



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO DEL SÍNDROME POST-COVID.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

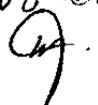
C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LIZETH MIRANDA SALAMANCA

TUTOR: Dr. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

V.Bo 
18-Abril-2023

V.Bo


MÉXICO, Cd. Mx.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, por bendecirme con este nuevo triunfo, por brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias, este logro es resultado de tu ayuda, tu amor y tu bondad.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí, por brindarme las herramientas necesarias para lograr cada una de mis metas, por nunca dejarme caer, por todos sus esfuerzos y sacrificios que hacen día con día, y por toda su comprensión y amor.

Me siento una hija bendecida al tener unos padres tan buenos y me alegra tenerlos a mi lado compartiendo cada uno de mis logros que los llena de orgullo.

Gracias a mis abuelos por impulsarme a seguir adelante, por siempre desear y anhelar lo mejor para mí, por iluminar mi camino, por alentarme a nunca rendirme ante las adversidades, por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, por compartir mis penas y mis alegrías, mis pequeñas victorias y dolorosos fracasos.

Gracias a mis hermanitos por ser mi lugar seguro, por ayudarme a superar los momentos más difíciles, por permitirme ser su ejemplo a seguir, por brindarme su amor incondicional, y por enseñarme a confiar en mi misma. Ustedes son las personas a quienes más amo en este mundo y deseo que siempre se sientan orgullosos de mí, así como yo lo estoy de ustedes.

Gracias a mi mejor amigo por darme la oportunidad de crecer a su lado durante estos 8 años, por estar para mí hoy y siempre, y por enseñarme el verdadero significado de la amistad, no lo habría logrado sin ti.

Gracias a mi mejor amiga por su apoyo incondicional, por creer en mí y por alentarme a alcanzar todos mis sueños.

Gracias a la Dra. María Eugenia Rodríguez Sánchez por inspirarme a terminar una de las etapas más importantes de mi formación académica.

Gracias al Dr. Luis del Carpio Orantes y a la Dra. Sandra López León por brindarme su ayuda y sus aportaciones para la realización de esta investigación y principalmente por seguir con la lucha por el reconocimiento, la concientización y la visualización del Síndrome Post-COVID en México.

Y finalmente, quiero agradecer de una manera muy especial al Dr. Cesar Augusto Esquivel Chirino por haberme guiado en base a su experiencia, sabiduría, y conocimientos. Estoy sinceramente agradecida por todos los consejos, por su tutoría invaluable y por su constante apoyo y dedicación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	5
METODOLOGÍA	5
CAPÍTULO I. ANTECEDENTES	6
1. Coronavirus	6
1.2 Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)	8
1.3 Síndrome Respiratorio De Medio Oriente (Mers)	9
CAPÍTULO II. SISTEMA RESPIRATORIO	11
2.1 Anatomía	11
2.2 Fisiología	15
CAPÍTULO III. SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO SARS-COV-2 (COVID-19)	16
3.1 Definición	16
3.2 Etiología.....	17
3.2.1 Vías de Transmisión.....	18
3.2.2 Factores de riesgo.....	18
3.3 Epidemiología	19
3.4 Fisiopatología	21
3.5 Variantes.....	24
3.6 Manifestaciones clínicas.....	26
3.7 Diagnóstico	28
3.8 Tratamiento.....	32
3.8.1 Prevención.....	33
CAPÍTULO IV. SÍNDROME POST-COVID	35
4.1 Definición	35
4.2 Etiología	35
4.2.1 Factores de riesgo.....	36
4.3 Epidemiología	37
4.4 Fisiopatología	37
4.5 Manifestaciones clínicas.....	39
4.6 Diagnóstico	42
4.7 Tratamiento.....	43
4.7.1 Prevención.....	46
CAPÍTULO V. SÍNDROME POST-COVID EN ODONTOLOGÍA	48
5.1 Síndrome post-COVID en Odontología.....	48
5.2 Manifestaciones orales.....	50
5.3 Manejo odontológico	52
CONCLUSIONES	57
REFERENCIAS	58

Miranda Salamanca Lizeth
Manejo odontológico del síndrome post-COVID.
Seminario de Medicina Oral

INTRODUCCIÓN

En marzo de 2020, la COVID-19 fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una pandemia debido a su patrón de transmisión rápida y abrupta que desencadenó una severa crisis económica y de salud a nivel mundial.

Considerando el alto riesgo de transmisión del virus en ambientes odontológicos y las especificidades en la práctica clínica, la infección por SARS-CoV-2 planteó distintos nuevos desafíos para los profesionales de la salud bucodental debido a que no solo implicó un cambio en los protocolos de atención odontológica en el pasado; ahora también es parte de nuestro presente y probablemente parte del futuro durante bastante tiempo.

Actualmente, se ha comprobado que una cantidad considerable de pacientes que se han recuperado de la infección inicial por SARS-CoV-2 tienen un riesgo muy alto de desarrollar una nueva condición, conocida como síndrome post-COVID. Este síndrome se caracteriza por la persistencia de signos y síntomas clínicos que pueden surgir durante o después de padecer COVID-19 con ausencia de un diagnóstico etiológico alternativo. La infección por SARS-CoV-2 y la presencia actual del síndrome post-COVID puede suscitar la debilitación del sistema inmunológico, de modo que puede aumentar el riesgo de contraer infecciones orales y caries.

Estableciendo la amplia prevalencia y expansión de esta condición, es de vital importancia reconocer a esta afección como un problema de gran relevancia significativa en la salud integral de las personas debido a que tiene una afectación multisistémica que genera una gran variedad de signos y síntomas que requieren de la modificación de las intervenciones rutinarias de atención odontológica.

A pesar de que aún no existen investigaciones ni evidencias científicas suficientes para desarrollar un protocolo de atención idóneo, es indispensable que los profesionales de la salud bucodental estén lo suficientemente familiarizados y preparados para tratar con pacientes que padecen del síndrome.



OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica acerca del síndrome post-COVID y sus implicaciones en el manejo odontológico.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos publicados en inglés y español con bases en investigación científica de Pubmed, Science Direct, Nature, Biblioteca Digital UNAM, Google Académico y diversas revistas médicas indexadas seleccionando la información publicada en los últimos 3 años relacionada con la COVID-19, el síndrome post-COVID y sus consideraciones para el manejo odontológico.

1. Coronavirus

Los coronavirus son virus esféricos de 120 a 160 nm de diámetro, envueltos con una nucleocápside helicoidal, con el genoma de mayor tamaño entre los virus ARN conocidos (27 a 32 kb). El RNA genómico es monocatenario, lineal no segmentado, de polaridad positiva incorporado en la cápside y poliadenilado, es infeccioso. La replicación de los coronavirus se desarrolla en el citoplasma y madura por gemación en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi hacia vesículas citoplásmicas ⁽¹⁾.

Los coronavirus exhiben una gran cantidad de mutaciones durante cada ronda de replicación, incluidas numerosas mutaciones por delección y se someten a una recombinación muy frecuente durante la replicación; esto es inusual para los virus ARN con genomas no segmentados y puede contribuir al desarrollo de nuevas cepas de virus ⁽¹⁾.

El nombre de coronavirus es el resultado de la estructura que presentan estos virus bajo el microscopio electrónico, puesto que parece tener un exterior en forma de corona que se asemeja a la apariencia del sol ⁽²⁾. (Figura 1)

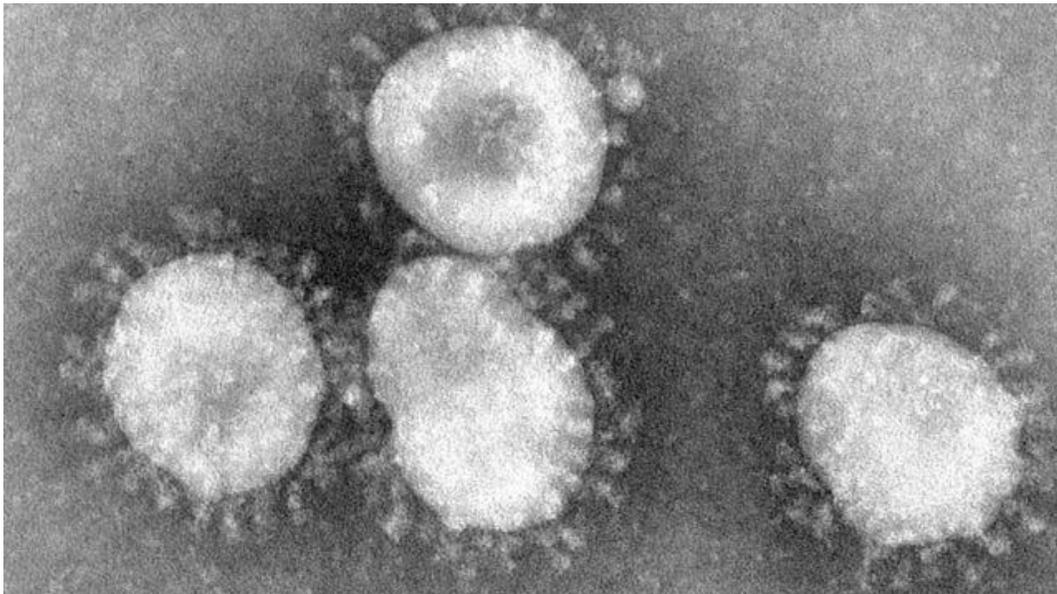


Figura 1. Imagen de la primera microscopía electrónica del coronavirus realizada en 1976 por June Almeida quien acuñó el término "coronavirus". ³

De acuerdo con el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), Coronavirus es el nombre común con el que se conoce a los miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*; taxonómicamente pertenecen a la familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. En la familia *Coronaviridae*, se conocen dos subfamilias (*Coronavirinae* y *Torovirinae*) y seis géneros (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, *Bafinivirus* y *Torovirus*). Los dos primeros géneros y el último se caracterizan por contener virus que infectan seres humanos ^(1,4).

Son virus ampliamente distribuidos que se descubrieron como patógenos humanos en la década de los sesenta. Existen siete tipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, cuatro coronavirus causan infecciones leves a moderadas como conjuntivitis, infecciones respiratorias o gastrointestinales: HCoV-229E (*Alfa Coronavirus*), HCoV-OC43 (*Beta Coronavirus*), HCoV-NL63 (*Alfa coronavirus*), HCoV-HKU1 (*Beta Coronavirus*). Los tres coronavirus restantes se han notificado en los últimos años, se caracterizan por causar enfermedades graves, y son responsables de brotes epidémicos de gran importancia crítica: SARS-CoV, MERS-CoV, y actualmente SARS CoV-2 (COVID-19), son altamente patogénicos y causan infecciones severas del tracto respiratorio inferior provocando dificultad respiratoria aguda y manifestaciones extrapulmonares ^(5,6).

El brote de SARS en 2003 condujo a una reevaluación de la capacidad patogénica de estos virus y de su papel en las infecciones humanas. Diez años después de este primer brote surgió otro (MERS) en la península Arábiga, desde donde se propagó esporádicamente por todo el mundo. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es el responsable de la reciente pandemia y ha provocado una crisis sanitaria y económica sin precedentes ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El SARS-CoV fue descrito 2003 como una epidemia única en China, que causó más de 700 muertes con un 20-30% que requirió ventilación mecánica y con una tasa de mortalidad del 10%, particularmente alta en pacientes con comorbilidades. El MERS-CoV se detectó por primera vez en 2012 provocando un cuadro clínico similar, pero con una mayor tasa de mortalidad (36%). Esta infección no ha sido erradicada y persisten casos esporádicos. Ambas son zoonosis que se transmiten a humanos, la primera a través de murciélagos y la segunda originada en dromedarios, si bien, el contagio entre personas está descrito, principalmente en el ámbito sanitario, tiene una baja transmisibilidad ^(11,12).

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES

1.2 Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)

La infección por SARS-CoV se reconoció por primera vez en la Ciudad de Foshan del distrito de Guangdong de China, el 16 de noviembre de 2002. El Doctor Carlo Urbani fue el primero en reconocer el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) ^(13,14). El 28 de febrero de 2003, el especialista en Enfermedades Infecciosas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) destinado en Hanoi, fue requerido para la valoración de un paciente que presentaba un caso inusual de neumonía atípica en el Vietnam French Hospital. El Dr. Urbani informó oportunamente a la OMS de la presencia de una neumonía atípica, reconociendo que podría tratarse de una nueva y grave entidad clínica, impulsó la pronta aplicación de estrictas medidas de contención epidemiológica e introdujo un nuevo procedimiento de control de infecciones en los hospitales ⁽¹⁵⁾.

Se ha descubierto que los humanos fueron introducidos a esta epidemia con la propagación de un virus de murciélago estrechamente relacionado entre civetas de palmera común y otros animales que estaban a la venta algunos mercados exóticos de China. Posteriormente, el virus logro mutar hasta recombinarse y transmitirse fácilmente entre los humanos ⁽¹⁶⁾. (Figura 2)

Su presentación clínica es la neumonía viral con rápido deterioro respiratorio, fiebre, escalofríos, y mialgia, siendo la fiebre alta (<38°C) y la tos improductiva o seca las principales presentaciones que presentan síntomas, mientras que el dolor de garganta es el menos frecuente, con un período de incubación de 2 a 7 días. Se denominó síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ⁽¹⁷⁾.

Durante la epidemia del SARS-CoV de 2003, la práctica odontológica se vio afectada debido al alto potencial de transmisión del virus, las vías de transmisión suelen ocurrir durante el contacto cercano de persona a persona a través de gotitas de saliva al estornudar, hablar o toser. El método más eficaz para la disminución de la transmisión del SARS en el entorno odontológico fue la correcta utilización de barreras de protección personal. Otra de las medidas de prevención fue evitar todo tipo de procedimientos generadores de aerosoles, si no era posible utilizar el dique de goma, evitar realizar detartrajes supragingivales y subgingivales, así como el uso de turbinas y micromotores, también se recomiendo diferir en algunos tratamientos que no estaban considerados de urgencia para así priorizar los de urgencia, y a todos los pacientes que fueron positivos al SARS se sugirió posponer la atención odontológica por al menos un mes ⁽¹⁸⁾.

1.3 Síndrome Respiratorio De Medio Oriente (MERS)

El primer caso fue identificado en un paciente con neumonía aguda e insuficiencia renal en Jeddah, Arabia Saudita, en junio de 2012. La secuenciación se realizó en el Erasmus Medical Center (EMC) en Rotterdam, Países Bajos, donde el virus fue denominado como "Coronavirus Humano EMC (HCOVEMC)" y después renombrado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) como el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS CoV) ^(19,20).

El origen de MERS CoV es zoonótico, lo que sugiere que los dromedarios actúan como reservorios intermedios para la infección humana, se cree que el virus se originó en murciélagos y pudo haber sido transmitido a los dromedarios en algún momento en el pasado. También se ha reportado que los dromedarios pueden transmitir el virus a los humanos a través del contacto cercano, incluso estos mismos pueden mostrar signos respiratorios leves o infecciones leves sutiles ^(20,21).

El período de incubación es de 2 a 14 días. Los síntomas clínicos incluyen fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, mialgia, dolor torácico, malestar general y síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal. Una gran proporción de pacientes gravemente enfermos requieren ventilación mecánica. Curiosamente, muchos de los casos secundarios informados mostraron síntomas respiratorios leves o incluso eran asintomáticos ^(21,22).

La aparición del MERS-CoV implicó un alto riesgo para la atención odontológica, por su alta transmisión a través de aerosoles y gotitas, así como por la vía de contaminación autoinoculada por contacto. Se recomendó que todo procedimiento odontológico electivo fuera pospuesto ante la presencia de algún signo o síntoma indicador de contagio por MERS-CoV. Todos los tratamientos de urgencia debían ser derivados a centros hospitalarios. Las medidas de prevención en el entorno odontológico fueron muy similares a las de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), como el uso obligatorio de elementos de barreras de protección personal, el uso de mascarillas N95 por encima de las mascarillas quirúrgicas, debido a que entregaban una mayor protección, también se sugirió distanciamiento social de al menos un metro entre personas ⁽¹⁸⁾.

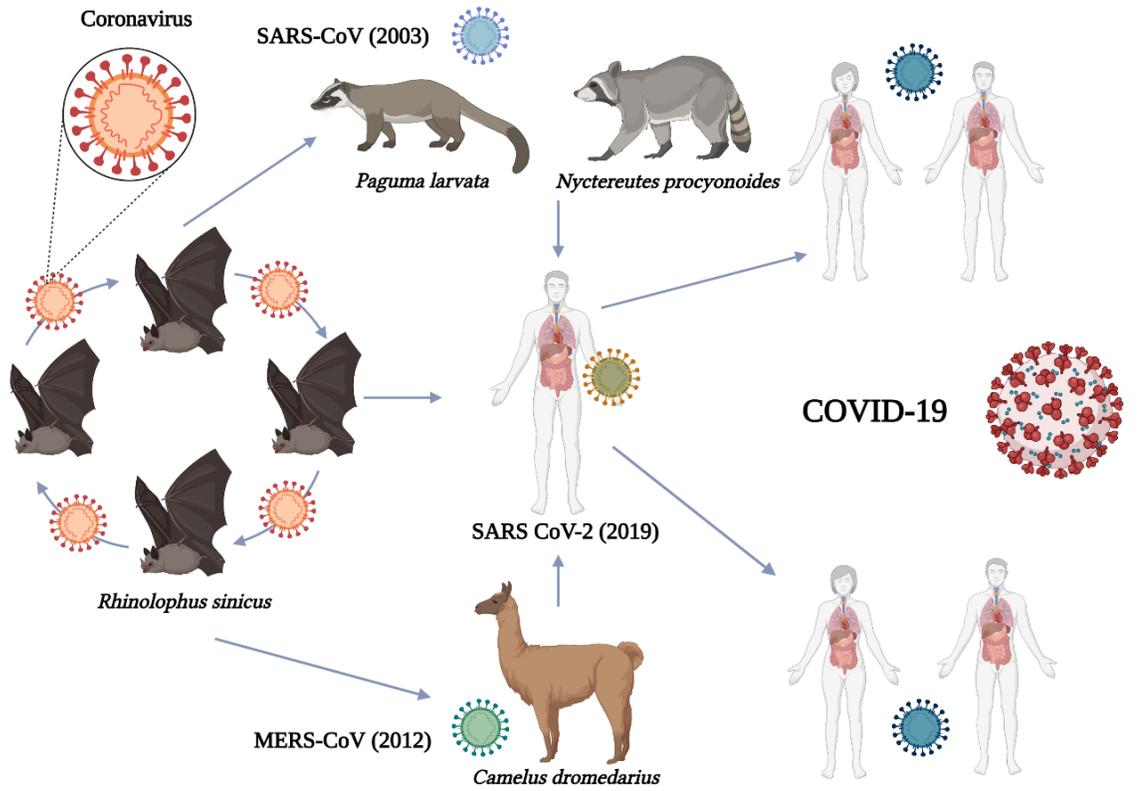


Figura 2. Origen y transmisión de coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV, y SARS-Cov-2.
Creado con BioRender.com

CAPÍTULO II. SISTEMA RESPIRATORIO

2.1 Anatomía

El sistema respiratorio se divide de acuerdo a su estructura, en vía aérea superior o inferior (o en alta y baja), considerando como hito anatómico el cartílago cricoides ^(23,24). (Figura 3)

Vía Aérea Superior:

- **Nariz, Cavidad Nasal y Fosas Nasales.**

La nariz tiene la función principal de calentar el aire durante la inhalación y retener la humedad durante la exhalación, detecta olores y sirve como una cámara de resonancia que amplifica la voz ⁽²³⁾.

Se compone la parte superior del sistema respiratorio, se extiende desde un par de aperturas anteriores a las que se les llama orificios nasales o narinas, hasta un par de aperturas llamadas aperturas nasales posteriores o coanas. La parte superior de la nariz es ósea, conocida como el puente de la nariz y consta de los huesos nasales, parte del maxilar superior y la parte nasal del hueso frontal. La parte inferior de la nariz es cartilaginosa y está compuesta por cartílago hialino ^(24,25). En el interior de la nariz, se encuentra el tabique nasal el cual es parcialmente óseo y parcialmente cartilaginoso y divide a la cavidad nasal en dos partes conocidas como las fosas nasales. La porción ósea del tabique está formada por una parte del hueso etmoides y por el vómer y la parte cartilaginosa está formada por cartílago hialino, denominado cartílago septal ⁽²⁴⁾.

Los senos paranasales son cavidades óseas llenas de aire ubicadas alrededor de la cavidad nasal, que se originan al introducirse la mucosa de la cavidad nasal en los huesos del cráneo contiguos. Su función principal es permitir la circulación del aire que entra y sale del sistema respiratorio, calentar el aire durante la inhalación y retener la humedad durante la exhalación ^(24,25).

Existen cuatro pares de senos paranasales:

- Senos Maxilares
- Senos Frontales
- Senos Esfenoidales
- Senos Etmoidales

- **Cavidad Bucal.**

La cavidad bucal se encuentra delimitada por el hueso maxilar, la mandíbula y los músculos adyacentes, esta tapizada por una membrana de mucosa oral con un epitelio estratificado escamoso no queratinizado. El espacio situado entre los dientes y los labios se llama vestíbulo y el espacio situado por detrás de los dientes es la cavidad oral propiamente dicha. El techo de la cavidad oral está formado por el paladar que consta de dos partes: una ósea llamada paladar duro, formada por parte de los huesos maxilar superior y palatinos y otra, formada por músculos pares recubiertos de mucosa, llamada el paladar blando o velo del paladar, que se inserta por delante en el paladar duro y, por detrás es libre y presenta una proyección cónica en la línea media, la úvula. El piso de la boca está formado principalmente por tejidos blandos, glandulares y musculares, y las paredes laterales o mejillas, estructuras musculares que se unen en su porción anterior para formar los labios estableciendo la abertura anterior de la boca.

Su función principal es permitir el procesamiento de los alimentos para la formación y deglución del bolo alimenticio y su posterior digestión, absorción y eliminación. También funciona como una vía alterna para la inhalación durante el proceso de respiración ^(26,27).

- **Faringe.**

La faringe es una estructura que se extiende aproximadamente de 12 a 15 centímetros desde la base del cráneo hasta la porción anterior del cartílago cricoides y el borde inferior de la sexta vertebra torácica, su sección más ancha se encuentra a nivel del hueso hioides y el segmento más estrecho a nivel esofágico. Combina las funciones del aparato digestivo y el sistema respiratorio, debido a que permite el paso del aire hacia la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones y el paso de alimentos hacia el esófago y el estómago.

Tiene tres regiones principales: la nasofaringe la orofaringe y la laringofaringe.

- **Nasofaringe:** Es la porción más superior de la faringe, se encuentra directamente detrás de la nariz, posterior a las coanas y se encuentra arriba del velo del paladar.
- **Orofaringe:** Se sitúa entre el margen posterior del velo del paladar y la epiglotis.
- **Laringofaringe:** Se encuentra en sentido posterior inmediato a la laringe, extendiéndose del margen superior de la epiglotis al margen inferior del cartílago cricoides ^(24,25).

- **Laringe.**

La laringe es una estructura cartilaginosa impar que está localizada entre la laringofaringe y la tráquea, se encuentra situada en la porción superior y anterior del cuello, y mide aproximadamente 5 centímetros de longitud, extendiéndose desde la vértebra cervical C3 hasta la C6. Su esqueleto se compone por 9 cartílagos unidos entre sí por diversos ligamentos. Tres cartílagos son impares: el tiroides, el cricoides y la epiglotis y tres cartílagos son pares: los aritenoides, los corniculados y los cuneiformes.

La laringe se divide en tres zonas:

- Zona Supraglótica
- Zona Glótica
- Zona Infraglótica

Constituye una zona compleja de la vía aérea superior encargada de coordinar la respiración, y de la fonación o emisión de sonidos con la ayuda de las cuerdas vocales. Actúa como una válvula que impide que los alimentos deglutidos y los cuerpos extraños entren hacia las vías respiratorias ^(24,25).

Vía Aérea Inferior:

- **Tráquea.**

La tráquea es un tubo rígido de aproximadamente 12 centímetros de largo y 2.5 centímetros de diámetro, anterior al esófago. Se conforma por una porción cartilaginosa y una membranosa, que inician en el cartílago cricoides, el primer anillo cartilaginoso completo de las vías respiratorias.

El cartílago cricoides está formado por un arco anterior y una placa posterior de base ancha. Los cartílagos aritenoides se articulan con la placa posterior del cartílago cricoides y las cuerdas vocales se originan de los cartílagos aritenoides y tienden a unirse al cartílago tiroides.

Su función principal es transportar el aire hacia y desde los pulmones durante el proceso de respiración ^(24,25).

- **Pulmones.**

Los pulmones son los órganos vitales de la respiración. Su función principal es oxigenar la sangre situando el aire inspirado en estrecha relación con la sangre venosa de los capilares pulmonares. Se encuentran envueltos en una cavidad pleural propia y están divididos uno con el otro por el mediastino. Tienen forma cónica, sus vértices llegan a los huecos supraclaviculares y contactan con el plexo braquial y tronco arterial.

Cada pulmón tiene un extenso sistema de tubos denominado árbol bronquial, el cual se extiende desde el bronquio principal hasta casi 65,000 bronquiolos terminales para permitir el paso del aire ^(24,25).

- **Bronquios.**

Los bronquios son conductos tubulares que se ramifican desde la tráquea y conducen a los pulmones, tienen un epitelio cubico ciliado y miden aproximadamente 0.5 mm de diámetro. Los bronquios principales (derecho e izquierdo) son los primeros bronquios en ramificarse a partir de la tráquea. Estos bronquios son los más anchos y entran al pulmón. Después de ingresar a los pulmones, los bronquios continúan ramificándose y se convierten en bronquios secundarios, conocidos como bronquios lobares, que posteriormente se ramifican en bronquios terciarios o segmentarios ^(24,25).

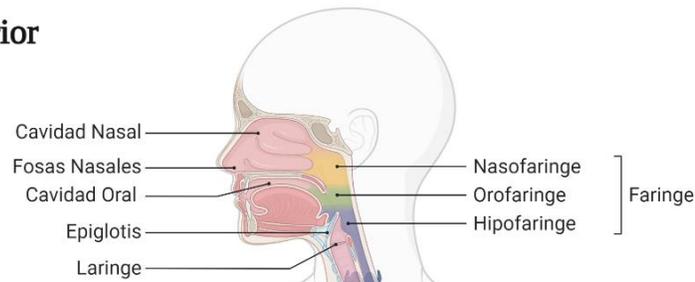
- **Alveolos.**

Los alveolos son pequeños sacos de aire de 0.2 a 0.5 mm de diámetro que se encuentran en los extremos de los bronquiolos. En los alveolos se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre el pulmón y la sangre durante la respiración.

Los alveolos están recubiertos por dos tipos de células epiteliales:

- Neumocitos tipo I: Son células alveolares pavimentosas delgadas y extensas que cubren casi 95% del área de la superficie alveolar. Su delgadez permite una rápida difusión de gases entre el aire y la sangre.
- Neumocitos tipo II: Son células alveolares grandes que cubren el 5% del área de la superficie alveolar. Reparar el epitelio alveolar de células alveolares pavimentosas cuando están dañadas, y secretan surfactante pulmonar ^(24,25).

Vía Aérea Superior



Vía Aérea Inferior

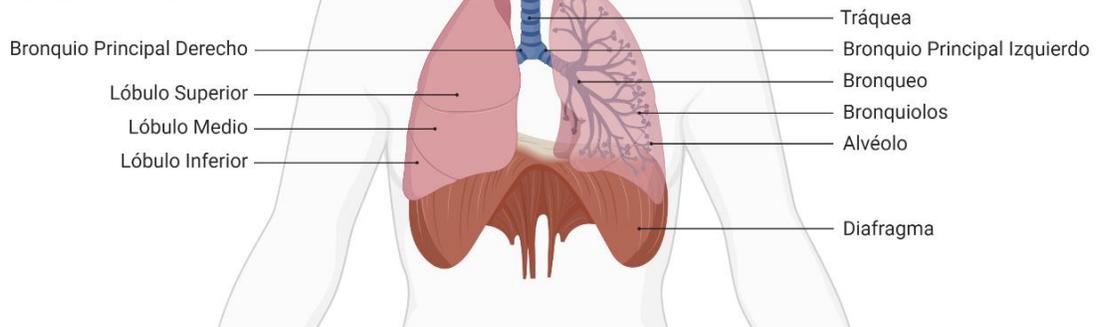


Figura 3. Anatomía del sistema respiratorio.
Creado con BioRender.com

2.2 Fisiología

El sistema respiratorio cumple una de las funciones básicas del ser humano: la **respiración**. La respiración consiste en la distribución del oxígeno obtenido del aire hacia la sangre para su posterior distribución a los tejidos del cuerpo para la producción de energía y en la eliminación del anhídrido carbónico (CO₂) al aire. El aire inspirado a través de la vía aérea contiene principalmente O₂, el cual es transportado a través del árbol bronquial hasta los alvéolos.

La sangre venosa, procedente de diversos tejidos corporales y que contiene principalmente CO₂, se bombea desde el ventrículo derecho a los pulmones y entra en la unidad funcional o acino alveolar, donde se produce el intercambio de gases cuando la sangre venosa llega a los capilares pulmonares. El CO₂ se difunde hacia los alveolos y el O₂ hacia la sangre, siendo esta última bombeada desde el ventrículo izquierdo hacia el resto del cuerpo para entregar el O₂. Por lo tanto, el intercambio de gases se considera un proceso continuo que implica ventilación, difusión y perfusión tisular.

El sistema respiratorio también interviene en la regulación del pH corporal, en la protección contra los agentes patógenos y las sustancias irritantes que son inhalados durante el proceso de respiración y en la vocalización ^(28,29).

CAPÍTULO III. SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO SARS-COV-2 (COVID-19)

3.1 Definición

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (COVID 19) es definido como una enfermedad viral infecciosa, altamente contagiosa, causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente ⁽³⁰⁾. (Figura 4)

Después de que los primeros casos de esta enfermedad viral se informaron por primera vez en Wuhan, China, a finales de diciembre del 2019, el 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo denominó SARS-CoV-2, y la Organización Mundial de la Salud determinó que la enfermedad se denominaría COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*). El SARS-CoV-2 se propagó rápidamente a través del mundo en un corto período de tiempo, lo que obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararlo como una pandemia mundial el 11 de marzo del 2020 ⁽³⁰⁻³²⁾.

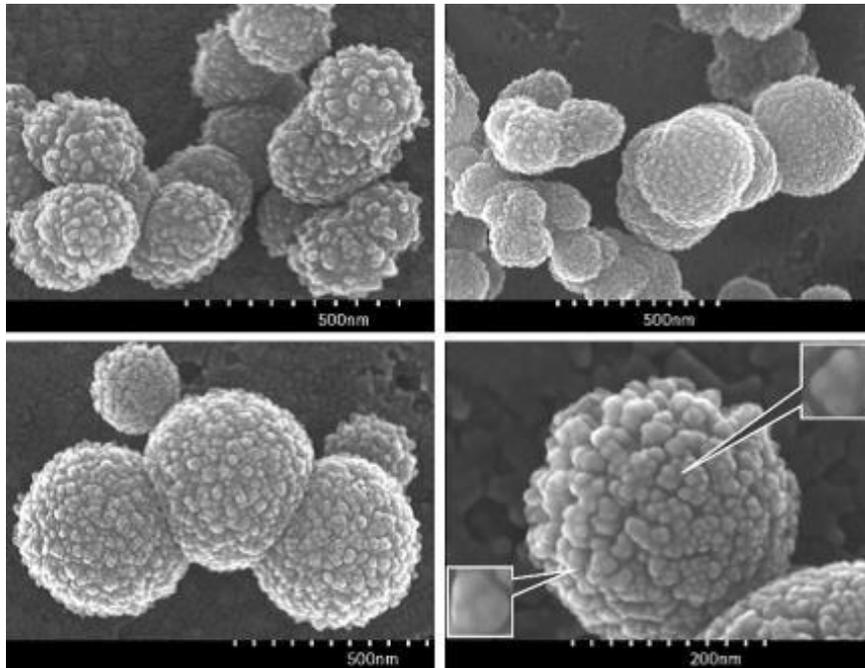


Figura 4. Microscopía electrónica de barrido del SARS CoV-2 ⁽³³⁾.

3.2 Etiología

En diciembre de 2019, se reportaron en Wuhan, China una serie de hospitalizaciones de pacientes con una nueva enfermedad caracterizada por neumonía e insuficiencia respiratoria, a causa de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). La mayoría de los pacientes que se encontraban en la fase inicial de la enfermedad notificaron un vínculo con el "Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan", ubicado en el Sur de China, un mercado en el cual se vende una gran variedad de especies de animales salvajes vivos, por lo cual se determinó que el origen del virus era zoonótico ⁽³⁰⁻³⁴⁾.

La evaluación inicial de la dinámica de la transmisión en los primeros 425 casos confirmados en Wuhan, China determinó que el 55% de los casos anteriores a enero del 2020 estaban relacionados al mercado, mientras que solo el 8.6% de los casos posteriores a esa fecha tenían alguna relación con el mercado ⁽³⁴⁾.

El análisis de la secuencia genómica del SARS-CoV-2 identificó una similitud de 79.6% con el SARS-CoV y de 96% con el RaTG13 bat-CoV, sugiriendo que los murciélagos (*Rhinolophus affinis*) pudieron haber actuado como reservorio principal de la cepa original del SARS CoV-2 ^(35,36).

El 11 de febrero de 2020, la OMS denominó a este agente etiológico como COVID-19 (*Coronavirus Disease, 2019*). Posteriormente, y a pesar de las extensas medidas de prevención, contención y mitigación, la enfermedad continuó propagándose hasta afectar al resto de los países de América, Asia, Medio Oriente y Europa. El 11 de marzo, la COVID-19 fue declarada como pandemia en una rueda de prensa mundial por el Director General de la OMS ⁽³⁰⁾.

3.2.1 Vías de Transmisión

Con la evidencia científica acumulada, se ha demostrado que el mecanismo de transmisión de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ser a partir del contacto directo o indirecto con una persona infectada mediante la inhalación de las gotas o aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. El contacto indirecto se puede generar a través de las manos u objetos contaminados con secreciones respiratorias de una persona contagiada y por un contacto con heces fecales. Algunos estudios demuestran que la transmisión vertical de madre a recién nacido, también es posible, aunque poco frecuente ^(37,38).

La odontología es una de las profesiones con mayor tasa de contagio por COVID-19. Debido a las características del entorno odontológico, el riesgo de infección cruzada suele ser bastante alto entre odontólogos y pacientes.

Durante la atención odontológica el riesgo de transmisión es alto, la sangre y la saliva del paciente se propagan como aerosoles y gotas creados por el uso de algunos instrumentos dentales como piezas de alta y baja, instrumentos ultrasónicos, y la jeringa triple, así como por el contacto con membranas mucosas, orales y oculares. Otra ruta de transmisión, que tiene baja probabilidad de contagio, es por contacto de la mucosa del odontólogo con sus propias manos contaminadas por sangre, fluidos orales, y el contacto con instrumental o superficies contaminadas ^(39,40).

3.2.2 Factores de riesgo

Se ha demostrado que la hospitalización, neumonía y muerte en casos confirmados de SARS-CoV-2 son exacerbadas por la presencia de enfermedades como la obesidad, diabetes tipo 1 y 2, hipertensión arterial sistémica (HAS), asma, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y afectaciones cardíacas (como insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatías). Además de factores de riesgo como embarazo tabaquismo actual o previo y una edad mayor a 65 años ^(41,42).

Durante los últimos años, México ha sido uno de los países con mayor predisposición a la COVID-19 y sus complicaciones, puesto que enfrenta importantes desafíos en salud, como el incremento en las tasas de obesidad y diabetes, dificultad al acceso a servicios de salud, escasa detección oportuna de enfermedades crónico-degenerativas, mal manejo y control de las mismas, además de su escasa prevención de factores de riesgo ⁽⁴³⁾.

3.3 Epidemiología

El 28 de febrero del 2023, los paneles de información regionales y las oficinas regionales de la OMS reportaron a nivel mundial un total de 758,390,564 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 6,859,093 muertes, al igual que un total de 13,228,728,427 dosis de vacunas administradas a lo largo de los últimos años ⁽⁴⁴⁾. (Figura 5)

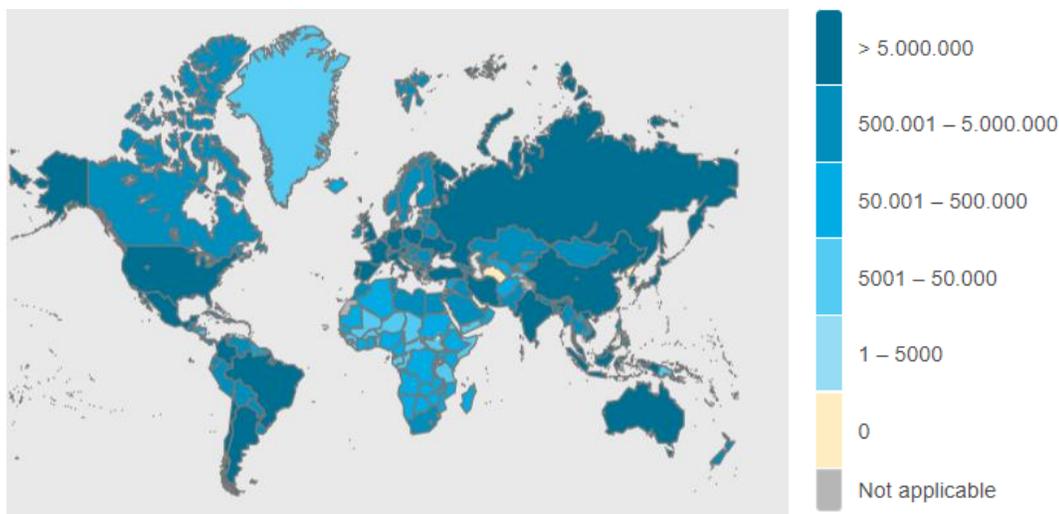


Figura 5. Total de casos de COVID-19 a nivel mundial realizado por la OMS ⁽⁴⁴⁾.

El primer caso de COVID-19 en México fue identificado el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y que presentaba síntomas leves. La primera fase de COVID-19 comenzó el 28 de febrero, con dos casos más confirmados.

El 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19, un aumento de 26% en comparación con el resultado del día anterior (93 casos). Ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México. El 24 de marzo, el gobierno federal ordenó el inicio de la segunda fase de la pandemia COVID-19 en el país, luego de que se registraran los primeros contagios locales. El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad, lo que condujo al establecimiento de medidas adicionales para su prevención y control. El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, al haber evidencia de brotes activos propagándose en el territorio nacional con más de mil casos ⁽⁴⁵⁾.

El 03 de marzo del 2023, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS, reportaron en México un total de 7, 470,128 casos confirmados de COVID-19, incluyendo un total de 333,096 muertes, también se reportaron un total de 225, 063,079 dosis de vacunas administradas hasta el día de hoy ⁽⁴⁶⁾. (Figura 6)

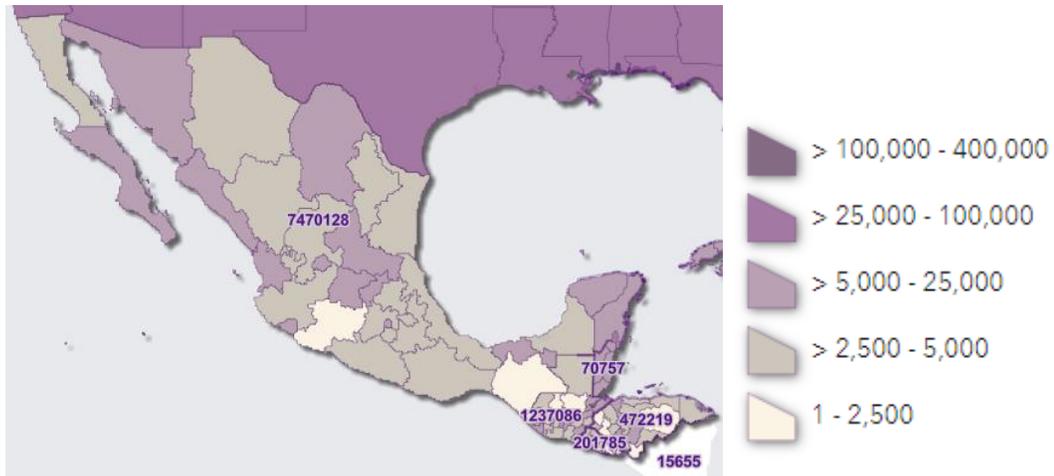


Figura 6. Mapa que representa el número total de casos de COVID-19 en México ⁽⁴⁶⁾.

3.4 Fisiopatología

La descripción general de la estructura viral y el genoma del SARS-CoV-2 es fundamental para la comprensión de su fisiopatología. Pertenece al género de los betacoronavirus y comparte una identidad de secuencia genómica del 79,6% con SARS-CoV y del 50% con el MERS-CoV ⁽⁴⁷⁾. Es un virus ARN monocatenario, encapsulado con glicoproteínas de superficie que presenta una morfología esférica de un diámetro de aproximadamente 60-140 μm . El genoma viral tiene 27-32 kb³ y codifica proteínas estructurales y no estructurales ⁽⁴⁸⁾. Su estructura consiste en una Nucleocápside, que protege al material genético viral y en una envoltura externa. En la nucleocápside, el genoma viral está asociado con la proteína de la nucleocápside (N), que se fosforila y se inserta dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. La envoltura externa contiene las principales proteínas estructurales conocidas como proteína "Spike" (S), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura (E), además de algunas proteínas accesorias como la proteína hemaglutinina esterasa (HE) y la proteína 3 ⁽⁴⁹⁾. (Figura 7)

Las principales funciones de las proteínas son:

- Proteína (S): Establece la unión del virus con los receptores celulares ECA II y forma las espículas de la corona.
- Proteína (M): Ayuda a mantener la curvatura de la membrana y se encarga del ensamblaje del virus.
- Proteína (E): Funciona como porina formando canales iónicos ⁽⁴⁹⁾.

SARS-CoV-2

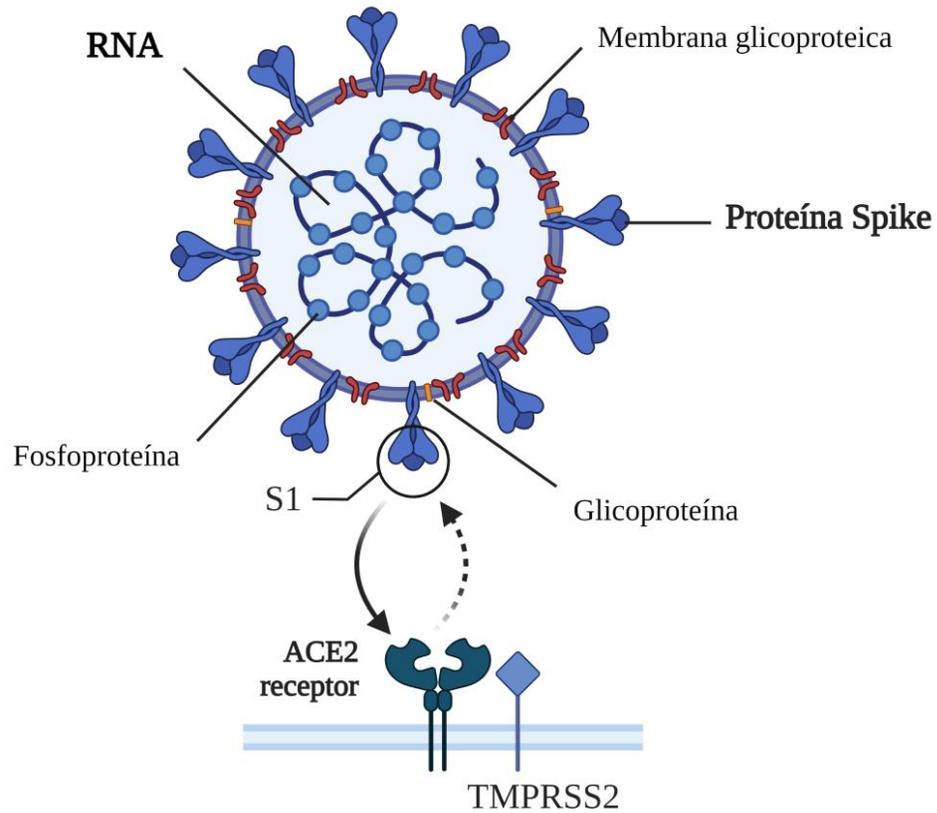


Figura 7. Estructura del SARS-CoV-2, donde se aprecia que se trata de un virus RNA monocatenario. Creado con BioRender.com

La entrada del SARS-CoV-2 en las células de los huéspedes es mediada por un receptor de superficie celular, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2). El dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike (S) permite la unión al receptor ACE2 en los pulmones y otros tejidos. La ACE2 se encuentra principalmente en el epitelio respiratorio y en las células epiteliales alveolares tipo II ^(50, 51).

El proceso de unión viral es seguido por el cebado de la subunidad S2 de la proteína spike (S) por la serina proteasa transmembrana 2 del huésped (TMPRSS2) que facilita la entrada en la célula y la subsiguiente endocitosis de replicación viral con el ensamblaje de viriones ^(50,51).

Además del epitelio respiratorio, los receptores ACE2 también se expresan en otros órganos, como el esófago superior, los enterocitos del íleon, las células miocárdicas, las células tubulares proximales del riñón y las células uroteliales de la vejiga ⁽⁵⁰⁾.

Inicialmente, se identificó que el principal órgano involucrado en la patogénesis de la COVID-19 era el pulmón; no obstante, la acumulación de evidencia en estudios a lo largo del tiempo ha demostrado que la COVID-19 es una enfermedad sistémica con manifestaciones extremadamente variables. La amplia distribución en el cuerpo humano de los factores de entrada a las células huésped del SARS-CoV-2 indica que el virus puede infectar la mayoría de los órganos y tipos de tejidos ⁽⁵²⁾.

En general, la afectación multisistémica de la COVID-19 puede explicarse por la distribución generalizada de los receptores de entrada a las células huésped del SARS-CoV-2, la toxicidad viral directa, la respuesta inmunitaria desregulada del huésped, la participación del SRAA y la respuesta hiperinflamatoria sistémica contra la infección, además de la trombosis macro y microvascular ⁽⁵³⁾.

3.5 Variantes

Una mutación es un cambio específico en la secuencia de nucleótidos en el material genético de un organismo, cuando se presentan una o más de estas mutaciones respecto a su secuencia genética original se denomina “variante”. Generalmente, las variantes se originan por:

- Consecuencia de deleciones genéticas: Caracterizadas por la pérdida de una porción de la secuencia de ácidos nucleicos.
- Mutaciones sinónimas: No ocasionan ningún cambio en la síntesis de aminoácidos, también son conocidas como silenciosas o sin sentido.
- Mutaciones no sinónimas: Asociadas a un cambio en la codificación de aminoácidos ⁽⁵⁴⁾.

La vigilancia genómica mundial del SARS-CoV-2 es una función crítica de salud pública cuyo objetivo fundamental es sustentar la toma de decisiones nacionales y mundiales sobre medidas de salud pública y social, medios de diagnóstico, tratamiento y vacunación. (Figura 8)

La OMS clasifica a las distintas variantes según su grado de importancia en variantes de interés (VOI) y en variantes de preocupación (VOC) ⁽⁵⁵⁾.

- **Variantes preocupantes (VOC):**

Presentan evidencia de un aumento de la transmisibilidad y gravedad, disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos generales o producidos tras la vacunación, reducción de la efectividad del tratamiento, incremento de la virulencia, disminución de la eficacia de medidas sociales y de salud pública o de los diagnósticos, vacunas y tratamientos disponibles, además de un aumento perjudicial en la epidemiología de la COVID-19. Las principales variantes de preocupación son: la británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1), la sudafricana B.1.351 (20H/501.V2), la brasileña P.1 (20J/501Y.V3), la californiana B.1.427 (20C/S:452R), la californiana B.1.429 (20C/S:452R) y la variante ómicron (linaje Pango B.1.1.529). Ómicron es una variante muy divergente con un elevado número de mutaciones y actualmente se ha convertido en la variante más dominante en la mayoría de los países ⁽⁵⁶⁾.

- **Variantes de interés (VOI):**

Presentan cambios en el genoma que afectan al receptor de unión celular del virus, con una reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos producidos por la infección natural o la vacunación, tienen una disminución de la eficacia de los tratamientos, un incremento en la transmisibilidad y gravedad de la infección. Pueden ocasionar una transmisión significativa en medio extrahospitalario o producir varios conglomerados de COVID-19 en distintos países, con una prevalencia limitada y relativa creciente, generando un aumento de casos con el tiempo. Las principales variantes de interés son: B.1.525 (20A/S:484K) B.1.526 (20C/S:484K), B.1.526.1 (20C), B.1.617 (20A), B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K), B.1.617.3 (20A) y P.2 (20J) (56).

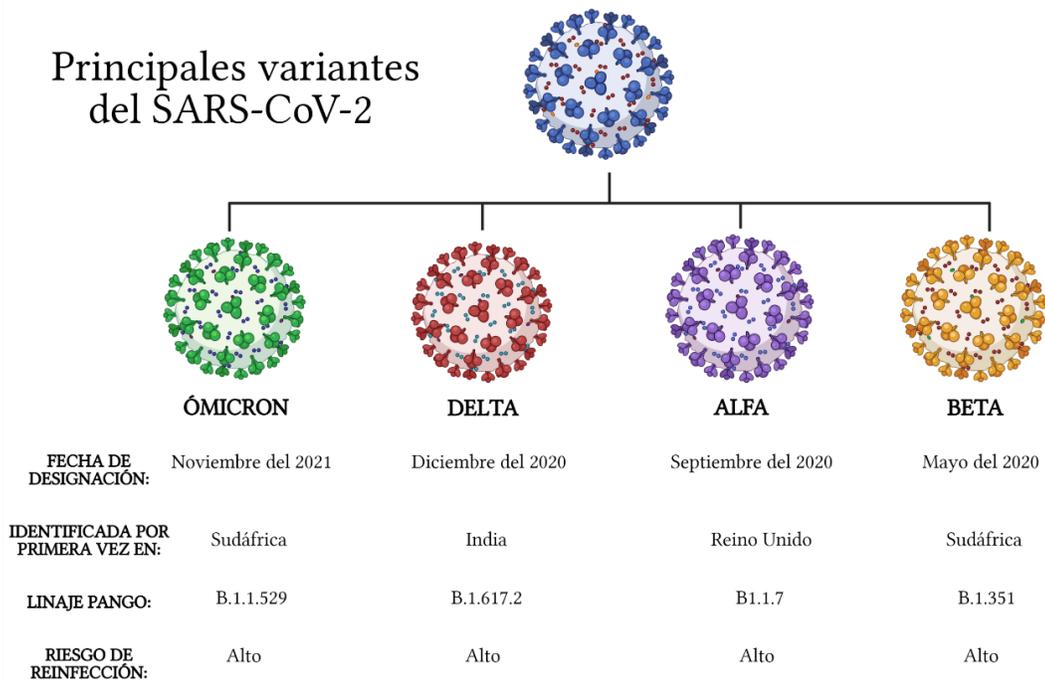


Figura 8. Principales variantes de preocupación.
Creado con BioRender.com

3.6 Manifestaciones clínicas

El virus SARS-CoV-2, produce la enfermedad COVID-19, la cual se manifiesta habitualmente como una infección respiratoria aguda que puede ser asintomática hasta en un 40% de los casos. Su forma asintomática y sus manifestaciones más leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, mientras que las manifestaciones más graves se observan en adultos mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras ^(57,58).

El comienzo del cuadro clínico se desarrolla en un promedio de 5 a 6 días después de la exposición y generalmente las personas que presentan manifestaciones leves se recuperan en aproximadamente 2 semanas.

Su manifestación más grave es la neumonía y se presenta como un cuadro clínico de fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales en la radiología de tórax y su recuperación suele extenderse hasta seis semanas ^(57,58). (Figura 9)

En algunos pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad, los síntomas pueden persistir o reaparecer durante semanas o meses después de la recuperación inicial. En muchos sobrevivientes ha habido informes sobre la persistencia de la enfermedad o la aparición de nuevas condiciones tras la recuperación completa, lo que se conoce como Síndrome Post-COVID.

La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más comúnmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis también son síntomas comunes. Muchos pacientes con COVID-19 pueden presentar síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, síntomas previos a la fiebre y los síntomas respiratorios inferiores, al igual que la anosmia y la ageusia. La anosmia o ausencia del sentido del olfato no solo se presenta como un síntoma muy específico de la enfermedad, sino como una de las secuelas más predominantes ⁽⁶⁰⁾.

Otros síntomas neurológicos además de la cefalea son la alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos.

La COVID-19 tiene una compleja y cambiante cronopatología por lo cual sus manifestaciones sistémicas pueden aparecer en distintas fases de la enfermedad. Dado el gran tropismo del virus por los receptores de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2) dispuestos en la mayoría de los órganos, la enfermedad puede cursar por diversos síntomas extrapulmonares ⁽⁵⁹⁾.

Algunas de las complicaciones más comunes la COVID-19 son la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de shock séptico.

Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, pueden confirmar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los acontecimientos más comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan la anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se manifiesta por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina ^(57,58).



Figura 9. Imagen radiográfica de un paciente infectado por el virus de SARS-CoV-2, donde se aprecia un infiltrado bilateral neumónico típico del virus ⁽⁶⁵⁾.

3.7 Diagnóstico

El diagnóstico del SARS-CoV-2 es imprescindible desde el punto de vista clínico y epidemiológico, su identificación precoz y precisa ayuda a tener un control eficaz mediante el tratamiento y a la prevención de la propagación de la enfermedad. El diagnóstico puede realizarse a partir de sus síntomas clínicos, hallazgos radiológicos, información epidemiológica y pruebas de laboratorio ^(61, 62).

Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden incluir el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y con menor frecuencia, infiltrado intersticial. En la tomografía es aún más frecuente encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones ^(63,64).

Los criterios diagnósticos para un paciente sospechoso de COVID-19 se clasifican en:

- Criterios clínicos:
Aparición súbita de tres o más signos o síntomas como fiebre, tos, debilidad general, fatiga, cefalea, mialgia, dolor de garganta, resfriado nasal, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estado mental alterado.
- Criterios epidemiológicos:
 - a) Haber residido o trabajado en una zona de alto riesgo de transmisión del virus: entornos residenciales cerrados o entornos humanitarios como campamentos o estructuras similares para personas desplazadas; en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas.
 - b) Haber residido en una zona en la que haya transmisión comunitaria o haber viajado a ella en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas.
 - c) Haber trabajado en un entorno de atención de salud, incluidos establecimientos de salud o en la comunidad; en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas ⁽⁶⁶⁾.

Pruebas diagnósticas:

Actualmente existen dos tipos fundamentales de pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2: Las pruebas de detección por una presente infección actual y las pruebas que confirman una infección previa. Las pruebas que miden ácidos nucleicos a menudo se denominan análisis moleculares, mientras que las pruebas de antígeno y anticuerpos se consideran inmunoanálisis o análisis serológicos. También existen otras pruebas diagnósticas como algunas pruebas de imagen y determinados marcadores bioquímicos que pueden ayudar a complementar el diagnóstico de COVID-19 ^(61, 62). (Figura 10, 11)

1. Pruebas de Detección de Ácidos Nucleicos, Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR):

La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (reverse-transcriptase quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) funciona transcribiendo el genoma del ARN vírico al ADN y luego amplificando exponencialmente el ADN al repetir la reacción. Los genes diana más utilizados son el gen E (screening de primera línea), el gen RdRp (estudio de confirmación) y el gen N (estudio adicional de confirmación). ^(61, 62).

Las muestras con una carga viral baja requieren más ciclos para alcanzar un umbral de detección que las muestras con una gran cantidad de virus, lo que permite algunas pruebas de RT-qPCR cuantifiquen la cantidad de virus presente y la carga vírica aproximada.

La prueba se efectúa introduciendo el hisopo en una de las fosas nasales hasta la nasofaringe, girando la torunda de 5 a 10 segundos. Posteriormente, se coloca en un medio de transporte viral o universal, rompiendo el mango por la muesca y cerrando el tapón ⁽⁶⁵⁾.

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en pacientes infectados tanto en muestras respiratorias como no respiratorias (orina, heces, sangre). Sin embargo, las más usadas y recomendadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por su rentabilidad diagnóstica son las nasofaríngeas seguidas de las orofaríngeas. La OMS sugiere recolectar ambas muestras en el mismo tubo con la finalidad de aumentar la carga viral. En infecciones graves, se pueden recolectar muestras de vías respiratorias bajas, esputo o aspirado endotraqueal o bronquial incluso lavado broncoalveolar (LBA), en las que se ha encontrado positividad incluso tras 3 semanas del inicio del cuadro clínico ⁽⁶⁵⁾.

Durante la fase inicial de la infección, la prueba diagnóstica se puede ver afectada debido a que la carga viral suele ser baja en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos. También se puede ver afectada cuando la infección por SARS-CoV-2 es controlada por el sistema inmune y los síntomas se alivian ⁽⁶⁷⁾.

2. Pruebas de Diagnóstico Rápido para Detección de Antígeno Viral:

Las Pruebas Diagnósticas Rápidas (RDT) para los antígenos víricos utilizan anticuerpos prefabricados y etiquetados contra el virus para capturar las partículas víricas. El enfoque más común es la prueba de flujo lateral, donde la muestra se difunde a lo largo de una tira fabricada de forma que se pueda detectar visualmente en la “línea de prueba” solo si hay antígenos víricos. Las RDT de antígenos rápidas son una alternativa a la NAAT como pruebas de detección en las que la capacidad de análisis es limitada y las tasas de resultados positivos son altas ⁽⁶⁸⁾.

3. Pruebas de Anticuerpos:

Estas pruebas serológicas miden la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped, en lugar de la presencia del virus, a través de la detección de anticuerpos (Inmunoglobulinas IgM e IgG) producidos después de la infección, detectando así, si una persona ha sido previamente infectada por el SARS-CoV-2. Se utilizan muestras de suero, plasma o sangre, siendo muy rápidas y sencillas de realizar, no se emplean para diagnosticar una infección aguda, ya que los anticuerpos que se unen al patógeno se desarrollan unas semanas después de la infección. Estas pruebas serológicas únicamente son complementarias y no sustituyen la detección del material genético viral por RT-PCR ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

También se puede utilizar para respaldar el diagnóstico en pacientes con la COVID-19 que presentan síntomas tardíos (8 días después de la aparición de los síntomas) o para ayudar a evaluar si un síntoma o secuela se debe a una infección posterior a la COVID-19 ⁽⁶⁸⁾.

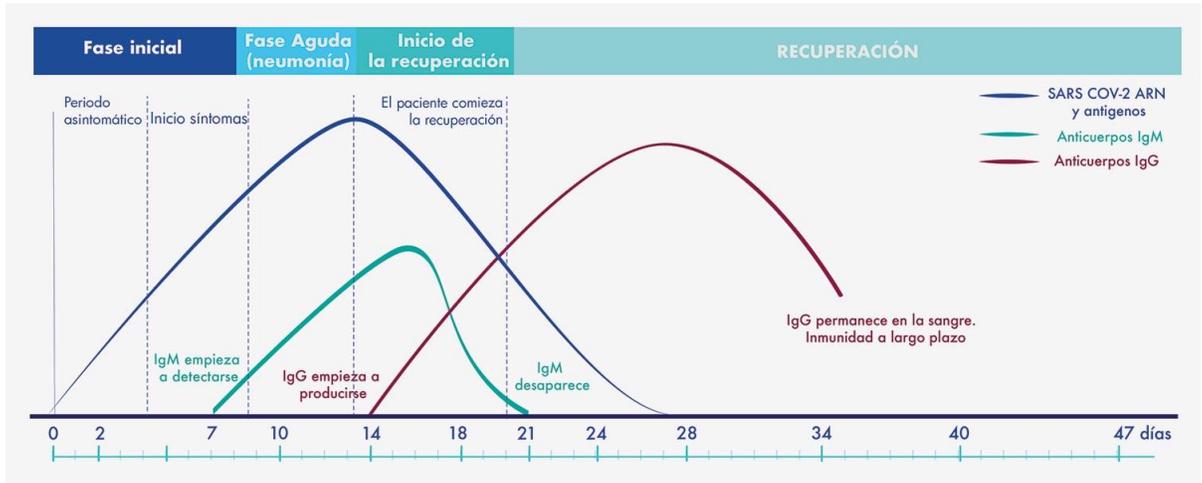


Figura 10. Presencia de antígenos y anticuerpos durante las fases de la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) ⁽⁶⁹⁾.

PCR	IgM	IgG	INTERPRETACIÓN FASE DE LA ENFERMEDAD
-	-	-	Negativo- No inmunizado- Paciente en riesgo
+	-	-	Fase preclínica o clínica inferior a 7 días
+	+	-	Fase aguda de la infección de 7 a 10 días
-	+	-	Fase activa de más de 7-10 días (carga viral disminuida). Repetir PCR
-	+	+	Fase activa de más de 14 días (carga viral disminuida; buen pronóstico por IgG)
+	+	+	Fase activa de infección (posible buen diagnóstico por IgG)
+	-	+	Fase final- Infección de más de 14 días (o posible recurrencia)
-	-	+	Infección pasada y curada.

Figura 11. Interpretación de las fases COVID-19 a través de las pruebas diagnósticas ⁽⁶⁹⁾.

3.8 Tratamiento

Al inicio de la pandemia, la comprensión de la COVID-19 y su manejo terapéutico eran limitados, lo que generó la urgencia de controlar la propagación del virus a través de terapias experimentales. Desde entonces y gracias a los grandes esfuerzos de los investigadores clínicos a nivel mundial, se han logrado avances significativos, lo que ha llevado no solo a una mejor comprensión de la COVID-19 y su manejo, sino que también ha resultado en el desarrollo de nuevos tratamientos y de las nuevas vacunas ⁽⁷⁰⁾.

Actualmente, existe una gran variedad de opciones terapéuticas disponibles que incluyen medicamentos antivirales, anticuerpos monoclonales, AINES y antivirales inmunomoduladores disponibles bajo la autorización del uso de emergencia por la FDA. La utilización clínica de estos medicamentos es específica y se basa en la gravedad de la enfermedad o en determinados factores de riesgo ^(71, 72).

El curso clínico de la COVID-19 ocurre en 2 fases, una fase temprana cuando la replicación del SARS-CoV-2 es mayor antes o poco después del inicio de los síntomas. Los medicamentos antivirales y los tratamientos basados en anticuerpos son más efectivos durante esta etapa de la replicación viral ⁽⁷⁰⁾.

Los medicamentos antiinflamatorios como los corticosteroides, las terapias inmunomoduladoras o la combinación de estos medicamentos pueden ayudar a combatir este estado hiperinflamatorio más que las terapias antivirales ⁽⁷⁰⁾.

Antivirales:

- **Molnupiravir:**

Es un agente antiviral de amplio espectro de acción directa que actúa sobre la enzima RdRp y se desarrolló inicialmente como un posible tratamiento antiviral para la influenza. El tratamiento temprano con molnupiravir ha demostrado una reducción significativa del riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19 ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

- **Nirmatrelvir / ritonavir (paxlovid):**

Nirmatrelvir es un inhibidor de peptidomimético de la proteasa de tipo coronavirus 3C (3CL), incluida la proteasa SARS-CoV-2 3CL. El ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3^a, así mismo es un agente potenciador farmacocinético, lo que se requiere para aumentar las concentraciones de nirmatrelvir a los rangos terapéuticos objetivo. El tratamiento con paxlovid ha demostrado una reducción significativa del riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19 ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

- **Remdesivir:**

Es un antiviral de amplio espectro que ha mostrado actividad antiviral contra el SARS CoV-2, su función principal es inhibir la replicación viral de virus de ácido ribonucleico (ARN). Los estudios han comprobado que remdesivir disminuye el tiempo de recuperación en personas que han sido hospitalizadas por COVID-19 ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

- **Sotrovimab:**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2 y con ello evita la unión del virus mediada por esta proteína y la entrada a las células humanas. Ha sido autorizado por la FDA de Estados Unidos y la EMA para el tratamiento de COVID-19 en personas mayores a 12 años, con COVID-19 leve a moderado no hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a un estado severo de la enfermedad ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

3.8.1 Prevención

Las vacunas y refuerzos contra COVID-19 han demostrado que su efectividad es moderada para la prevención del contagio por SARS-CoV-2 y es muy alta para la reducción de la gravedad de la enfermedad y para la prevención de hospitalizaciones y defunciones.

La vacunación a nivel mundial inició a finales de diciembre del 2020 en la mayoría de los países de ingresos altos, con una disponibilidad de dosis de vacunas muy limitada. México fue el primer país de América Latina en tener la vacuna contra el SARS-CoV-2 y de los 10 primeros países en el mundo en comenzar el programa de vacunación ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. (Tabla 1)

<p>AstraZeneca - Oxford (AZD1222)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: Reino Unido • Tecnología: Adenovirus o vector viral • Dosis: 2 • Intervalo de dosis: 28 días • Eficacia en fase 3: 70.4% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 100% 	<p>Centro Gamaleya (Sputnik V)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: Rusia • Tecnología: Adenovirus o vector viral • Dosis: 2 • Intervalo de dosis: 21 días • Eficacia en fase 3: 91.6% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 100%
<p>Johnson & Johnson (Ad26.COVS-S)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: Estados Unidos • Tecnología: Adenovirus o vector viral • Dosis: 1 • Eficacia en fase 3: 66.9% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 85.4% 	<p>Sinovac (CoronoVac)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: China • Tecnología: Virus atenuados • Dosis: 2 • Intervalo de dosis: 14 días • Eficacia: 65.9% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 87.5% para enfermedad grave y 86.3% para muerte
<p>CanSinoBIO (Ad5-nCoV Covidecia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: China • Tecnología: Adenovirus o vector viral • Dosis: 1 • Eficacia en fase 3: 65.28 % después de 28 días de su aplicación. • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 90.07 %, 28 días después de su aplicación para enfermedad grave. 	<p>Moderna (ARNm-1273)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: Estados Unidos • Tecnología: ARN mensajero • Dosis: 2 • Intervalo de dosis: 28 días • Eficacia en fase 3: 94.1% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 100%
<p>Avimex (Patria)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna que utiliza el virus que produce la enfermedad de Newcastle. • País: México • Estatus: El estudio clínico Fase 1 indican que Patria es segura, y es capaz de producir anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en humanos. 	<p>Pfizer-BioNTech (BNT162b2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • País: Estados Unidos – Alemania • Tecnología: ARN mensajero • Dosis: 2 • Intervalo de dosis: 21 días • Eficacia en fase 3: 95% • Eficacia contra enfermedad grave y muerte: 97%

Tabla 1. Vacunas autorizadas en México ⁽⁷⁴⁾.

CAPÍTULO IV. SÍNDROME POST-COVID

4.1 Definición

El Síndrome Post-COVID se define como la persistencia de signos y síntomas clínicos que surgen durante o después de padecer la COVID-19. Se produce en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por el Síndrome Respiratorio Agudo SARS-CoV-2 (COVID 19), generalmente tres meses después de la aparición de la COVID-19 con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o pueden persistir desde el inicio de la enfermedad ^(75, 76).

4.2 Etiología

Dado que los datos publicados sobre esta nueva entidad clínica son limitados, aún se desconoce la etiopatogenia precisa del síndrome post-COVID. No obstante, distintas investigaciones han sugerido que es muy probable que su etiología sea multifactorial, especialmente considerando su amplio espectro de manifestaciones clínicas. (Figura 12)

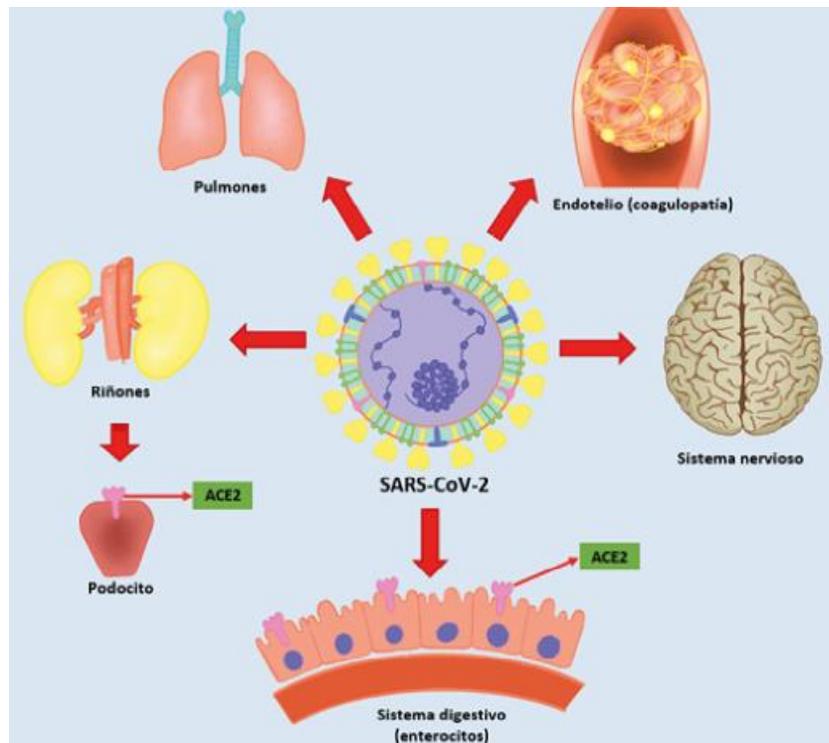


Figura 12. Afectación multisistémica del síndrome post-COVID, debido a la presencia de receptores ACE2 en distintos órganos ⁽⁷⁷⁾.

4.2.1 Factores de riesgo

Desde que se informó por primera vez acerca del síndrome post-COVID, se ha prestado mucha atención en la identificación de sus factores de riesgo. La comprensión de los factores de riesgo ha permitido correlacionar al síndrome con varios determinantes, como condiciones preexistentes, edad, tratamientos farmacológicos, genética y estilo de vida ⁽⁷⁸⁾.

- **Gravedad de la infección inicial:**

Múltiples estudios han confirmado que los síntomas persistentes, presentes en el síndrome post-COVID, se informan con mayor frecuencia en pacientes que fueron hospitalizados y que tuvieron antecedentes de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o ventilación mecánica durante la etapa aguda de la infección por SARS-CoV-2 ^(78, 79).

La carga viral baja y la eliminación viral temprana son factores fundamentales que conducen a reacciones inflamatorias de menor grado durante la fase aguda, por lo cual disminuyen el grado de severidad y las complicaciones a largo plazo.

- **Condiciones preexistentes:**

Las condiciones preexistentes se correlacionan con la gravedad durante la etapa aguda de la enfermedad y son factores de riesgo determinantes del síndrome post-COVID. Los estudios han revelado que las condiciones más comunes, encontradas en pacientes que actualmente padecen el síndrome, son: mala salud general, pacientes con antecedentes de asma bronquial y virus de Epstein-Barr (VEB), pacientes con diabetes tipo 2, sobrepeso u obesidad y mala salud mental ⁽⁸⁰⁾.

- **Edad:**

Los adultos mayores, con una avanzada, presentan un mayor riesgo de desarrollar un grado de severidad superior durante la infección aguda por SARS-CoV-2, así como el riesgo de padecer síndrome post-COVID. El riesgo está directamente relacionado al aumento proporcional de la cantidad de enfermedades sistémicas y afectaciones subyacentes presentes, así como la calidad y estilo de vida ⁽⁷⁸⁾.

- **Sexo biológico:**

En general, las mujeres menores de 50 años tienen cinco veces más probabilidades de desarrollar síntomas persistentes de COVID-19 después del alta en comparación con los pacientes masculinos.

El sexo masculino tiene una mayor prevalencia de riesgo de infección aguda por SARS-CoV-2, pero una menor cantidad de casos por síndrome post-COVID. Múltiples estudios y datos clínicos han observado una mayor prevalencia del síndrome post-COVID en mujeres, específicamente en mujeres con perimenopausia y menopausia ⁽⁸¹⁾.

4.3 Epidemiología

Según una incidencia estimada del 10 % de las personas infectadas y más de 651 millones de casos documentados de COVID-19 en todo el mundo, al menos 65 millones de personas padecen síndrome post-COVID. Sin embargo, es probable que el número sea mucho mayor debido a muchos casos no documentados. La incidencia se estima en 10 a 30% de los casos no hospitalizados, 50 a 70% de los casos hospitalizados y 10 a 12% de los casos vacunados ⁽⁸²⁾.

El síndrome post-COVID se asocia a todas las edades y gravedades de la enfermedad en fase aguda, con un mayor porcentaje de diagnósticos entre los 36 y 50 años de edad, la mayoría de los casos se encuentran en pacientes no hospitalizados que padecieron una enfermedad aguda leve, ya que esta población representa el mayor porcentaje de casos documentados por COVID-19 ⁽⁸³⁾.

4.4 Fisiopatología

Posterior a cualquier infección o trauma severo, el cuerpo humano reacciona con una respuesta inmunitaria conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), seguida de una cascada antiinflamatoria compensatoria prolongada conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) ⁽⁸⁴⁾.

Un susceptible equilibrio entre SIRS y CARS determina el resultado clínico inmediato y, eventualmente, el pronóstico asociado con la infección. La infección por SARS-CoV-2 en pacientes con comorbilidades subyacentes o entornos inmunocompetentes puede provocar una liberación excesiva de citocinas conocida como tormenta de citocinas ^(84, 85).

La liberación persistente de citocinas puede dar como resultado el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), un estado de hipercoagulabilidad, mala adaptación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), hipoperfusión a los órganos terminales, shock séptico, falla multiorgánica y, finalmente, la muerte. La hemostasia inmunológica entre la activación inmunitaria y la inmunosupresión da como resultado una recuperación clínica o reactivación viral, infecciones secundarias y muerte ^(84, 85).

Aproximadamente tres semanas después del diagnóstico inicial por SARS-CoV-2 la carga viral se vuelve indetectable. Esto marca el final de la fase aguda, pero también el comienzo de la fase post-aguda. El síndrome post-COVID es una entidad compleja y heterogénea, en la que pueden existir múltiples factores que desencadenan complicaciones fisiológicas y un deterioro multisistémico ⁽⁷⁸⁾.

Existen muchas hipótesis disponibles que podrían explicar la persistencia de los síntomas clínicos posteriores a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, al ser una afectación multisistémica aún se desconoce la fisiopatología específica del síndrome.

Las hipótesis sugieren que la razón de la persistencia de los síntomas se relacionan con:

- Secuelas relacionadas con algún órgano dañado
- Persistencia de la inflamación crónica
- Generación de autoanticuerpos
- Persistencia del virus en el cuerpo
- Efecto inespecífico de la hospitalización
- Secuelas de enfermedad crítica
- Síndrome post-cuidados intensivos (UCI)
- Complicaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2
- Complicaciones relacionadas con comorbilidades
- Efectos adversos de los medicamentos utilizados ⁽⁸⁶⁾

4.5 Manifestaciones clínicas

Con base en las manifestaciones clínicas de amplio espectro asociadas con la afectación de diversos órganos en pacientes infectados con SARS-CoV-2, el síndrome post-COVID es considerado un trastorno multisistémico ⁽¹¹²⁾.

A pesar de que el síndrome se ha reportado principalmente en sobrevivientes de una enfermedad grave y crítica por SARS-CoV-2, los efectos prolongados también ocurren en individuos que presentaron una infección leve y que no requirieron hospitalización ⁽⁸⁷⁾.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha clasificado a las condiciones posteriores a la COVID-19:

- Síndrome post-COVID
- Efectos multiorgánicos del COVID-19
- Efectos del tratamiento/hospitalización por COVID- 19

Los efectos a largo plazo del tratamiento o la hospitalización con COVID-19 son similares a otras infecciones graves, e incluyen el síndrome post-cuidados intensivos (UCI), que resulta en debilidad extrema y trastorno de estrés postraumático ⁽⁸⁴⁾.

Los síntomas clínicos más comunes del síndrome post-COVID son: fatiga, dolor de cabeza, trastorno de atención, pérdida de cabello y disnea ⁽⁸⁷⁾.

Otras manifestaciones clínicas del síndrome incluyen:

- **Síntomas respiratorios:** Polipnea, fibrosis pulmonar, capacidad pulmonar reducida, disnea, tos, dolor en el pecho, dolor de garganta y esputo.
- **Síntomas cardiovasculares:** Aumento de la frecuencia cardiaca en reposo, palpitaciones, miocarditis y arritmia.
- **Síntomas neurológicos:** Cefalea, trastorno de la atención, anosmia, pérdida de la memoria, ansiedad, parestesias, depresión, fiebre, trastornos del sueño, apnea del sueño, problemas de salud mental, enfermedad psiquiátrica, mareos, ictus, disforia, trastornos del estado de ánimo, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, paranoia y niebla mental.
- **Síntomas gastrointestinales:** Trastornos digestivos, náuseas, dolor abdominal y diarrea.
- **Otros síntomas:** Fatiga, pérdida del cabello, ojos rojos, pérdida de la audición, enrojecimiento facial, diabetes mellitus, insuficiencia renal, alteraciones cutáneas, dolor muscular, dolor en las articulaciones, agusia, edema de extremidades, dolor general, deterioro del equilibrio y la marcha, sudoración, pérdida de peso, escalofríos y nueva hipertensión ^(87, 88). (Figura 13)

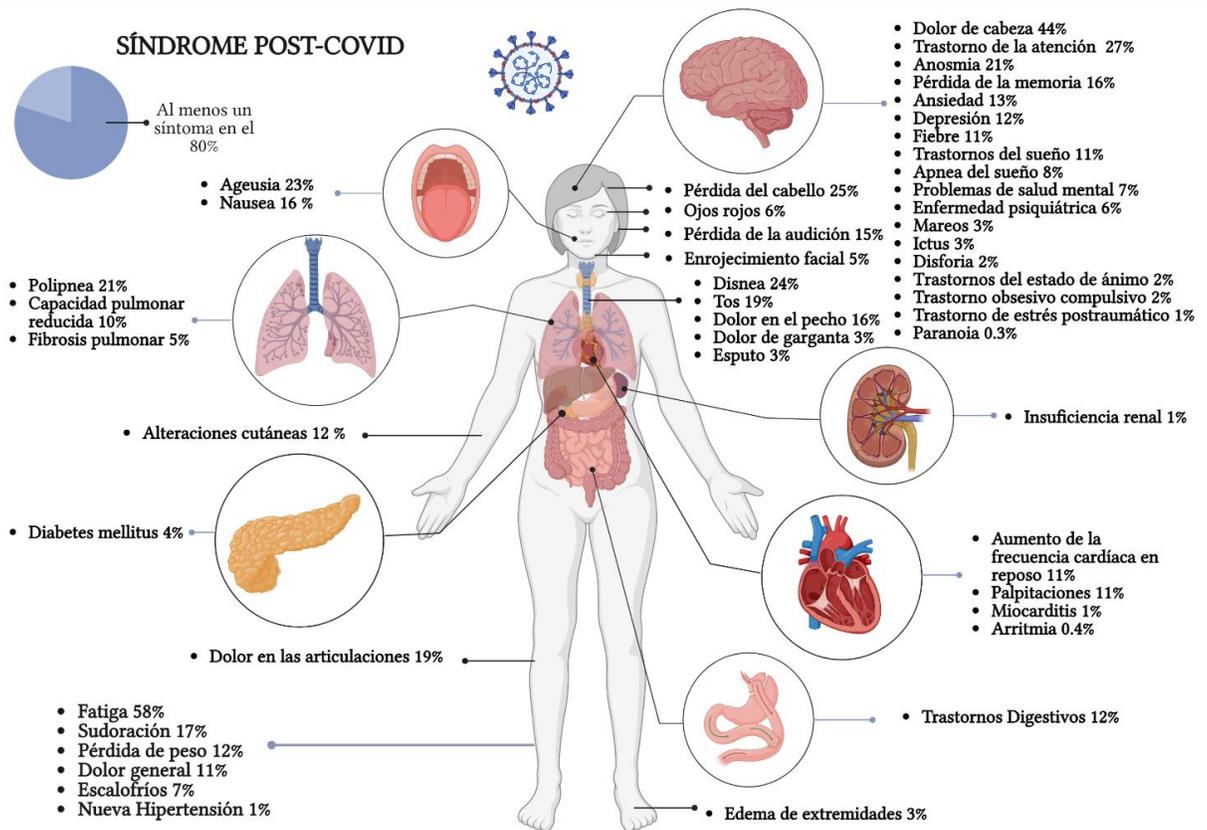


Figura 13. Efectos a largo plazo de la COVID-19. Imagen adaptada de: More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis, Sandra López León ⁽⁸⁷⁾.
Creado con BioRender.com

Los síntomas observados en pacientes síndrome post-COVID-19 se asemejan en parte a la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) que incluye la presencia de fatiga severa incapacitante, dolor, discapacidad neurocognitiva, compromiso del sueño, síntomas sugestivos de disfunción autonómica y empeoramiento de los síntomas globales después de pequeños incrementos en la actividad física y/o cognitiva. La encefalomielitis miálgica es una condición clínica compleja y controvertida sin factores causales establecidos. Sin embargo, se ha sugerido que las posibles causas del SFC incluyen virus, disfunción inmunitaria, disfunción endocrino-metabólica y factores neuropsiquiátricos. Los agentes infecciosos relacionados con el SFC incluyen, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el enterovirus, el herpesvirus, y algunos estudios consideran al SARS-CoV-2 ⁽⁸⁷⁾.

4.6 Diagnóstico

Actualmente, la mayoría de las pruebas necesarias para un diagnóstico adecuado del síndrome post-COVID aún se encuentran en desarrollo, sin embargo, en México existen diferentes herramientas complementarias de diagnóstico como el check up post-COVID.

El check-up post-COVID consiste en una serie de exámenes de laboratorio y gabinete que, en conjunto con una valoración médica, determinan el grado de afectación de los diferentes aparatos y sistemas a causa del SARS-CoV-2.

1. Valoración Inicial:

Consiste en una consulta con un médico especializado en valoración y rehabilitación de COVID-19. En este paso se determinan las necesidades del paciente según su sintomatología y se realiza un plan de estudios y pruebas apropiados para obtener un diagnóstico ⁽⁸⁹⁾.

2. Estudios:

- Espirometría
- Saturación de oxígeno en reposo
- Prueba de esfuerzo

3. Exámenes de Laboratorio:

- Anticuerpos totales anti-SARS-CoV-2
- Dímero D
- Proteína C reactiva
- Gasometría arterial
- Ferritina
- Biometría hemática
- Química integral de 45 elementos:
 - a. Función renal: Urea, nitrógeno de urea en sangre (BUN), creatinina, relación BUN/creatinina, ácido úrico, fósforo, calcio, magnesio en sangre, sodio, potasio, cloro, tasa de filtración glomerular.
 - b. Funcionamiento hepático: Bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, TGO (AST), TGP (ALT), relación TGO/TGP, gama glutamil transpeptidasa, proteínas totales, albúmina,

globulinas, relación A/G, fosfatasa alcalina total, colesterol LDL.

- c. Riesgo cardiovascular: Colesterol, colesterol HDL, LDH, triglicéridos, colesterol no-HDL, índice aterogénico, relación LDL/HDL, sd LDL, VLDL colesterol, lípidos totales, fosfolípidos en suero, proteína C reactiva ultrasensible.
- d. Metabolismo de hierro (sistema hematológico): Hierro, UIBC (Capacidad de captación de hierro no saturado), captación de hierro, porcentaje de saturación de hierro.
- e. Respuesta inmunológica (sistema inmunológico): Inmunoglobulina G, inmunoglobulina A, inmunoglobulina M ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

4. Exámenes de Imagen y Gabinete:

- Tomografía tórax simple
- Electrocardiograma digital en reposo
- Ecocardiograma transtorácico ⁽⁹⁰⁾.

5. Diagnóstico: Posterior a la valoración inicial y la realización de los estudios, se establece un diagnóstico. El grado de afectación determina el proceso de rehabilitación apropiado para el paciente ⁽⁸⁹⁾.

4.7 Tratamiento

El síndrome post-COVID es considerado un trastorno multisistémico que se manifiesta comúnmente con síntomas respiratorios, cardiovasculares, hematológicos y neuropsiquiátricos, ya sea solos o en combinación.

El plan de tratamiento y rehabilitación difiere de paciente a paciente, la terapia es individualizada e incorpora un enfoque interprofesional dirigido a considerar las condiciones preexistentes, identificar los síntomas específicos y abordar tanto los aspectos clínicos como psicológicos de este síndrome ^(84,78).

Considerando las diversas manifestaciones del síndrome, es necesario catalogar el espectro clínico completo de síntomas experimentados por los pacientes para desarrollar una mejor comprensión de su patología subyacente. Además de contribuir en la caracterización de los diversos fenotipos del síndrome y los actores de riesgo asociados, lo que puede permitir la elaboración de un tratamiento específico y eficiente ⁽⁸⁴⁾.

Rehabilitación integral:

- Estimulación cognitiva
- Terapia respiratoria
- Terapia de rehabilitación olfatoria y gustativa
- Manejo del dolor
- Terapia psicológica
- Terapia física y rehabilitación
- Electroestimulación
- Ultrasonido
- Láser de baja potencia
- Luz infrarroja ⁽⁸⁹⁾

Síndrome de Activación Mastocitaria (SAM):

Diversos estudios han sugerido que la alteración inmunitaria de la infección por SARS-CoV-2 puede conducir a una activación anómala de los mastocitos y al comienzo de la cascada de inflamación la cual contribuye al desencadenamiento de una reacción alérgica.

Recientemente, los antagonistas de la histamina se están utilizando para controlar los síntomas asociados al síndrome post-COVID. Sin embargo, todavía queda por dilucidar la interacción de los antihistamínicos con las vías ACE2 alteradas por el SARS-CoV-2. Para lograr comprobar la eficacia del uso de antihistamínicos como tratamiento terapéutico para el síndrome post-COVID aún se requieren más estudios y ensayos clínicos ^(78, 91, 92).

Suplementos alimenticios:

En el síndrome post-COVID, la inflamación crónica provoca un daño multiorgánico que exacerba las condiciones sistémicas preexistentes. Los suplementos alimenticios, como los minerales y vitaminas, tienen numerosos componentes antiinflamatorios y antioxidantes, por lo cual se han convertido en una alternativa potencial para su tratamiento ⁽⁷⁸⁾.

Algunos estudios han demostrado que los suplementos multivitamínicos pueden contribuir a reducir los síntomas clínicos entre los pacientes con síndrome post-COVID:

- Los suplementos de extracto de plantas como *Panax ginseng* y *Eleutherococcus senticosus* presentan diferentes propiedades que contribuyen eficazmente en el tratamiento de algunos síntomas, principalmente la fatiga crónica ⁽¹²³⁾.

- La nicotinamida ribosa, una forma de vitamina B3, tiene un efecto significativo en el manejo de los trastornos cognitivos y la fatiga crónica.
- Los ácidos grasos esenciales, como el omega 3, contribuyen a la reducción de algunos síntomas asociados.
- Los flavonoides naturales como la luteolina y la quercetina son agentes inmunomoduladores que han demostrado tener un resultado favorable en la modulación de la inflamación sistémica y la inmunidad, al tener efectos inhibitorios sobre los mastocitos.
- La coenzima Q10 (CoQ10) reduce la frecuencia de la fatiga y alivia el estrés oxidativo entre los pacientes con síndrome de fatiga crónica ⁽¹²⁵⁾.
- Los probióticos y prebióticos estimulan el crecimiento de especies bacterianas simbióticas y provocan cambios significativos en la función inmunitaria y en los síntomas asociados al ⁽⁷⁸⁾.

Terapias potenciales:

La infección por SARS-CoV-2 compromete el sistema inmunológico, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. Aún se siguen explorando compuestos antibióticos y antivirales como la azitromicina, el remdesivir y el favipiravir por su eficacia en el control del síndrome post-COVID.

Para combatir el extenso estado inflamatorio de la infección por COVID-19, también se han estudiado tratamientos con anticuerpos, como Infliximab, Tocilizumab, Siltuximab, Anakinra y Leronlimab. Por otra parte, se ha sugerido que los antidepresivos disminuyen los síntomas persistentes asociados a COVID-19, al reducir los marcadores inflamatorios periféricos, restaurando así la función inmunológica ⁽⁷⁸⁾.

4.7.1 Prevención

Considerando que síndrome post-COVID se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, es importante tomar ciertas medidas preventivas.

- **Vacunación:**

A pesar de que las vacunas contra el SARS-CoV-2 no previenen la infección, han demostrado que suprimen significativamente la morbilidad y mortalidad. Estudios recientes sugieren que la vacunación está estrechamente relacionada con la disminución de los síntomas persistentes asociados a la COVID-19.

Además de las vacunas específicas para el SARS-CoV-2, en otros estudios se ha reportado que otras vacunas no relacionadas, como la vacuna contra la influenza, pueden reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, sepsis, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y la gravedad por COVID-19 ⁽⁷⁸⁾.

- **Medicamentos antiinflamatorios:**

Las manifestaciones autoinmunes adversas causadas por el mimetismo molecular inducen la producción de autoanticuerpos que estimulan a las células T y conducen al daño tisular durante la infección aguda por COVID-19. Por esta razón, combatir las respuestas inflamatorias es fundamental para controlar las manifestaciones virales y las secuelas clínicas del SARS-CoV-2. Algunos estudios han comprobado que los pacientes que padecieron COVID-19 y fueron tratados con dexametasona tienen menos probabilidades de experimentar síntomas persistentes asociados a la enfermedad ^(94,95).

- **Control nutricional:**

El mantenimiento de una alimentación saludable y equilibrada juega un papel muy importante al mitigar las manifestaciones clínicas causadas por el SARS-CoV-2.

Existe una asociación significativa entre la insuficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos han establecido que los suplementos de vitamina D tienen un efecto favorable en la prevención de infecciones respiratorias.

La ingesta óptima de vitamina D a partir de la exposición a la luz solar y los alimentos ricos en vitamina D pueden tener efectos proactivos en la prevención de la infección por COVID-19 y en el riesgo relativo del síndrome post-COVID. La forma activa de la vitamina D, también conocida como calcitriol, participa en múltiples funciones inmunitarias como la presentación de antígenos, la inmunidad innata y las respuestas adaptativas. Además, las funciones reguladoras de la vitamina D en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) pueden contribuir en su potencial terapéutico para mitigar la patogénesis del SARS-CoV-2 ⁽⁹⁶⁾.

Los probióticos ayudan a estimular la producción de ciertos componentes del sistema inmunológico y contrarrestan a la inflamación al restaurar la microbiota intestinal. También participan en la modulación de los ejes intestino-pulmón e intestino-cerebro. Recientemente, se descubrió que *Lactobacillus plantarum* presenta efectos antivirales en las células epiteliales intestinales afectadas por SARS-CoV-2. Aunque se ha informado ampliamente acerca del papel fundamental de los probióticos, las interacciones de la suplementación con probióticos para el manejo del síndrome post-COVID no están completamente aclaradas ⁽⁷⁸⁾.

CAPÍTULO V. SÍNDROME POST-COVID EN ODONTOLOGÍA

5.1 Síndrome post-COVID en Odontología

En el transcurso del primer año de la pandemia por COVID-19, los profesionales de la salud bucodental se enfrentaron a distintos nuevos desafíos, pero todos los protocolos y lineamientos odontológicos se dirigieron a mitigar la transmisión del virus causante (SARS-CoV-2) durante la atención odontológica. Sin embargo, con el conocimiento emergente de las condiciones que afectan a las personas después de recuperarse de una fase aguda por COVID-19 y del alta hospitalaria, es importante comenzar a proponer sugerencias y recomendaciones sobre el manejo odontológico de estos pacientes ⁽⁹⁷⁾.

Actualmente, la literatura científica se ha enfocado cada vez más en la atención de la predisposición de algunas personas a experimentar consecuencias prolongadas y perjudiciales para la salud, a largo plazo, después de haberse recuperado de una fase aguda por SARS-CoV-2 ⁽⁹⁸⁾.

Un número cada vez mayor de pacientes que se recuperan de una fase aguda por COVID-19 están desarrollando el síndrome post-COVID. Esta condición tiene una afectación multisistémica y genera una gran variedad de signos y síntomas que son de gran importancia médica y requieren de la modificación de las intervenciones rutinarias de atención odontológica. Estableciendo la amplia prevalencia y expansión de esta condición, es indispensable que los profesionales de la salud bucodental estén lo suficientemente familiarizados y preparados para tratar con pacientes que padecen del síndrome ⁽⁹⁷⁾.

El síndrome post-COVID continua siendo un problema de salud pública no reconocido, por lo cual la claridad de la terminología aún no está establecida y se han utilizado múltiples términos para definir a esta condición. En consecuencia, aún no se puede codificar o rastrear el síndrome de una manera consistente lo que hace que la investigación sea más escasa y difícil de efectuar. Las personas con esta afección han defendido activamente el reconocimiento y la investigación del síndrome post-COVID. Estos pacientes se brindan apoyo mutuo, dan visibilidad al síndrome y continúan impulsando la investigación complementaria y la atención de grupos nacionales e internacionales a esta condición ⁽⁹⁹⁾.

Es indispensable continuar con la investigación de criterios de diagnóstico claros, un mejor tratamiento y seguimiento de las personas afectadas con la finalidad de que la escala completa del síndrome post-COVID y su impacto en los pacientes pueda seguir elucidándose. La realización de más investigaciones puede contribuir en la identificación de las manifestaciones orales causadas por el síndrome post-COVID y visualizar a este síndrome de manera integral.

De este modo, es imprescindible que los profesionales de la salud bucodental tengan una capacitación adicional y una modificación en los protocolos de atención odontológica, además del uso de barreras de bioseguridad y el uso de enjuagues preoperatorios. (Figura 14)



Figura 14. Medidas de bioseguridad utilizadas durante la atención odontológica ⁽¹⁰⁰⁾.

5.2 Manifestaciones orales

Actualmente no hay investigaciones ni evidencias científicas disponibles que comprueben el impacto directo del síndrome post-COVID en la salud oral.

Algunos profesionales de la salud bucodental han sugerido que existe una relación entre la pérdida dental y el síndrome; sin embargo, no existen datos ni estudios que respalden estas teorías y únicamente se han establecido foros en línea que conectan a las personas que padecen del síndrome con la comunidad de investigación médica, científica y académica. En estos foros, una gran cantidad de personas ha reportado que la pérdida prematura de dientes, a menudo sin dolor ni sangrado, es una de las manifestaciones principales del síndrome ⁽¹⁰²⁾.

Se ha comprobado que las personas con síntomas debilitantes, como la fatiga, no pueden mantener una salud bucal adecuada o atender sus necesidades de salud bucal. Síntomas como la disnea, la niebla mental y el dolor torácico han implicado que las pacientes, que anteriormente eran sanos, ahora tengan dificultades para completar tareas básicas durante su vida cotidiana ⁽¹⁰¹⁾.

La infección por SARS-CoV-2 y la presencia actual del síndrome post-COVID puede suscitar la debilitación del sistema inmunológico, de modo que puede aumentar el riesgo de contraer infecciones orales y caries ⁽¹⁰²⁾.

Los signos y síntomas presentes en el síndrome post-COVID pueden afectar a la salud oral de distintas maneras:

- Capacidad reducida para curarse de procedimientos dentales.
- Alteración en el equilibrio de la microbiota oral.
- Capacidad para tolerar procedimientos dentales ⁽¹⁰²⁾.

Más allá de las condiciones sistémicas, aunque hasta la fecha se han informado mínimamente, las personas con síndrome post-COVID también pueden desarrollar manifestaciones orales asociadas tanto con su estado inmunitario precario como con enfermedades infecciosas y otras enfermedades sistémicas concomitantes ⁽⁹⁷⁾.

Un estudio notó el desarrollo de alteración del gusto y el olfato, ectasia de las glándulas salivales, sialoadenitis crónica, lengua saburral, xerostomía, debilidad y disestesia de los músculos faciales, úlceras orales, trastorno temporomandibular y otras anomalías nuevas en una población de personas que habían padecido COVID-19 y actualmente presentaban síndrome post-

COVID. Estos hallazgos merecen una caracterización y un estudio adicionales. Las manifestaciones orales también pueden incluir un brote de una enfermedad mucosa subyacente, que requeriría un reconocimiento y tratamiento apropiados. Dado el impacto de COVID-19 y sus complicaciones inflamatorias asociadas, como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños, algunas de estas mismas complicaciones también se pueden anticipar en niños ^(97, 103, 104). (Figura 15)

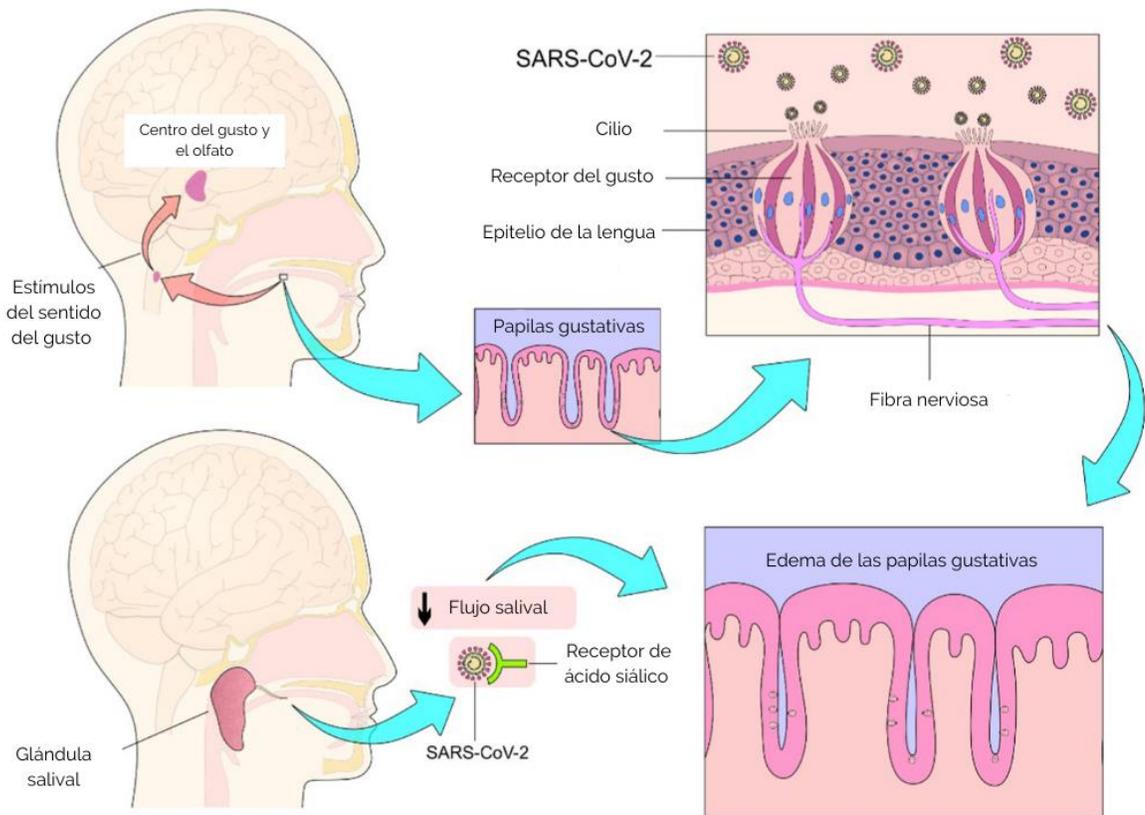


Figura 15. Afección de las papilas gustativas que conduce a la ageusia. El SARS-CoV-2 se une a los receptores de ácido siálico ubicados en las papilas gustativas, causando inflamación y edema con mayor degradación y apoptosis de los receptores gustativos. Existe reducción del flujo salival que puede distorsionar el sentido del gusto y/o ageusia ⁽¹⁰⁵⁾.

5.3 Manejo odontológico

La evaluación del paciente se basa principalmente en la identificación de los signos y síntomas y el grado de afectación multisistémica, siendo muy variable dada la manifestación heterogénea del síndrome post-COVID. Debido a que existe una falta de comprensión de las etiologías subyacentes, el tratamiento consiste principalmente en el control de los síntomas, la validación y tranquilidad del paciente, y en la administración de medicamentos para aliviar los síntomas, y prevenir la exacerbación o complicaciones más graves ⁽⁹⁷⁾.

Los pacientes que padecen síndrome post-COVID, pueden tener una amplia variedad de signos y síntomas persistentes que pueden cambiar de intensidad con el tiempo, y se presentan en distintas combinaciones y severidades.

La valoración y evaluación de los pacientes con síndrome post-COVID, se basa en el reconocimiento de:

- Naturaleza y alcance de la enfermedad subyacente
- Capacidad hemostática de los pacientes
- Riesgo de los pacientes a desarrollar infecciones orales
- Interacciones de los medicamentos utilizados
- Capacidad de los pacientes para tolerar el estrés y trauma durante la atención odontológica
- Necesidad de modificar las intervenciones odontológicas ⁽¹⁰⁶⁾ (TABLA 2)

El cuadro clínico del síndrome post-COVID presenta un desafío durante la consulta dental ya que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades bucales y/o un mayor riesgo de complicaciones asociadas al cuidado dental ⁽⁹⁸⁾.

- **Fatiga Crónica:**

Para la mayoría de las personas con síndrome post-COVID que experimentan fatiga prolongada o severa, es posible que sea necesario acortar las citas dentales y modificar el estrés de las citas. Las citas deben organizarse de acuerdo con la tolerancia y la disposición del paciente, en lugar de la conveniencia del operador. Estos pacientes también pueden experimentar malestar posterior al esfuerzo lo cual afecta su capacidad para soportar el tratamiento, y esto debe ser considerado ⁽⁹⁷⁾.

Disfunción cognitiva:

La disfunción cognitiva resultante del síndrome post-COVID también puede afectar a los pacientes al tratar de prestar atención debido a la confusión del paciente, la capacidad comprometida para proporcionar el consentimiento informado y la pérdida de memoria. Junto con la ansiedad inherente entre aquellos con síndrome post-COVID y las muchas incógnitas que enfrentan estos pacientes, esto puede presentar una barrera para la voluntad de un paciente de continuar con el tratamiento recomendado. Es fundamental que los pacientes sean reconocidos, respetados y tratados como necesarios y que los operadores respeten las dificultades que enfrenta esta población ⁽⁹⁷⁾.

Trastornos psiquiátricos:

También se reconoce que el síndrome post-COVID tiene significativos efectos psicológicos, que pueden afectar la confiabilidad del paciente, la voluntad de someterse a los tratamientos planificados y el comportamiento en el entorno de atención de la salud bucal. Además, los medicamentos para tratar afecciones psicológicas y psiquiátricas pueden provocar una disminución del flujo salival y una mayor susceptibilidad al desarrollo de caries y enfermedad periodontal ⁽⁹⁷⁾.

Complicaciones respiratorias:

Se puede esperar que las personas con síndrome post-COVID que acuden a sus citas dentales muestren dificultades y complicaciones respiratorias. Estos pueden incluir tener un mayor requerimiento de oxígeno, disminución de la capacidad funcional, incapacidad para tolerar una posición supina y dificultad para respirar. Todos estos problemas deben ser considerados y tratados cuando ocurran ⁽⁹⁷⁾.

Tos persistente:

Estudios anteriores han sugerido que, a menos que haya signos de complicaciones, como inflamación pleural o superinfecciones, la tos se puede controlar mejor con ejercicios de respiración. El manejo más eficiente de la tos crónica durante el tratamiento odontológico sería indicar al paciente que se siente en una posición apoyada e inhale por la nariz y exhale lentamente por la boca, mientras relaja el pecho y los hombros y permite que el vientre se levante. La posición de la silla mientras se realiza el tratamiento debe ser en posición vertical. También se pueden administrar antitusivos, expectorantes y mucolíticos ⁽⁹⁷⁾.

Enfermedades cardiovasculares:

Algunos pacientes también pueden tener presión arterial y frecuencia cardíaca impredecibles y que cambian rápidamente, lo que puede afectar la capacidad del operador para brindar atención segura, y eso debe ser monitoreado de cerca. Los pacientes con fracciones de eyección cardíaca baja generalmente requieren ajustes en la atención para reducir el estrés, incluida la confirmación de su estado físico para tolerar las intervenciones de cuidado bucal planificadas y el control de los síntomas. El aumento de la demanda cardíaca en estos pacientes también puede ponerlos en riesgo de desarrollar angina de pecho, que debe controlarse y tratarse ⁽⁹⁷⁾.

Trastornos Hemorrágicos:

Cuando los pacientes con síndrome post-COVID presentan trastornos hemorrágicos desarrollan dolor asociado con pulpitis o necrosis irreversible, se debe considerar un tratamiento de conducto en lugar de la extracción en términos del riesgo potencial de sangrado. Además, el sangrado puede limitarse con medicación intraconducto de hidróxido de calcio e irrigación con una solución de hipoclorito de sodio. Evidencia previa ha sugerido la infiltración desde el lado del vestíbulo de la boca como una administración anestésica segura para pacientes con hemofilia, por lo que también puede usarse en pacientes con síndrome post-COVID.

A los pacientes con síndrome post-COVID se les debe recetar paracetamol (acetaminofén) a una dosis que no exceda los 60 mg/kg/día o 3 mg/día sobre los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que el paracetamol no aumenta el sangrado ni influye en la agregación plaquetaria. Si la extracción es la última opción, las instrucciones posteriores a la extracción deben incluir evitar los AINE y mantener una gasa con presión durante más de 2 h después de la extracción. Se deben usar suturas reabsorbibles y se pueden considerar agentes hemostáticos para prevenir el sangrado secundario.

Además, se debe considerar la tromboprolifaxis. Por lo tanto, es vital consultar con el cardiólogo antes de planificar el procedimiento dental. En pacientes con infección confirmada por COVID-19, se informaron varios cambios en el sistema de coagulación, como un estado de hipercoagulabilidad. Usando warfarina, terapia basada en heparina y fármacos antiplaquetarios para la terapia anticoagulante, la tromboprolifaxis prolongada es parte de la intervención terapéutica para estos pacientes ^(107, 108, 109).

Interacciones farmacológicas:

Los pacientes con síndrome post-COVID pueden tomar múltiples tipos de medicamentos, incluidos medicamentos dirigidos e inmunomoduladores. Esto puede incluir glucocorticosteroides, lo que pone a los pacientes en riesgo de experimentar las complicaciones conocidas de estos agentes, como un mayor riesgo de infección, cambios de humor, aumento de azúcar en la sangre e insuficiencia suprarrenal. Al recetar o administrar medicamentos en el entorno de atención de la salud bucal, Los odontólogos deben estar al tanto de las acciones e interacciones asociadas con los medicamentos. Dada la disminución de la función renal en algunos de estos pacientes, así como la posible disminución de la función hepática, es posible que también sea necesario modificar la dosis y el momento de la prescripción de ciertos medicamentos ^(97, 98).

Los pacientes con COVID prolongado también pueden estar en riesgo de desarrollar infecciones virales, fúngicas o bacterianas adicionales, incluida la reactivación de infecciones latentes o nuevas inoculaciones. Es importante tratar a estos pacientes de forma rápida y definitiva si se desarrollan síntomas.

Signos y Síntomas	Impacto Durante la Intervención Dental	Modificaciones en el Tratamiento
Fatiga	Disminución de la capacidad para tolerar el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Citas cortas, realización del tratamiento en el menor número de citas posibles, ajustes a las necesidades del paciente, posicionamiento y descansos según sea necesario.
Disnea	Disminución de la movilidad y de la capacidad funcional.	<ul style="list-style-type: none"> Monitoreo de oximetría de pulso y de la presencia de alguna infección. Instrucción de los pacientes sobre el uso de terapia suplementaria de oxígeno.
Dolor torácico	Suspensión del tratamiento, si está presente.	<ul style="list-style-type: none"> Monitoreo de síntomas.
Insuficiencia cardíaca	Disminución de la capacidad funcional.	<ul style="list-style-type: none"> Confirmación de la capacidad para tolerar el procedimiento planificado y precaución con la posición del sillón dental.
Trombosis venosa profunda	Posible sangrado prolongado o excesivo.	<ul style="list-style-type: none"> Citas cortas y periodos de descanso. Supervisión de la capacidad hemostática, uso de medidas locales para favorecer la hemostasia y disminuir la fibrinólisis local. Interrogatorio clínico imprescindible para determinar el tipo de terapia antitrombótica y condición sistémica asociada al fármaco. Manejo interdisciplinario (odontólogo-médico tratante). Procedimientos quirúrgicos contraindicados en pacientes con procesos infecciosos en fase aguda.
Convulsiones	Puede provocar debilidad, parálisis, parestesia.	<ul style="list-style-type: none"> Manejo interdisciplinario (odontólogo-médico tratante). Interrogatorio clínico imprescindible para determinar el uso de fármacos, anticonvulsivos y eventuales interacciones con los fármacos utilizados en la consulta odontológica. Identificación del tipo de epilepsia, naturaleza de la crisis, la frecuencia y la gravedad de la misma, además de factores desencadenantes de las crisis.
Debilidad muscular	Cambios en el equilibrio y la marcha.	<ul style="list-style-type: none"> Citas de corta duración por la mañana. Periodos de descanso durante el tratamiento.
Taquicardia postural ortostática	Puede ser exacerbado por cambios durante el posicionamiento del sillón dental.	<ul style="list-style-type: none"> Precaución con el posicionamiento rápido del sillón dental y confirmación de la tolerancia del paciente a la posición.
Dolor neuropático y dolor de cabeza	Afectación de la región orofacial.	<ul style="list-style-type: none"> Citas de corta duración y periodos de descanso. Evaluación y tratamiento por especialistas en dolor orofacial.
Cambios cognitivos	Disminución de la memoria y la capacidad para tomar decisiones.	<ul style="list-style-type: none"> Involucramiento de las personas a cargo paciente para la toma de decisiones con respecto al tratamiento. Consolidación del consentimiento informado.
Enfermedad psiquiátrica	Dificultad para prestar atención y disminución de la fiabilidad.	<ul style="list-style-type: none"> Comprensión, seguimiento y tratamiento de la disminución del flujo salival, caries y enfermedad periodontal resultantes de la enfermedad psiquiátrica.
Dolor crónico	Incapacidad para tolerar procedimientos prolongados y ciertas posiciones en el sillón dental.	<ul style="list-style-type: none"> Citas cortas y ajustes a las necesidades del paciente, posicionamiento y descansos según sea necesario, anulación del uso de analgésicos opioides.
Insuficiencia renal	Disminución del metabolismo de los medicamentos eliminados en los riñones.	<ul style="list-style-type: none"> Exclusión del uso de medicamentos metabolizados y eliminados por vía renal.
Insuficiencia hepática	Disminución del metabolismo de los medicamentos eliminados en el hígado.	<ul style="list-style-type: none"> Exclusión del uso de medicamentos metabolizados y eliminados por vía hepática.

Tabla 2. Signos y síntomas asociados al síndrome post-COVID, y sus modificaciones durante el tratamiento dental recomendadas para los pacientes. Tabla modificada de Long COVID and oral health care considerations ⁽⁹⁷⁾.

CONCLUSIONES

Un número cada vez mayor de pacientes que se recuperan de una infección por SARS-CoV-2 están desarrollando una nueva afección conocida como síndrome post-COVID. Este síndrome tiene una afectación multisistémica que puede provocar diversas manifestaciones clínicas significativas como síntomas respiratorios, cardiovasculares, hematológicos y neuropsiquiátricos, así como la necesidad del uso de medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes. Muchas de estas preocupaciones médicas requieren la modificación de las intervenciones rutinarias de atención odontológica, ajustándose a las necesidades de cada paciente.

Como profesionales de la salud bucodental debemos estar preparados para enfrentar cualquier desafío inminente en la práctica clínica impuesto por cualquier tipo de enfermedad sistémica o infecciosa, además de establecer una conducta para la atención de los pacientes mediante el seguimiento de los nuevos protocolos de atención o también adecuándonos a las condiciones preexistentes de cada paciente.

El síndrome post-COVID constituye un problema de salud pública relevante que precisa una respuesta global por parte de la sociedad a nivel de investigación científica, gestión sanitaria e información. Actualmente, existe una gran brecha en la literatura científica lo que genera que su comprensión y su manejo terapéutico aún sean limitados.

El conocimiento de esta condición implica una evaluación general básica en cada uno de los pacientes antes de la realización de cualquier procedimiento dental, además de la búsqueda de una opinión médica y un manejo multidisciplinario basado en la evidencia científica disponible para evitar las complicaciones o exacerbación de los signos y síntomas durante el tratamiento odontológico.

REFERENCIAS

1. Carroll K., Morse S, Miller S y Mietzner T. Microbiología Médica. 27 edición, McGraw-Hill, 2016. Pp. 601-607
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2023 [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967; 1:175–8.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): Family: Coronaviridae [Internet]. 2011 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: https://ictv.global/report_9th/RNApos/Nidovirales/Coronaviridae
5. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92:418-23.
6. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020; 16:1686-97.
7. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:660-94.
8. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361:1319-25.
9. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1814-20.
10. Gautret P. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus. What travel health advice should be given to Hajj pilgrims? *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11:263-5.
11. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent Insights Into Emerging Coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14:523-34.
12. Calvo C, López-Hortelano MG, Vicente JCC, Martínez JLV. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *Anales de pediatría,* 92(4), 241.e1–241.e11.
13. Nie QH, Luo XD, Zhang JZ. Current status of severe acute respiratory syndrome in China. *World J Gastroenterol.* 2003;9(8):1635-1645.
14. Severe acute respiratory syndrome (SARS): status of the outbreak and lessons for the immediate future. World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response [Internet]. 2003 [citado 9 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003_04_11-en



15. Reilley B, Van Herp M, Sermand D, Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *N Engl J Med*. 2003 May 15; 348(20):1951-2.
16. Vincent CCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome corona virus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20:660-694. 41.
17. Hui DSC, Chan M, Wu AK, Ng PL. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features. *Postgrad Med J*. 2004;80:373-381.
18. Vargas BJP, Verdugo PF, Véliz PC, López TE, Ahumada SA. Dental recommendations in the COVID-19 pandemic: A narrative review [Internet]. 2020 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7916>
19. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752-761
20. Aleanizy FS, Mohamed N, Alqahtani FY, El Hadi Mohamed RA. Outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2017;17:23.
21. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59:160-165.
22. Oboho, IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA. 2014 MERS-CoV Outbreak in Jeddah - A Link to Health Care Facilities. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 846–854.
23. Sánchez T, Concha I. ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO. *Neumología Pediátrica*. 2021; 13(3), 101–106.
24. Moore KL, Anne MRA, y Arthur FD. *Fundamentos De Anatomía Con Orientación Clínica*. 5a. ed. Barcelona: Wolters Kluwer, 2015.
25. Saladin KS. *Anatomía y fisiología: La unidad entre forma y función* 6a. ed. México D.F. McGraw-Hill. 2013.
26. Saavedra J, Hernández R. eds. *Histología. Biología celular y tisular. Instructivo de laboratorio*, En: *Cavidad Oral*, 6e. McGraw Hill [Internet]. 2014 [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1503>
27. Drake R, Vogl W, Mitchell A. "Cavidad oral". En: Gray: *Anatomía para estudiantes*. 1ª edición. Editorial Elsevier. Madrid, España, pp. 982-1011, 2007.
28. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: Implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015;45(1):227–43.



29. Levitzky MG. Function and Structure of the Respiratory System. En: Pulmonary Physiology, 9th ed. New York: McGraw-Hill Education [Internet]. 2017 [citado 24 de febrero de 2023].
Disponibile en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2288>
30. Ferrer R. COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Aug-Sep;44(6):323-324.
31. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
32. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13
33. Lin Y, Yan X, Cao W, Wang C, Feng J, Duan J, Xie S. Probing the structure of the SARS coronavirus using scanning electron microscopy. *Antivir Ther*. 2004 Apr;9(2):287-9.
34. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-207.
35. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26: 450-452.
36. Zhou P, Yang XL, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270-273.
37. Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, Pavón RGF, Alejandre GA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (s1): s5-s9.
38. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
39. Corrales CA, Palacio BH, Rebolledo CM, Carmona LM. Protocolo para la Atención Odontológica Durante la Pandemia por SARS-CoV-2. *Salud, Barranquilla* [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/13904/214421445638>
40. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020; 99 (5): 481-487
41. Vique SJ, Galindo HO. México con mayor riesgo ante el COVID-19, factores de riesgo que pueden aumentar la ECA2. *Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria*, 2021; 41(1).
42. Oliva SPF, Vadillo OF, Bojalil PR, Martínez KJP, Pérez PJR, Pérez AJL. Factores de riesgo para complicaciones graves de COVID-19, comparando tres olas epidemiológicas. Un enfoque desde la atención primaria en México. *Aten Primaria*. 2022 Nov; 54(11):102469.



43. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases: Science Briefs. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 18 de Febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570436/>
44. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2011 [citado 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
45. Suárez V, Suarez QM, Oros RS, Ronquillo JE. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020 Nov; 220(8):463-471.
46. COVID- 19 Americas Regional Dashboard: Geographic Distribution of Cases and Deaths [Internet]. 2020 [citado 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/c147788564c148b6950ac7ecf54689a0>
47. Wan Y, Shang J, Graham, Baric R, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *V Virol* 94:e00127-20.
48. Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, et al. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020;33(Supl: 1):5-9.
49. Pastrian SG. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
50. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8.
51. Hoffmann M, Kleine WH, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
52. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS. Extrapulmonary Manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26:1017–32
53. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, Kulandhasamy M. Mecanismos del COVID-19 en el cuerpo humano: Lo que sabemos hasta ahora. *Kompass Neumología.* 2022 Jan 24:1–18.
54. Pérez AM, Sanz MJC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada [SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story]. *Vacunas.* 2021 Sep-Dec;22(3):173-179.
55. Organización Mundial de la Salud. Orientaciones para la vigilancia de las variantes del SARS-CoV-2: orientaciones provisionales Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2021 [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345811>



56. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. 2023 [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
57. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020
58. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. Oran D, Topol E. *Ann Intern Med*. 2020; 173(5):362
59. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19 [Systemic and extrapulmonary manifestations of COVID-19]. *Medicine (Madr)*. 2022 May; 13(55):3235-3245.
60. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19 [CLINICAL PRESENTATION OF COVID-19]. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 January-February; 32(1):20–9.
61. Vila MM, Agustí SI, Agustí GA. COVID-19 diagnostic tests: importance of the clinical context. *Med Clin (Barc)*. 2021 Aug 27; 157(4):185-190.
62. Melián RA, Calcumil HP, Boin BC, Carrasco SR. Detección de COVID -19 (SARS-CoV-2) Mediante la Saliva: Una Alternativa Diagnóstica poco Invasiva. *International Journal of Odontostomatology*, 2020; 14(3), 316–320.
63. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12:372.
64. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-513.
65. González CA, Escudero AP, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez PSV, García LA. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Aug-Sep; 44(6):351-362.
66. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19: orientaciones provisionales. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2020 [citado 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334000>
67. Aguilar RP, Enriquez VY, Quiroz CC, Valencia AE. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz Med* [Internet]. 2020 [citado 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
68. BWH, Brigham and Women's Hospital. "COVID-19 Clinical Guidelines" [Internet]. 2020 [citado 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://covidprotocols.org/protocols/diagnostics/>



69. Sempere AMC, Álvarez S. HC Marbella. ¿Qué hacer si me pongo enfermo con COVID-19? [Internet]. 2020 [citado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.hcmarbella.com/es/que-hacer-si-me-pongo-enfermo-con-covid-19/>
70. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2023 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
71. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021 Apr 01; 49(4):598-622.
72. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29; 383(18):1757-1766.
73. Martínez BI, Miqueleiz A, Casado I. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain. January to April 2021. *Eurosurveillance.* 2021; 26:1–7.
74. Villena AJ. Vacunas contra la COVID-19. *Ambiociencias* [Internet]. 2021 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>
75. Post COVID-19 condition: WHO supports standardization of clinical data collection and reporting [Internet]. 2021 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/bm3uv>
76. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. 2021 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
77. Arandia GJ, Antezana G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*; 2020. 43(2), 170-178.
78. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022 Jul 11; 18(12):4768-4780.
79. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021; 93: 1013-22
80. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022; 185: 881-95.e20.
81. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol [Internet]. 2021 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100186>
82. Ballering AV, Hartman TCO, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study [Internet]. 2022 [citado 5 de



marzo de 2023]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)

83. FAIR Health. Patients Diagnosed with Post-COVID Conditions: An Analysis of Private Healthcare Claims Using the Official ICD-10 Diagnostic Code study [Internet]. 2022 [citado 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.fairhealth.org/publications/whitepapers>

84. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome [Internet]. 2023 [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>

85. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Apr; 81(4):426-39.

86. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 May-Jun;15(3):869-875. .

87. Lopez LS, Wegman OT, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Aug 9; 11(1):16144.

88. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2022 [citado 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

89. Clínicas de Rehabilitación Post Covid-19 en México [Internet]. 2022 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://rehabilitaciondecovid19.com/>

90. Médica Sur: Excelencia médica, calidez humana [Internet]. 2022 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.medicasur.com.mx/en_mx/ms/Check_Up_Post_Covid

91. CHECK UP POST COVID BÁSICO [Internet]. 2022 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.chopo.com.mx/metro/check-up-post-covid-basico>

92. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med.* 2022; 70: 61-7.

93. Rossato MS, Brilli E, Ferri N, Giordano G, Tarantino G. Observational study on the benefit of a nutritional supplement, supporting immune function and energy metabolism, on chronic fatigue associated with the SARS-CoV-2 post-infection progress. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2021; 46: 510-8.

94. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370: 423.

95. Milne A, Maskell S, Sharp C, Hamilton F, Arnold D. Impact of dexamethasone on persistent symptoms of COVID-19: an observational study [Internet]. 2021 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.11.17.21266392>



96. Jolliffe DA, Camargo CA, Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9: 276-92.
97. France K, Glick M. Long COVID and oral health care considerations. *J Am Dent Assoc*. 2022; 153(2):167-174.
98. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615.
99. Nature Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms [Internet]. 2020 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02796-2>
100. Protocolos de atención en Odontología por COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ortodonciamayorga.com/tag/protocolos/>
101. Agar S, Morgan E, Lee Y. A further plot twist: will 'long COVID' have an impact on dentistry and the dental workforce? *Br Dent J*. 2021 Aug;231(4):221-224.
102. Long COVID-19 and Oral Health [Internet]. 2022 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://yourdentalhealthresource.com/long-covid-19-and-oral-health/>
103. Luna MI. Manifestaciones orales de la COVID-19 y el rol del receptor ACE2: ¿Qué se sabe hasta el momento? *Rev Cient Odontol (Lima)*. 2022; 10(2): e108.
104. Gherlone E.F., Polizzi E., Tete G., et al. Frequent and persistent salivary gland ectasia and oral disease after COVID-19. *J Dent Res*. 2021;100(5):464–471.
105. Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, Pinheiro FI, Cobucci RN, Azevedo EP, Guzen FP. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100035
106. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ. Introduction to oral medicine and oral diagnosis: patient evaluation: *Burket's Oral Medicine*. 13th ed; 2021. pp. 1–18.
107. Flaczyk, A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: Implications for clinical practice and future investigations. *Crit. Care* 2020, 24, 1–13.
108. Abed, H.; Ainousa, A. Dental management of patients with inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. *Gen. Dent*. 2017, 65, 56–60.
109. Post-COVID-19 Symptoms and Dental Management [Internet]. 2021 [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://encyclopedia.pub/entry/10051>