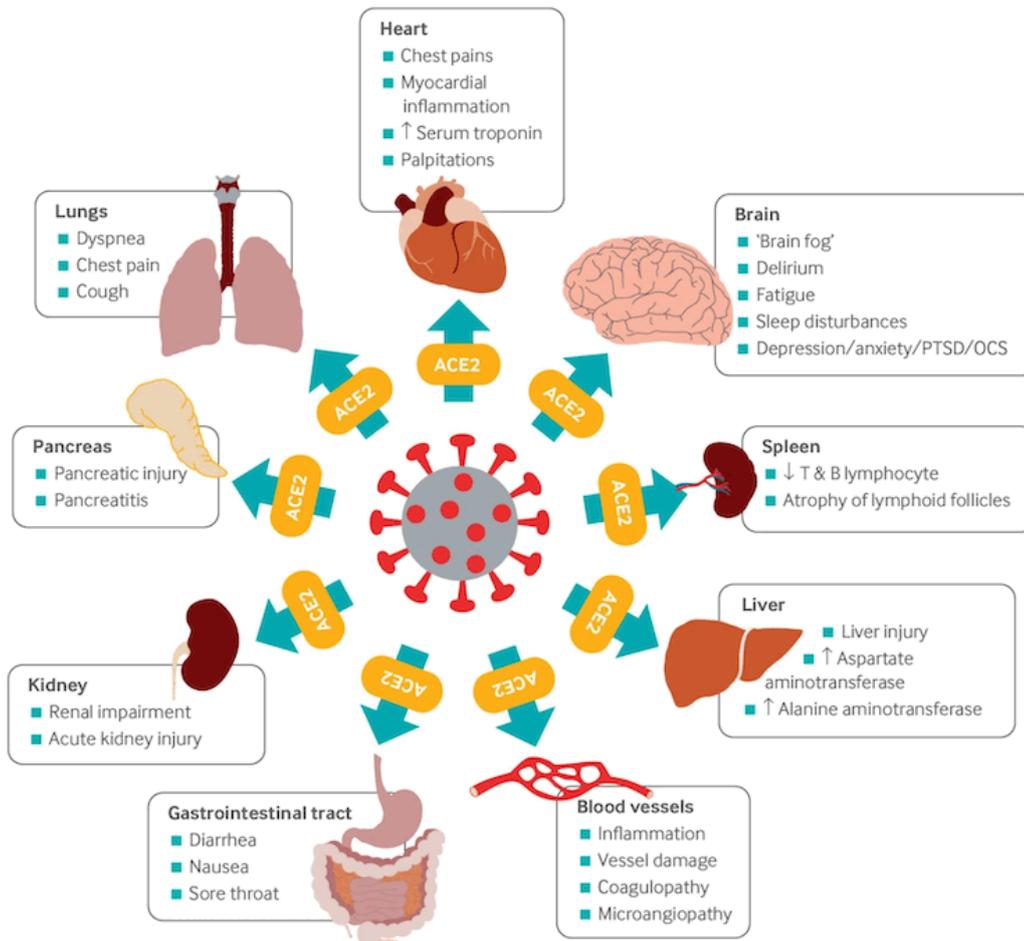


Figura 8. Órganos receptores de ACE2 y principales complicaciones (16)

3. RESPUESTA INMUNOLÓGICA.

En la inmunidad protectora frente a SARS-CoV-2 intervienen tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, en sus vertientes humoral y celular. La respuesta frente a SARS-CoV-2 depende de la especificidad antigénica, siendo los principales antígenos del virus que exhiben capacidad neutralizante el dominio N-terminal (NTD) y el RBD de S1 y la S2 (17).

La infección por el SARS-CoV-2 provoca respuestas inmunitarias diferentes en los distintos individuos, las cuales determinan la gravedad de los síntomas. Algunos individuos se recuperan con los síntomas más leves o permanecen completamente asintomáticos; en cambio, en otros, la

infección vírica provoca manifestaciones graves de la enfermedad que dan lugar al SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda o Síndrome de distrés respiratorio agudo) (18) y a la falla multiorgánica (14). La progresión hacia SDRA está relacionada con una hiper-activación inmune, que se ha denominado síndrome de activación macrofágica y tormenta de citoquinas, en la que produce una liberación excesiva e incontrolada de mediadores pro-inflamatorios con un incremento de marcadores de activación de macrófagos (14)

La COVID 19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable; sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral (19), según el curso de la COVID se puede dividir en estadios que al sincronizarse con las etapas de la Respuesta inmune (RI) permite definir cuando y cuál será la respuesta inmunoterapéutica para emplearse de manera segura y lo más eficaz posible (5), dependiendo del estadio o fase que se encuentre: infecciosa o inflamatoria, siendo la infecciosa la primera en aparecer y la segunda una semana después del contagio (5,6). En la Figura 9 se relaciona el estadio de la enfermedad con la respuesta inmunitaria.

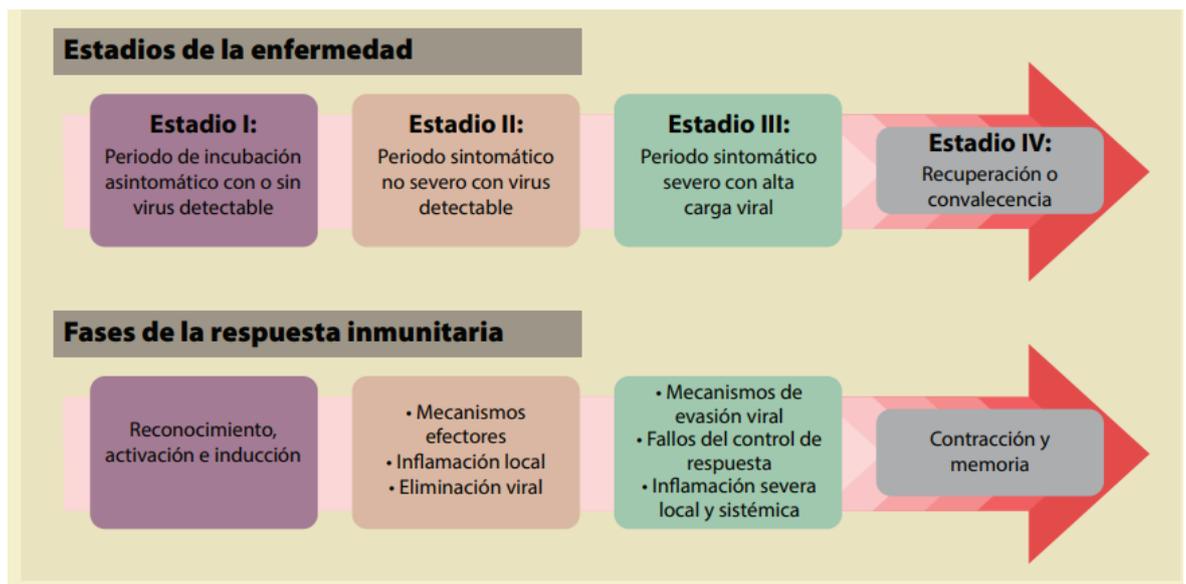


Figura 9. Relación entre las etapas de la COVID 19 y las fases de la respuesta inmune (5).

3.1 INMUNIDAD INNATA

En la primera línea de defensa se hallan las barreras constitutivas del sistema respiratorio, entre las que se encuentran la tos, los estornudos, la integridad de la barrera epitelial, el mucus, sustancias microbidas y el surfactante pulmonar (SP), este último contiene proteínas que se unen a la proteína viral S para detener la infección con acción microbida (5)

El virus puede evadir las barreras de protección, para así llegar e infectar a las células dianas, las cuales reconocen patrones moleculares asociados al virus o patógenos (PAMPs) mediante receptores reconocedores de patrones (PRRs), en el caso de los COV su PAMP esta asociado a su RNA, entre los PRR se incluyen principalmente los receptores tipo Toll (TLR) los cuales corresponden a proteínas transmembrana que presentan dos dominios: un dominio exterior que se une a PAMP y un dominio interior que inicia las vías o cascadas de señalización , induciendo diferentes respuestas biológicas (1,5). (Figura 10).

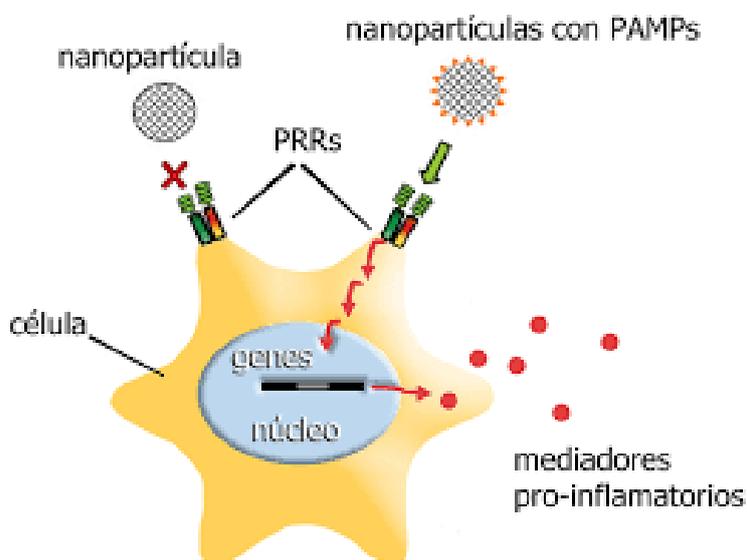


Figura 10. Representación de reconocimiento entre PRR y PAMP (20).

Entre las vías de señalización activadas y los patrones de transcripción podemos mencionar el Factor nuclear Kappa B (NF-Kb), proteína

activadora (AP-1), factor de regulador del interferón 3 (IRF3) y factor regulador del interferón 7 (IRF7), que inducen los mecanismos de expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias esenciales en la etapa inicial (1,5).

3.1.1. INDUCCIÓN DE INTERFERÓN TIPO 1

IRF3 e IRF7 promueven la producción de interferón tipo I (INF-a e INF-b) los que son importantes frente a las respuestas antivirales, ya que son capaces de suprimir la replicación y diseminación viral en etapas tempranas, además de inducir una respuesta inmune adaptativa efectiva (1), si esto no se logra en los primeros 7 días, estos mismos mecanismos contribuyen a la inflamación y daño pulmonar (5) (Figura 11).

Los coronavirus implementan múltiples estrategias para interferir con la señalización que conduce a la producción de IFN. Dichas estrategias de amortiguación se encuentran estrechamente asociadas a la gravedad de la enfermedad. En los casos graves o letales de infección por SARS-CoV-2 se observó una mayor afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos al territorio pulmonar. Los macrófagos, tras verse infectados, realizan presentación de antígenos a las células T. Este proceso, en el que se añade la presencia de PAMP derivados de virus, conduce a la activación y diferenciación de células T, incluida la producción de citocinas asociadas con los diferentes subconjuntos de células T (1,5,21,).

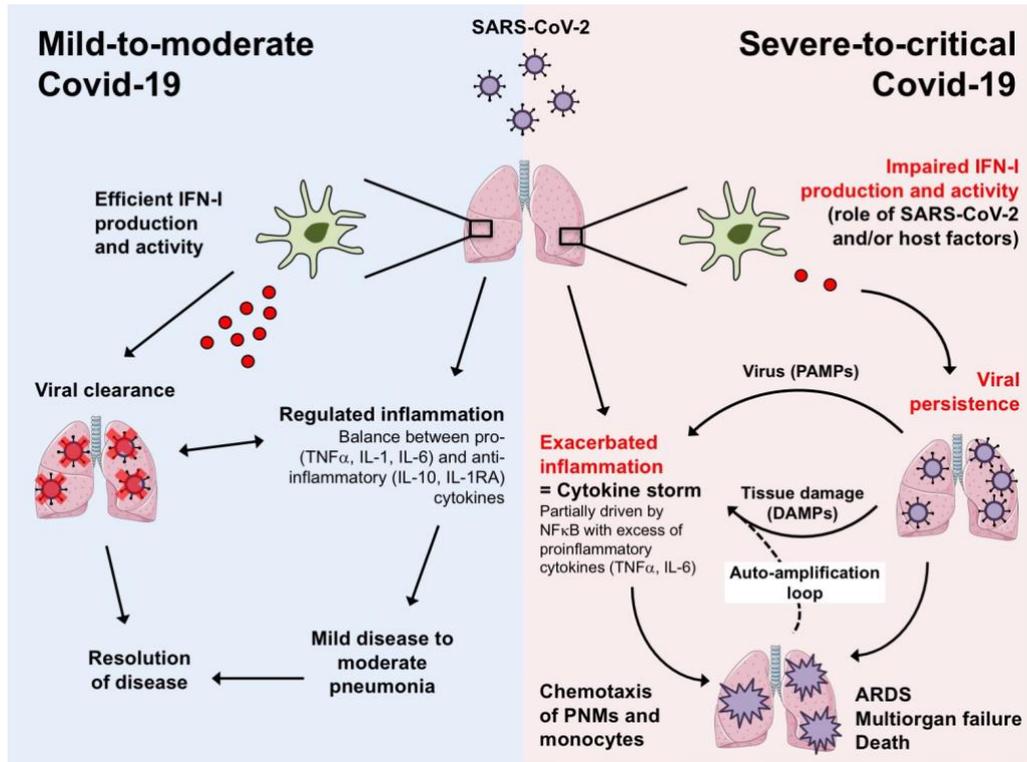


Figura 11. Una vez iniciada la activación del INF-1 , se encargara de detener la replicación del ARN viral, para así detener la infección. En caso de que no se disemine el virus, comenzara una respuesta inflamatoria afectando principalmente los pulmones, provocando migración de monocitos, macrófagos y otras células que llegan a causar más daño al órgano (15)

3.1.2. SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS (SAM).

Los casos severos de COVID 19 han presentado niveles altos de neutrófilos, disminución de monocitos, eosinófilos y basófilos, así como niveles normales de las proteínas del complemento C3 y C4. Las células natural killer (NK) están disminuidas, lo que se atribuye a la expansión descontrolada de neutrófilos y macrófagos (5,7,11).

Los macrófagos juegan un papel determinante por ser una de las principales fuentes de citosinas proinflamatorias, que unidas a las células secretadas por las células epiteliales pulmonares, contribuyen a la lesión pulmonar aguda. Los macrófagos son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, como resultado del fenómeno de amplificación mediado por IgG y formar células gigantes multinucleadas. Esto provoca respuestas excesivas

o desreguladas como el Síndrome de Activación de Macrófagos que es una complicación grave y mortal. Consiste en la expansión y activación incrementada de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8, dando como resultado una producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, generando una tormenta de citocinas (5).

3.1.3. TORMENTA DE CITOCINAS

Una vez que el virus se encuentra atacando el sistema respiratorio, se producirá un aumento exacerbado de citocinas, en este incremento podemos encontrar a citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12, así como el factor de necrosis tumoral α incrementando la permeabilidad vascular lo que puede favorecer la falla respiratoria de los pacientes con COVID 19. La citocina que ha llamado la atención es la Interleucina-6 (IL-6) la cual dirige la expresión de la proteína C reactiva. La IL-6 puede señalizar por via cis y por via trans. La señalización ocasiona una tormenta de citocinas implicando la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como una expresión reducida de E-caderina (glicoproteína transmembranal responsable de la unión célula-célula) en las células endoteliales. Esto contribuye a la fuga y permeabilidad vascular implicados en la hipertensión y difusión pulmonar en SDRA (15).

El SARS-CoV-2 induce la producción de IL-6 que amplifica la respuesta inflamatoria y de IL-12 que actúa sobre linfocitos T y células NK, induce el desarrollo de subconjuntos Th1 y amplifica la inflamación pulmonar (5,19).

En la Tabla 2 se muestra un listado de las citocinas presentes y su función (22).

CITOCINA	FUENTE	FUNCION
IL-1a	Monocitos y macrófagos.	Proinflamatoria, liberación de histamina, pirógeno.
IL-1b		
IL-2	Linfocitos T	Estimula proliferación y diferenciación de T y NK

IL-3	Linfocitos T	Diferenciación de precursores hematopoyéticos.
IL-4	Linfocitos Th2	Promueve Th2 e inhibe Th1
IL-5	Linfocitos T	Diferenciación eosinófilos.
IL-6	Monocitos.	Induce proteínas en fase aguda y activa las células B
IL-7	Cel. Estromales.	Crecimiento de precursores B
IL-8	Monocitos.	Factor quimiotáctico.
IL-9	Linfocitos T	Diferenciación precursores eritroides y también T.
IL-10	Linfocitos Th2	Induce inmunosupresión inhibiendo TNF- alpha, IL2.

3.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa es esencial en la eliminación de las células infectadas y de los posibles reservorios virales en el organismo, además de garantizar la memoria inmunitaria. Si la inmunidad adaptativa falla, es insuficiente o se inicia tardíamente, el virus puede adquirir ventajas adaptativas (figura 12). El microambiente de citocinas generado en la inmunidad innata modula la dirección de las respuestas adaptativas. Los estudios realizados muestran que existe una marcada linfopenia a predominio de los linfocitos T, con valores de linfocitos B en el rango hematológico normal. En la infección por SARS-CoV-2 existen afectaciones de la respuesta inmune adaptativa en sus etapas tempranas (5).

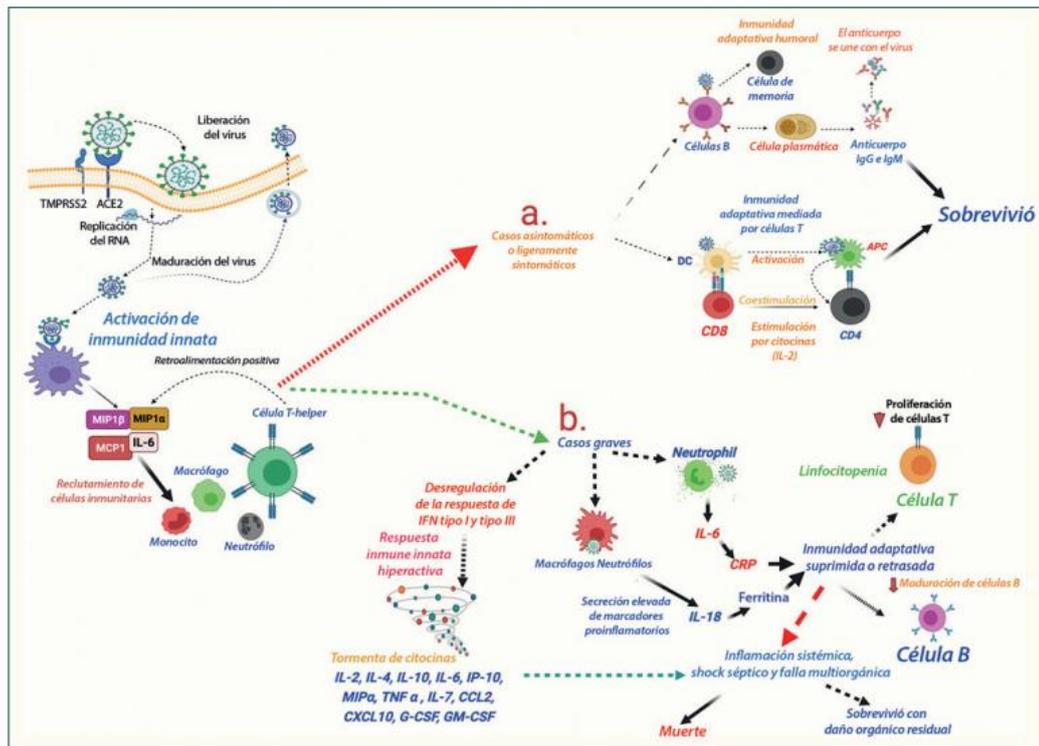


Figura 12. Descripción esquemática de las respuestas inmunitarias en los casos asintomáticos, ligeramente sintomáticos y graves de COVID 19. La invasión del SARS-CoV-2 mediada por el receptor de entrada a la célula huésped y las proteasas asociadas con la entrada conduce a la activación de la respuesta inmunitaria innata y al reclutamiento de células inmunitarias circulantes en el epitelio pulmonar. Además, la respuesta inmunológica es diferente en casos asintomáticos/ligeramente sintomáticos y graves de pacientes con COVID 19: (a) en los casos asintomáticos y levemente sintomáticos, una activación óptima de la respuesta inmunitaria adaptativa humoral y mediada por células T conduce a la curación de los pacientes; (b) en los casos graves, se observa una respuesta inmunitaria innata hiperactiva que conduce a una tormenta de citocinas y, en consecuencia, a la muerte de las células T y a una respuesta humoral mediada por células B retrasada o suprimida, que da lugar a resultados muy desfavorables para los pacientes (14)

3.2.1. INMUNIDAD ADAPTATIVA CELULAR

Los linfocitos TCD4+ y los TCD8+ juegan un papel importante en la eliminación de las células infectadas por el virus y en el control de la respuesta innata. Los antígenos del SARS-COV-2 se presentan mediante moléculas del MHC-I a linfocitos TCD8+ específicos. La respuesta tipo Th1 desempeña un papel dominante en la inmunidad adaptativa en las

infecciones virales, ya que producen linfocitos T citotóxicos y anticuerpos neutralizantes. Las pruebas actuales indicaron fuertemente que este tipo de respuesta es clave para el control exitoso del SARS-COV y MERS-CoV, y probablemente igual para el SARS-COV-2 (5).

En la COVID 19, el grado de linfopenia es un predictor de mal pronóstico. Esta varía desde moderada > 20% de linfocitos, en pacientes estables o con síntomas moderados; grave entre < 20% y > 5% en pacientes graves; y crítica cuando el paciente presenta < 5%, coincidiendo con el paciente crítico. En estos, la afectación de los TCD4+ es más pronunciada, pero el índice CD4/CD8 permanece en el rango normal. Se evidencia que la linfopenia se puede acompañar de agotamiento de los linfocitos TCD4+ y TCD8+, lo cual se asocia con la severidad de la enfermedad y mal pronóstico. Los estudios inmunofenotípicos iniciales de linfocitos T por citometría de flujo, evidencian que, dentro de la linfopenia, los fenotipos T cooperadores vírgenes (CD3+ CD4+ CD45RA+) aumentan, mientras que los de memoria (CD3+ CD4+ CD45RO+), los citolíticos (CD3+ CD8+ CD28+) y los reguladores (CD3+ CD4+ CD25+ CD127bajo) disminuyen, fundamentalmente en casos graves. El equilibrio entre los TCD4+ vírgenes y de memoria es crucial para mantener una respuesta inmune eficiente (5). En la tabla 2 se muestran las proteínas proinflamatorias, citocinas, y la función que desempeñan en la respuesta inmune (5).

Tabla 2. Linfocitos participantes en la respuesta inmune y su función (23).

MOLECULA	SINONIMO	FUNCION
CD11a	LFA-1a	Adhesión celular por medio de la interacción con CD54.
CD43	GpL115	Antiadhesion y adhesión celular leucocitaria por medio de la interacción con CD54.
CD40L	CD154	Coestimulacion y producción de anticuerpos por la onteraccion con CD40.
CD27	S152	Señal coestimuladora para células B y T por la interacción con CD70.
CD40RO	CD45	Activación de linfocitos T y B por la interacción con CD22.

CD5	Leu 1	Modula señalización de complejos TCR y BCR al unirse con CD72.
CD4	L3T4	Correceptor en la activación de linfocitos T ayudadores por su unión a la molécula HLA-II.
CD8	Leu- 2	Correceptor en la activación de linfocitos T citotóxicos por su unión a la molécula HLA-I.
CD3	T3	Correceptor en la activación de linfocitos T.
CD2	LFA-2	Regulación de la energía de las células T al interactuar con CD58.
CD28	T44	Coestimulación de linfocitos T y producción de citoquinas por la interacción con CD80 y CD86.
CTLA-4	CD152	Regulador negativo de la activación de linfocitos T al interactuar con CD80 y CD86.
4-1BB	CDw137	Coestimulación y proliferación de linfocitos T por la unión a 4-1BBL.
CD30	Ber-H2	Muerte celular mediada por el receptor para Ag de linfocito T al unirse con CD30L.

El agotamiento linfocitario en el SARS-CoV-2 juega un papel importante la sobre expresión del receptor inhibitorio NKG2A, en las células NK y TCD8+. Esto deviene en disminución de las moléculas CD107a, IFN, IL-2, granzima B y TNF α , lo cual define al linfocito como exhausto. La molécula NKG2A constituye otro punto de control negativo de la RI, junto con las moléculas CTLA-4, PD-1 y TIGIT. Esto sugiere que la alta expresión de NKG2A, puede asociarse con el avance de la enfermedad y el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en la etapa temprana. Estudios plantean que la infección directa del linfocito por el virus puede ocurrir ya que presenta el receptor ACE2, lo que pudiera llevar a la muerte del mismo. La producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, la respuesta exuberante de IFN tipo I, altos niveles de glucocorticoides como resultado de una respuesta de estrés y la activación del receptor NKG2A puede inducir la apoptosis de los linfocitos (5).

3.2.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA HUMORAL

La respuesta inmune humoral efectiva prevé la producción de anticuerpos (Ac) neutralizantes que eliminen la diseminación viral e infección de nuevas células y prevenir las reinfecciones futuras. Los tipos de respuestas generadas por los linfocitos T son: Linfocitos T helper (CD4+), que organizan la respuesta adaptativa activando a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) que son esenciales para matar a las células infectadas por el virus. El perfil de anticuerpos (Ac) contra el virus SARS-COV-2 tiene un patrón típico de producción de IgM e IgG. Esta última específica de las proteínas S y N. Las IgM desaparecen al final de la semana 12 y las IgG persisten más tiempo, indicando que pueden desempeñar un papel protector. En los pacientes con COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal (Figura 13). Solo en los pacientes críticos disminuye ligeramente la IgM. La respuesta tardía y débil de los Ac se asocian con un resultado desfavorable (1,5).

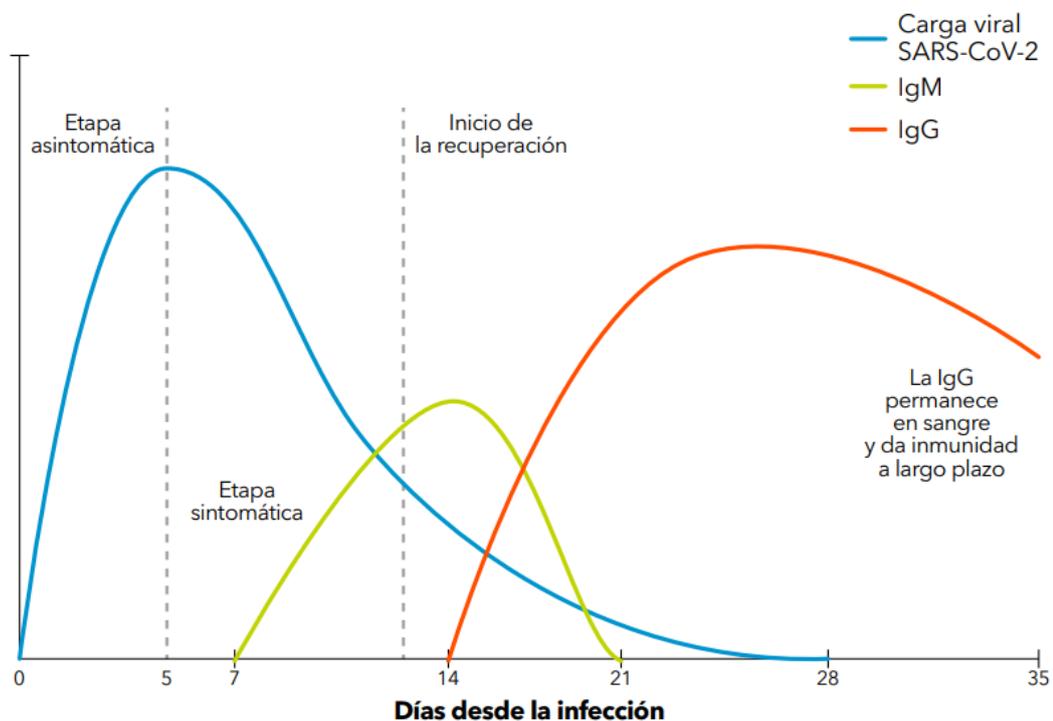


Figura 13. Grafica representativa de la detección de la carga viral y de los anticuerpos generados por el hospedero en la historia natural de la infección por SARS-COV-2 (24).

3.3. MECANISMOS DE EVASIÓN INMUNITARIA

Al igual que otras familias virales, los coronavirus han desarrollado estrategias de inmunoevasión a partir de la presión selectiva de los mecanismos efectoros del sistema inmune. Los coronavirus están particularmente adaptados para evadir la detección inmune: la interferencia en el reconocimiento de interferón, el cross talking intercelular y la señalización intracelular suponen los 3 modos fundamentales para lograr evadir la actividad inmunitaria. Este hecho implica una mayor persistencia viral y una activación de la respuesta inmune retardada cuando el daño tisular es mayor. Tal hecho genera una producción de IFNs-I tardía o insuficiente que conlleva a una señal de injuria muy grande y a un estado hiperinflamatorio local, que producirá una activación desproporcionada del sistema inmune adaptativo y el cuadro de síndrome de activación macrofágica (21).

4. MANIFESTACIONES EN CAVIDAD BUCAL

Como se sabe, la primera manifestación de la infección por SARS-CoV-2 es de tipo respiratorio, se han logrado observar algunas lesiones, que aunque no son propias de la enfermedad, son comunes debido a las secuelas ante la respuesta inmunológica del organismo, así como consecuencia del nivel de severidad de la enfermedad como medicamentos aplicados para la misma (13)

Se hizo la revisión de artículos con casos positivos a COVID 19 en pacientes de diferentes edades, sexo y con alguna comorbilidad, así también si tuvieron atención médica y si fueron tratados con algún medicamento. De los casos estudiados y reportados, las lesiones bucales a partir de la infección con SARS-CoV-2, fueron más evidentes en poblaciones del sexo femenino con un promedio de edad de 40-45 años.

De acuerdo a la severidad o etapa de infección, las lesiones bucales se fueron haciendo presentes, algunas iban desapareciendo con la resolución de la enfermedad , otras se acentuaban debido a los medicamentos, y unas fueron índices de casos positivos antes de que se presentaran los primeros síntomas conocidos (25).

Los posibles síntomas relacionados con la cavidad oral incluyen hipogeusia, xerostomía y alteraciones quimiosensoriales, destacándose que pacientes positivos a COVID 19 presentan diferentes grados de gravedad y aparición de alteraciones del gusto (12). De acuerdo con la zona afectada y grado de severidad de la enfermedad, se van a presentar lesiones a consecuencia del virus, ya sean lesiones únicas o múltiples, sintomáticas o asintomáticas, así como oportunistas, esto debido a los marcadores existentes en dichos tejidos (15).

Se han llegado a presentar infecciones fúngicas oportunistas, infección recurrente por el virus del herpes simple oral, ulceraciones orales inespecíficas, disgeusia, ulceraciones y gingivitis, como resultado del sistema inmune deteriorado y la mucosa oral susceptible en pacientes positivos al coronavirus . Se ha sugerido que la enfermedad periodontal (EP) tiene relación con la gravedad del COVID 19, dado que los pacientes con intubación muestran su salud oral deteriorada produciendo disbiosis de la microbiota oral que podrían desencadenar la EP gracias a la aparición de periodonto patógenos; por lo tanto, la entrada del virus puede subvertir el sistema inmune y la microbiota oral del huésped, desencadenando la disbiosis que puede permitir la asociación grave de la EP con el COVID 19 (12).

Así mismo, la mala higiene oral se considera un riesgo para las complicaciones en pacientes predispuestos a biofilms alterados por diabetes, hipertensión o enfermedades cardiovasculares; aumentando el riesgo de infecciones respiratorias y posibles complicaciones bacterianas

post virales, donde las bacterias desempeñan un papel importante para aumentar la posibilidad de complicaciones como neumonía, neumonía aguda, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, shock séptico y muerte. La infección grave por COVID-19, junto con las medidas terapéuticas y farmacológicas asociadas, podrían agravar las afecciones orales con etiología de mecanismos inmunes y a la vez, puede interferir con la dinámica del equilibrio de la microbiota que conduzca a varias infecciones micóticas oportunistas, xerostomía relacionada con una disminución del flujo salival, ulceraciones y gingivitis; por lo que se hace necesario monitorear de cerca la salud oral de los pacientes que sean dados de alta (12).

Las manifestaciones intraorales en pacientes con covid-19 se presentan, en muchas ocasiones, previo a la sintomatología respiratoria, aunque las lesiones exantemáticas observadas en los pacientes portadores de covid-19 pueden ser vistas en otros procesos virales; la presencia de dolor, así como el tiempo de evolución pueden ser factores por considerar (26).

De todas las lesiones de la cavidad oral, los sitios más afectados fueron la lengua, con el 26 %; seguida de los labios, con el 21 %, y el paladar (paladar duro o blando), con el 20 %. Los sitios con menor afectación fueron la mucosa bucal y la encía, con el 8 % cada una; seguidas de la orofaringe y la comisura labial, con el 6 % y el 5 %, respectivamente, y el piso de boca y la zona retromolar, con el 3 %. El 3 % restante fueron reportadas en la cavidad oral sin describir un sitio específico de afectación (25).

- Lesiones vesiculares: Las úlceras se observan con mayor frecuencia en pacientes con SARS-CoV-2, se caracterizan por la pérdida de sustancia que afecta al epitelio y al tejido conectivo subyacente y se pueden presentar entre las primeras 24 a 48 horas (27). Se encontró que es posible que las úlceras se presenten de formas irregulares o

definidas, asintomáticas o dolorosas y con lesiones únicas o múltiples (25).

Ubicación: paladar, labios, comisuras, lengua, mucosa bucal, piso de la boca y zona retromolar (Figura 14).



Figura 14. Fotografía clínica de una lesión ulcerosa. 1. Se observan aftas en su etapa inicial en el labio inferior, 2 aparición de lesión en el labio superior, 3 lesión vesicular en el labio inferior (28).

- Lesiones vasculares: La formación de micro trombos y hematomas en piel y mucosas en pacientes internados por sars-Co-V2 han sido relacionados al incremento en los niveles de los productos de degradación de la fibrina (dímeros D), así como a las anomalías en los tiempos de coagulación (27).

Este tipo de lesiones pueden ser multifactoriales, pero han tenido relación con el nuevo virus SARS-CoV-2, ya que, el organismo al ser atacado, manifiesta mecanismos de defensa que no siempre pasan desapercibidos. Entre las lesiones vasculares mayormente encontradas podemos mencionar las siguientes:

- Máculas: Las máculas se describieron como lesiones rojizas, púrpuras o blanquecinas que afectaron principalmente la lengua, el paladar duro y los labios (Figura 15). Se sugiere que pueden estar relacionadas con un patrón exantémico inducido por la acción inflamatoria con el virus o con un trastorno vascular trombótico

inducido por la acción de mediadores del sistema complemento en las paredes microvasculares, lo cual genera un daño en las células endoteliales y activa factores de coagulación. Ello lleva a una trombosis microvascular con la consecuente alteración cutánea (25).



Figura 15. Fotografía clínica de una mácula presentada a nivel de paladar (27).

- Eritema: Las lesiones eritematosas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Por lo general, se describe una lesión única. Se ha reportado su aparición en la lengua, el paladar duro, la orofaringe y las amígdalas (Figura 16). La aparición de este tipo de lesiones se ha asociado con una posible vasculitis que podría ser inducida por inflamación vascular, exantema viral, enfermedad similar a la de Kawasaki, deterioro de la salud sistémica e inmunosupresión, tratamientos farmacológicos para la COVID 19 o una posible reacción de hipersensibilidad de la mucosa a la presencia del SARS-CoV-2 en el epitelio (25).



Figura 16. Fotografía clínica de un eritema presentado en paladar duro y mucosa yugal (27)

- Equimosis: marcas rojizas o purpuras que pueden presentarse en piso de boca (Figura 17). Están relacionadas también a alteraciones de la cadena de coagulación, ya sea por medicamentos o por la infección del virus en el organismo.



Figura 17. Fotografía clínica de equimosis presente en piso de lengua (27).

Todas estas lesiones de tipo vasculares, fueron mejorando con el pasar del tiempo y la diseminación de la viremia, una vez que el sistema inmune no estaba deprimido y la infección desaparecía.

- Queilitis: Las lesiones queilíticas se describieron como fisuras, lesiones escamosas o erosiones en las comisuras labiales. Pueden presentarse de forma uni o bilateral, generalmente son dolorosas y,

en algunos casos, están asociadas a *Candida*. Dentro de los reportes se han descrito fisuras en las comisuras labiales, junto con sensación de boca seca, disgeusia y ageusia; en estos casos se sugiere que estas lesiones se atribuyan a estados de inmunosupresión o estrés (24) (Figura 18).



Figura 18. Fotografía clínica de Queilitis en la comisura del labio (29)

- Depapilación lingual o Lengua covid: Los casos de depapilación lingual en pacientes con la COVID-19 han presentado disgeusia, anosmia, sensación de ardor y boca seca como síntomas asociados. Se observó que la depapilación apareció en todo el dorso lingual o en los bordes únicamente. Dentro de las posibles causas, se propuso una relación con cierto grado de inmunosupresión asociada a la infección por el SARS-CoV-2 o una mucositis oral generada por hipersensibilidad a la presencia del SARS-CoV-2 en el epitelio afectado (25). Las manifestaciones bucales se pueden presentar entre 4 días antes del inicio de los síntomas respiratorios y hasta 12 semanas después del inicio de los síntomas (26). Figura (19).



Figura 19. Fotografía clínica de la Descamación de la lengua y boca seca (30)

Se plantea que según mejoraba la infección por COVID, mejoraban este tipo de lesiones de la lengua, pero quedan con algunas consecuencias, entre ellas fisuras o grietas. De igual manera, se han encontrado otras alteraciones en la lengua, la más frecuente fue la papilitis lingual transitoria anterior en forma de U asociada o edema lingual; estomatitis aftosa, mucositis, glositis con depapilación en parches, es decir, zonas de la lengua más lisas y que se asocian en muchas ocasiones a la pérdida del gusto (26).

- Estomatitis aftosa recurrente: las lesiones aftosas en la cavidad oral se asocian con diferentes factores desencadenantes, como traumatismos, tabaquismo, infecciones, enfermedades reumatológicas, deficiencias nutricionales, medicamentos, entre otros. En estudios en los que se relacionan con la presencia de infección por la COVID 19 se ha encontrado que afectan distintas zonas de la cavidad oral, como la mucosa labial, el dorso, los bordes laterales y vientre lingual, el paladar duro, el pilar amigdalino, la mucosa bucal y unión mucogingival (figura 20); pueden variar desde lesiones únicas a lesiones múltiples, generalmente dolorosas (26).

Este tipo de lesiones van mejorando con el paso de la diseminación de la enfermedad o con tratamiento farmacológico en un lapso de 8 días (27).



Figura 20. Fotografías clínicas de un paciente con Estomatitis aftosa recurrente afectando vientre lingual y mucosa (31)

- Enantema vesicular palatofaríngeo: Su presencia suele asociarse fuertemente con una etiología viral, sobre todo cuando se observa un patrón petequeial. Su presentación es múltiple en la mayoría de los casos y no se reporta sintomatología. Se sugiere que el enantema encontrado es patognomónico de COVID 19 por cepas clásicas, y se puede considerar una alternativa clínica para el diagnóstico y el tratamiento tempranos; sin embargo, requiere ser correlacionado en posteriores estudios de epidemiología genómica (25,32) (Figura 21).

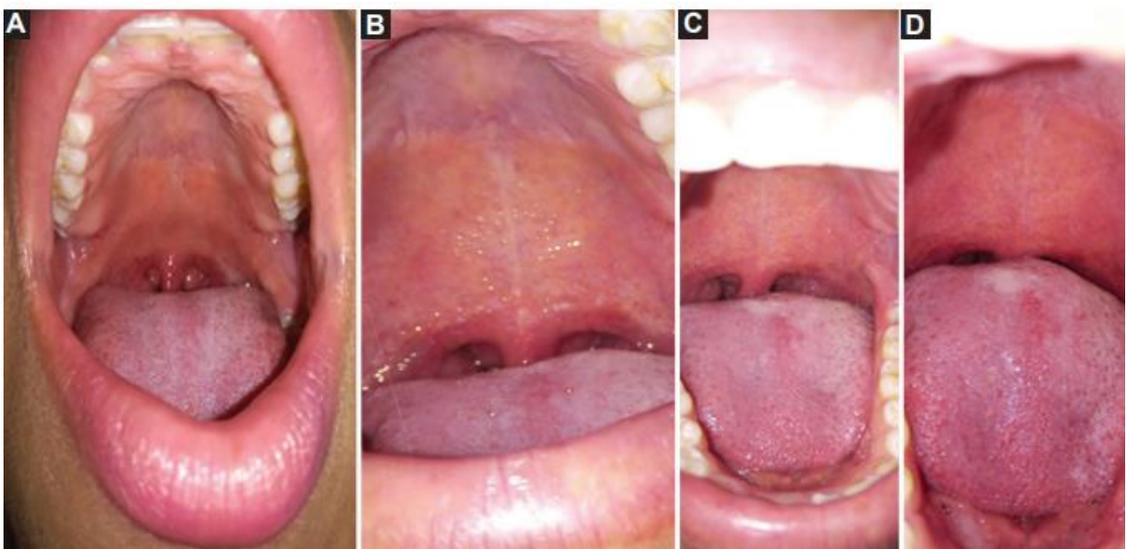


Figura 21. Enantema vesicular palatofaríngeo y su evolución en pacientes con COVID-19. A: primeros tres días de la infección. B: después del tercer día. C: a los 14 días. D: a los 27 días, ya tratada la viremia. (32)

Estas lesiones fueron observadas en un grupo de pacientes positivos a COVID19, los cuales fueron tratados con dexametasona, azitromicina, ivermectina y ciclosporina A (32).

- Gingivitis: Las lesiones que afectaron el tejido gingival incluyeron gingivitis, gingivitis ulcerativa necrozante y gingivitis descamativa. Todas estas lesiones fueron múltiples y dolorosas. Su mejoría ocurrió en simultáneo con la recuperación de la sintomatología de la COVID 19. En cuanto a la etiología de la gingivitis ulcerativa necrotizante (figura 22), se atribuye su aparición a una coinfección bacteriana en simultáneo con la COVID 19. En el caso de la gingivitis descamativa, se propone un exantema viral provocado por la acción del SARS-CoV-2, ya que se ha observado la aparición de lesiones tipo ampolla, úlceras, aftas, gingivoestomatitis herpética, etc., resultado de la acción viral (26).



Figura 22. Fotografía clínica de Gingivitis ulcerativa necrosante (33)

Otra consideración que debe tomarse en cuenta en las manifestaciones clínicas intraorales en pacientes con SARS-CoV-2 es la posibilidad de

infecciones oportunistas por la inmunosupresión, como el virus del herpes simple (hsv-1) o condicionadas a reacciones adversas a los tratamientos otorgados a estos pacientes vía oral o parenteral como son retrovirales, tromboembólicos, corticoesteroides, antibióticos, antimicóticos por vía parenteral, así como al apoyo mecánico ventilatorio en casos severos.

En cuanto a los tipos de lesiones, se encontró que eran muy variadas. La mayoría correspondieron al grupo de úlceras y erosiones, con un 16 %, y estomatitis (estomatitis aftosa, aftas y aftas menores), con el 16 %. También se describieron máculas y enantema con el 7 % cada una; eritema y necrosis (necrosis superficial y necrosis hemorrágica), con el 6 % cada una; queilitis o queilitis comisural, gingivitis (gingivitis ulcerativa necrotizante, gingivitis descamativa) y petequias, con el 5 % cada una; seguidas de lesiones por virus del herpes simple (VHS), con el 4 %; candidiasis, con el 3 %, y angina bullosa hemorrágica y depilación lingual, con el 2 % cada una (25).

5. PREVENCIÓN

Se han tomado varias medidas de prevención que actualmente forman parte de nuestra vida diaria, la OPS nos da las recomendaciones básicas como lo es el uso obligatorio de cubrebocas, mantener una distancia de 1.5m de distancia en lugares públicos, evitar el saludo de mano o beso, usar caretas o lentes de protección, lavado de manos y uso de desinfectante como gel antibacterial así como estornudar y toser en el ángulo del brazo (figura 23).



Figura 23. Representación de medidas preventivas para disminuir el contagio contra COVID 19 (34).

Estas medidas, al ser básicas, no aseguran que no exista la posibilidad del contagio, pues hay varias determinantes que influyen para que sean efectivas, como lo es el uso correcto del cubrebocas, desde su colocación hasta la manera de desecharlo, pues de hacerlo de la manera incorrecta, en vez de prevenir, se aumenta el porcentaje de propagar el virus, pues recordemos que tiene una vida promedio de 2 horas a 9 días en superficies como metal, plástico y vidrio. La carga viral va a depender del tipo de material y las condiciones a las que esté expuesto, se hizo un estudio en el cual se identificaron diversas superficies comunes que podrían llegar a propagar el virus, incluyendo el cubrebocas y distintos tipos de desinfectantes que disminuyen dicha carga viral. Estos estudios fueron de suma importancia, pues nos daban información sobre como disminuir el riesgo de contagio con actividades simples como limpiar y usar adecuadamente las barreras de protección. A continuación, se muestra una tabla D comparativa de las superficies estudiadas y el tiempo de vida del virus, así como la eficacia de algunos desinfectantes de uso diario (35).

Tabla 4. Evidencia de viabilidad (capacidad de replicación viral) y efectividad desinfectante de algunos productos en diversas superficies comunes al contagio (35)

SUPERFICIE	VIABILIDAD	TIEMPO DE VIDA MEDIA (IC95%)	DESINFECTANTE	TIEMPO DE EXPOSICION
Carainterna cubrebocas	7 días	23.9	Etanol 70%	5 minutos
Billete	<96 horas	7.9	Etanol 80%	30 segundos
Tela	<48 horas	NR	Etanol 100%	30 segundos
Acero inoxidable	3 días	5.6	Cloro	5 minutos
Vidrio	<96 horas	4.8	Jabón para manos	15 minutos

IC: intervalo de confianza al 95%

NR: no reportado

6. VACUNAS

Desde la emergencia de esta enfermedad más de 250 grupos en el mundo se encontraban en el desarrollo de vacunas que fueran seguras y efectivas contra este nuevo virus. Fue hasta el 12 de febrero de 2021 cuando ya existían 66 vacunas en fase clínica, de las cuales 21 se hallaban en fase 3 y 176 en fase preclínica. La mayoría de estas vacunas tenían en común conseguir una respuesta inmunógena contra la proteína S o Spike del SARS-CoV-2 (36). La dificultad de elaborar una vacuna depende de varios factores, incluyendo identificación de antígenos que generen respuestas protectoras, la variabilidad de los microorganismos, la duración de la memoria inmunológica, además de la diferente respuesta que puede aparecer debido a factores genéticos, de edad o ambientales (37).

La primera vacuna se aprobó el 21 de diciembre del año 2019, y fue la vacuna Corminaty® (Pfizer/BioNTech), seguida de la de Moderna® el 6 de enero y la de AstraZeneca® el 29 de enero de 2021. Las 3 vacunas mostraron niveles de seguridad y eficacia adecuados. Las 2 primeras

vacunas autorizadas tienen un mecanismo de acción muy similar, utilizando plataformas de RNA mensajero encapsulado en una cobertura lipídica para facilitar su entrada en la célula. Este RNAm da las instrucciones a la célula para fabricar la proteína S, y después se desintegra rápidamente, sin integrarse en nuestro ADN. La vacuna de AstraZeneca® utiliza plataformas vectoriales, en concreto un adenovirus de chimpancé que vehiculiza el material genético necesario para codificar la proteína S al interior de las células humanas (36).

Cada vacuna introduce un tipo de antígeno, desencadena una respuesta inmune específica que, a su vez, genera la memoria inmunitaria que permite combatir al SARS-CoV-2 ante futuras exposiciones. Este antígeno es procesado por las células presentadoras de antígeno y presentado a las células T CD8+ y CD4+. Las citocinas Th1 también estimulan a las células T CD8+ y las citocinas Th2 inducen la producción de anticuerpos neutralizantes por parte de las células B. En la figura 25 se muestra un esquema de cómo las vacunas, usan distintos mecanismos para introducir un antígeno (37).

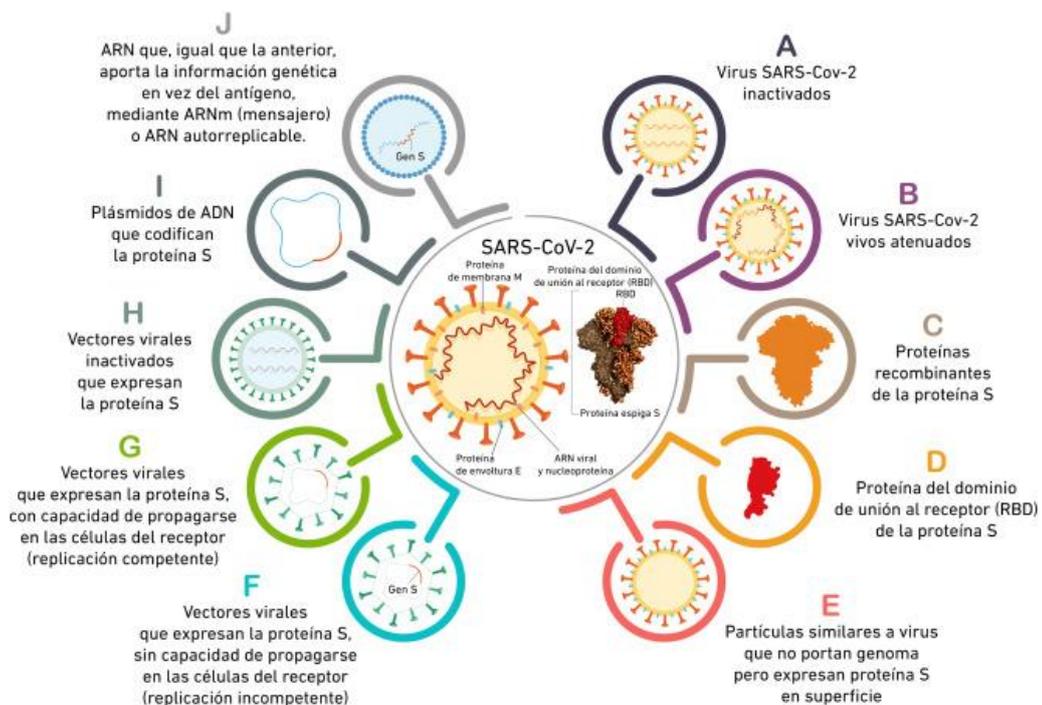


Figura 24. Diferentes formas que las vacunas usan para introducir un antígeno (37).

Dependiendo del tipo de vector que la vacune utilice, tendrá mayor o menor eficacia, esto debido a la respuesta inflamatoria desencadenada por la inmunidad innata. En la tabla 5 se hace una comparación de las vacunas, de acuerdo con su mecanismo de acción.

Tabla 5. Características comparativas de los distintos tipos de vacunas (37)

VACUNA	NOMBRE/ PAIS COMPAÑIA	COMPOSICION	CARACTERISTICA S ESPECIALES	VENTAJAS	INCOVENIENTE
Virus SARS-Cov-2 inactivados	CoronaVac® (Sinovac Biotech®, China)	Cultivo celular de SARS-CoV-2 e inactivación del virus por métodos químicos o físicos	La respuesta inmunitaria se dirige a las proteínas S, M, E y N. Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto (hidróxido de aluminio)	Más seguras que las vacunas vivas atenuadas, no pueden causar enfermedad y generan menos reacciones.	Generan menor respuesta inmune
	Covaxin® (Bharat Biotech®, India)	(formaldehído, calor o luz uv)			Reacciones locales a hidróxido de aluminio
Vectores virales	Vaxzevria® (Oxford/Astra Zeneca®, Reino Unido)	Utilizan otro virus, modificado para expresar un antígeno del SARS-CoV-2	AstraZeneca usa un adenovirus de chimpancé diseñado para expresar proteína S e inhabilitado para la replicación in vivo		Riesgo de pérdida de eficacia si son neutralizados por inmunidad preexistente. Para evitarlo usan vectores infrecuentes en humanos o con baja capacidad inmunogénica.
	Ad26Cov2-S (Janssen®, Estados Unidos)				
	Sputnik-V® (Gamaleya®, Rusia)				
Proteínas recombinantes	NVX-CoV2373 (Novavax®), Estados Unidos	Utilizan proteínas del virus creadas artificialmente, como la proteína del dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD)	Obtenidas por ingeniería genética, cuenta con la experiencia de otras vacunas autorizadas (hepatitis B, HPV, gripe). Utilizan adyuvantes para potenciar su efecto(MATRIX-M)		Generan menor respuesta inmune.
Vacunas ARN	BNT162/Comirnaty® (Pfizer®/BioNTech®, Alemania, Estados Unidos)	Contienen ARN mensajero (ARNm) que enseña a las células a producir la proteína que desencadena una respuesta inmunitaria ante una infección	Reacciones adversas más frecuentes (ARNm potente activador de la inmunidad) Especial precaución en personas con	No tienen capacidad de producir enfermedad (como las de virus atenuados) No tienen	Inestabilidad Dificiles condiciones de conservación Capacidad de estimular el sistema inmune innato, con

mRNA 1273 (Moderna®, Estados Unidos)	(induce la producción ribosomal de proteínas que codifican el antígeno). Las vacunas ARN autorreplicables contienen un complejo de ARN-polimerasa que amplifica el ARNm y produce mayor cantidad de antígeno	antecedentes de alergia y anafilaxia	capacidad de integrarse en el genoma del huésped (como las de ADN) Generan una respuesta inmune más intensa y duradera Estímulan el sistema inmune innato. ARNm y carrier lipídico actúan como adyuvante.	producción de INF1 y eventual disminución de eficacia
--------------------------------------	--	--------------------------------------	---	---

El perfil de tolerabilidad e inmunogenicidad de las vacunas varía según el tipo de antígeno y el adyuvante empleado. Las vacunas de ARN (potente activador de la inmunidad innata) inducen frecuentes reacciones adversas, aunque leves. Otros factores que modifican estos efectos son la edad (más reactogenicidad en jóvenes), un índice alto de masa corporal (quizá relacionado con una mala técnica de administración por inyección subcutánea), la inmunidad preexistente, la vía y punto de administración, la técnica de inyección, el sexo (mayor reactogenicidad en mujeres), algunos factores genéticos o raciales y la ansiedad (38).

7. CONCLUSIÓN

La respuesta inmunológica ante el SARS-CoV-2 va a tener como resultado un aumento en el número de células proinflamatorias, las cuales van a tratar de detener al virus antes de que éste empiece su proceso de invasión al organismo. Las células participantes en este proceso son los interferones, que son proteínas señaladoras que se encargan de inactivar la replicación del virus, para así evitar la infección viral.

Si los interferones no son capaces de inactivar al virus, comenzará una activación descontrolada de macrófagos, lo cual causará un aumento de neutrófilos y linfocitos, para así erradicar la infección viral, sin embargo, al

existir una cantidad excesiva de estas células, hay mayor probabilidad de daño pulmonar, debido a que éstas migran a los pulmones para atacar la infección, a su vez, como respuesta a este incremento, se harán presentes las citocinas, las cuales aumentan la respuesta inflamatoria.

Ocurre todo un proceso complejo de activación e inactivación de las células participantes en la respuesta inmunológica, esto debido a la capacidad del virus de evadir la respuesta inmune.

Existe una amplia gama de virus existentes que afectan a los seres vivos, pueden llegar a ser específicos en una raza o bien transmitidos de una a otra, causando enfermedad y afectando de manera diferente de acuerdo con el organismo huésped.

Es importante reconocer el papel que juega nuestro sistema inmune ante cualquier amenaza que lo afecte, pues éste puede verse afectado por diferentes factores, como nuestra edad, sexo, hábitos, sean nocivos (fumar, beber, consumir estupefacientes, alimentación) o saludables (hacer ejercicio, comer sanamente), alguna enfermedad crónica, etc.

Una vez que nuestro sistema inmune se ve comprometido, desencadenará una serie de respuestas que ayudarán al mismo a proteger al cuerpo, sin embargo, dichas respuestas pueden llegar a ser perjudiciales en vez de benéficas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. International journal of odontostomatology [Internet]. 2020 Sep 1;14(3):331–7.
2. Peralta G, Carozzo T, Sierra M, Bu E. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): la pandemia según la evidencia actual. Innovare: Revista de ciencia y tecnología. 2020 Apr 30;9(1):15–27.
3. Transmisión I. INFORMACIÓN Y EXPLICACIÓN DE LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI COVID COVID-19 INCUBACIÓN Y TRANSMISIÓN 07 Con la colaboración de [Internet]. 2020 May [cited 2022 Mar 2].
4. Statista, Coronavirus: número acumulado mundial de casos 2020-2022 [Internet]. Statista. 2022 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <http://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>.
5. Suárez Reyes A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19 y posibles tratamientos profilácticos. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2020 Jul 10;63(4):7–18. Available from: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un204b.pdf>.
6. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista Medica Herediana [Internet]. 2020 Apr 1;31(2):125–31.
7. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Dec 15];3(2).
8. Lam Cabanillas ER, León Risco AO, León Risco KB, Llamo Hoyos GL. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. 2021 Mar 15 [cited 2021 Sep 1];21(2):417–32.

9. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. Medwave [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2021 Jan 21];20(8).
10. Marco abierto de lectura | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <http://genome.gov/es/genetics-glossary/marco-abierto-de-lectura>.
11. Gutierrez Choque BJ, Aruquipa Quispe CJ. COVID-19: aspectos virológicos y patogénesis. Rev Cient Cienc Med 2020; 23(1): 77-86
12. Falcón-Guerrero BE, Falcón-Pasapera GS. Repercusiones en la Cavidad Oral Causadas por la Infección con COVID-19. International journal of odontostomatology. 2021 Mar;15(1):23–6.
13. Glenda ,D.D. La boca en tiempos de COVID. En : Cienciamayabeque. Clínica Estomatológica Docente Andrés Ortiz Junco:2021.
14. Kumar A, Narayan Ravi K, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. Mecanismos del COVID-19 en el cuerpo humano: Lo que sabemos hasta ahora. Kompass Neumología. 2022 Jan 24;1–18.
15. Rivera Gutiérrez S, Valentín N, Figueroa D. La enfermedad COVID-19 y el Virus SARS-CoV-2: conceptos y Definiciones, mecanismo De infección y aproximaciones Biotecnológicas Para tratamiento [Internet]. 2020 Aug.
16. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) - Etiología | BMJ Best Practice [Internet]. bestpractice.bmj.com. [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/aetiology>.
17. Rodríguez Hernández C, Sanz Moreno JC. Immunity against SARS-CoV-2: walking to the vaccination. Revista Española de Quimioterapia. 2020 Sep 11.
18. MedlinePlus enciclopedia médica. Síndrome de dificultad respiratoria aguda [Internet]. medlineplus.gov. [cited 2022 Apr 26].

Available

from:

<http://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000103.htm#>.

19. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2020 Oct 19];37:312–9.
20. López Marín Luz María, Valdemar Aguilar Carlos Manuel. Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿héroes o villanos en nanomedicina?. Mundo nano [revista en la Internet]. 2018 Jun [citado 2022 Abr 30]; 11(20): 53-63.
21. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. Anales De Pediatría (Barcelona, Spain : 2003) [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Sep 19];93(1):60.e1–7.
22. Peña J. 07.Citocinas y sus receptores [Internet]. www.inmunosalud.net. [cited 2022 Mar 2]. Available from: https://www.inmunosalud.net/index.php?option=com_content&view=article&id=74&catid=41&Itemid=497
23. CD28/CD152-B7y CD40-CD40L Dos vías coestimuladoras de importancia para la respuesta inmune adquirida [Internet]. Actamedicacolombiana.com. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-2002-08.htm>
24. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina y Laboratorio. 2020 May 5;24(3):183–205.
25. Bermúdez Bermúdez M, et al. Manifestaciones en la cavidad bucal y en la cara asociadas a la COVID-19. Universitas Médica. 2021 Jul 1;62(3).
26. Coureaux Rojas L, Cuevas Gandaria M de los Á, C. Relación causa - efecto entre manifestaciones bucales y pacientes con la COVID-

19. MEDISAN [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Apr 26];25(5):1216–26.
27. Carrillo Rivera JA, et al. Lesiones reactivas en cavidad oral asociadas a SARS-CoV-2. *Atención Familiar*. 2020 Dec 7;27:34.
28. Pino Roman, Iraida María, et al. Manifestaciones bucales en paciente con COVID-19. Informe de caso. *Acta Médica del Centro*, 2021, vol. 15, no 3, p. 450-456.
29. Bengel W. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. *Quintessence [Internet]*. 2010 Dec 1;23(10):510–7.
30. Manifestaciones orales más comunes de Covid-19... [Internet]. *Dental Tribune Latin America*. [cited 2022 Apr 25].
31. Boza Oreamuno DDS, MSc YV, Rugama Flores BSND MF. Recurrent Aphthous Stomatitis and Nutritional Deficiencies: Report of Three Cases with Literature Review. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*. 2019 Apr 30;93–103.
32. Domínguez-Rodas J, et al. Enantema vesicular palatofaríngeo, hallazgo temprano de COVID-19. *Cirugía y Cirujanos*. 2021 Sep 9;89(5).
33. Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda (GUNA) - Trastornos bucales y dentales [Internet]. Manual MSD versión para público general. 2020 [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-bucal-y-dentales/enfermedades-periodontales/gingivitis-ulcerativa-necrotizante-aguda-guna>
34. Panamericana de la salud. Seamos responsables, respetemos las medidas sanitarias contra la Covid-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. www.paho.org. 2020 [cited 2022 Apr 20].
35. Barrera-Núñez D, Torres-Ibarra L, León-Maldonado L, Stern D, Barrientos-Gutiérrez T, López-Carrillo L. Revisión rápida de la transmisión del SARS-CoV-2 por contacto con objetos y superficies. *Salud Pública de México*. 2020 Dec 22;63(1, ene-feb):126–35.

36. La vacunación de la COVID-19. *Medicina Clínica* [Internet]. 2021 May 21 [cited 2022 Apr 22];156(10):500–2.
37. Picazo J. Vaccine against COVID-19. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Apr 25].
38. Galván-Casas C, Català A, Muñoz-Santos C. Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021 May.