



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REPERCUSIONES INMUNOLÓGICAS ORALES Y
SISTÉMICAS EN PACIENTES POST-COVID-19. A
PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA
LITERATURA.

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

JAVIER ALEJANDRO JORDÁN JIMÉNEZ

TUTOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

ASESORA: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO

Vo.Bo. Adriana Molotla Fragoso

Vo.Bo. Javier Jiménez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

1	Resumen	II
2	Introducción.	1
3	Antecedentes.	2
4	SARS-CoV-2.	5
5	Generalidades de la enfermedad COVID-19.	8
6	IMPACTO INMUNOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD COVID-19.	10
7	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS EN PACIENTES POST-COVID-19 (INMUNOLÓGICAS, VASCULARES, NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS).	13
8	MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD COVID-19.	29
9	LIQUEN PLANO (ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA E HISTOPATOLOGÍA).	42
10	LIQUEN PLANO ASOCIADO A COVID-19.	43
11	Objetivo.	45
12	Presentación de Caso.	46
13	Discusión.	57
14	Conclusión.	58

Resumen

Paciente masculino después de exponerse a COVID-19 aparece una lesión blanca en el dorso de la lengua. Subsecuente a realización de la biopsia y estudios de laboratorio tales como Papanicolau, hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica con marcadores CD68, P16, LMP1, inmunofluorescencia con marcadores para fibronectina, C3, inmunoglobulina M. Resultando en el diagnóstico de liquen plano oral, se encuentra bajo tratamiento.

Asociaremos lo expuesto en la literatura en COVID-19 para entender el posible mecanismo que permitió el desarrollo y evolución de LPO en una etapa post-COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 impacto los sistemas de salud internacional, debido a las manifestaciones sistémicas y orales asociadas a la enfermedad COVID-19, conllevan secuelas tanto sistémicas y orales, que pueden alterar la vida cotidiana. En la actualidad al conjunto o secuelas de síntomas presentes durante la fase vírica de la enfermedad COVID-19 son referidas con el termino COVID 19 severo Crónico (Long-COVID) o Secuelas Post-COVID-19. Como es el caso que reportamos de un paciente masculino de 32 años que posterior a infectarse por SARS-CoV-2, acude a consulta con una lesión en el borde de la lengua correspondiente a mucodermis con patrón Liquenificante con diagnóstico de Liquen Plano Oral.

ANTECEDENTES.

“La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La OMS tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China)”. Organización Mundial de la Salud web 10 de noviembre 2020 disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019> . (1)

Los coronavirus humanos (HCoV) son miembros de la familia de los coronavirus (CoVs) responsables de múltiples enfermedades respiratorias de severidad variable, con el potencial de ser una amenaza a los humanos debido a su rápida evolución a causa de su alta sustitución y recombinación de nucleótidos. Siendo los miembros más recientemente descubiertos responsables de epidemias y pandemias.

El primer reporte de brotes de HCoV fue en Foshan, China en noviembre del 2002 conocido por Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV). (2)

El segundo reporte de HCoV considerado pandemia fue causado por Síndrome respiratorio del medio este coronavirus, originado en junio del 2012 en Jeddah, Arabia Saudita (MERS-CoV). (2)

El tercer más reciente y de mayor exposición ocurrió en Wuhan, China en diciembre del 2019 causada por altas homologías novedosa cepa de SARS-CoV clasificada como Síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2); designando la infección por esta nueva variante como COVID-19 (Enfermedad por coronavirus 2019). (2)

Los primeros reportes relacionados a los coronavirus se remontan a la década 1930s, identificando la enfermedad en felinos (FIPV), cerdos (TGEV), bovinos (BCov) y virus de la bronquitis infecciosa (IBS) (2). Se identificó por primera vez el CoV humano en 1960 como agente infeccioso respiratorio leve mejor conocidos como HCoV-229E y HCoV-OC43.

La primera secuencia genómica completa del novel beta coronavirus fue identificada en enero del 2020. (3)

El primer reporte de la variante Delta (B.1.617.2) fue en la India, Gamma (P.1) en Brasil y Lambda (C.37) en Perú por la organización mundial de la salud. (4)

Primer informe de complicación “Post-COVID” o “COVID de larga duración”.

Desde el comienzo de la pandemia y en respuesta a las solicitudes de las autoridades de salud de los estados internacionales; La unidad de clasificación y terminología de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha ido activando progresivamente códigos de emergencia para COVID-19 en CIE-10 y CIE-11 después de sesiones y consensos por parte de la Red de referencia de la OMS (OMS-FIC).(1)

En febrero 2020: Se activaron códigos de emergencia por COVID-19:

- diagnóstico confirmado de COVID-19
- diagnóstico clínico o epidemiológico (sospechoso o probable) de COVID-19

Abril de 2020: Se publicaron las directrices internacionales para la certificación y clasificación (codificación) de COVID-19 como causa de muerte en 7 idiomas.

Septiembre de 2020: Se activó un conjunto de códigos adicionales a pedido de los estados miembros para poder documentar o señalar condiciones que ocurren en el contexto de COVID-19. En particular, la necesidad de eliminar la ambigüedad entre enfermedad aguda, efectos tardíos o curso prolongado llevó a la formulación neutral "post-covid". Este término no se adelanta a ningún vínculo etiopatológico y deja espacio para vincular cualquier condición a un COVID agudo anterior. (1)

Actualización 3 y 4 en relación con la codificación COVID-19 en ICD-10

- Historia personal de COVID-19
- Condición post COVID-19
- Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19

Enero de 2021: se activaron un conjunto de códigos adicionales para:

- Vacunación para prevenir el COVID-19
- Reacción adversa a una vacuna COVID-19. (1)

SARS-CoV-2

El Comité Internacional para Taxonomía de Virus en su actual clasificación distribuye a los coronavirus en 39 especies, 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias que se categorizan dentro de la familia Coronaviridae, suborden Coronavirineae, orden Nodovirales y reino Ribobiria.

Los coronavirus humanos se clasifican dentro de la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae, son genotípicamente y serológicamente alineados dentro de Géneros AphaCoV, BetaCoV, GammaCoV y DeltaCoV.

SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son clasificados dentro del género de Betacoronavirus, SARS-CoV-2 dentro del subgénero Sabercoronavirus con la propuesta tentativa de cambiarlos considerando futuras evidencia basada en el grupo terminal amino en las proteínas. (2)

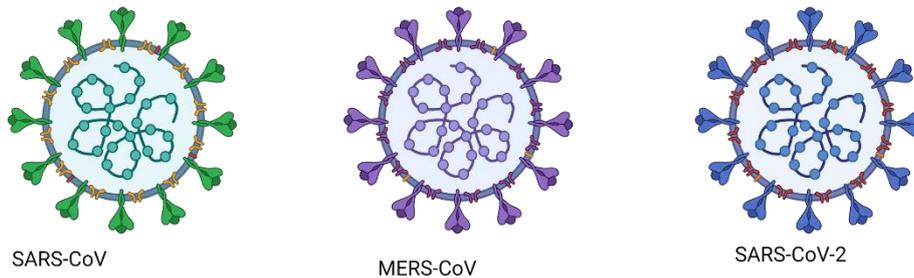


Fig.1 Created with BioRender.com Miembros de los Betacoronavirus

Los coronavirus humanos son virus de sobre que contienen una cadena de RNA no segmentada de sentido positivo, su estructura consta de proteínas spike (S), membrana (M), envoltura (E), nucleocápside fosforilada (N) proteínas con el DRN asemejando un núcleo envuelto por capas de fosfolípido con forma esférica o partículas pleomórficas de 80-120nm caracterizada por proyectar proteínas glicosiladas en el exterior de su superficie conocidas como spike (S) siendo estas las que contienen el dominio receptor anclaje (RBD), hemaglutinina (HA).

Adicionalmente SARS-CoV y SARS-CoV-2 cuentan con un sitio de escisión polibásico (RRAR/S) en adicción de 2 subunidades en la proteína S, S1 el sitio de escisión de furina (FGS), S2 en unión a S1 mejora la fusión célula a célula sin afectar la entrada viral.

La proteína M se encuentra en mayores concentraciones en comparación de la proteína E en forma de virión y requerida críticamente para orquestar la forma, ensamblaje viral y en la generación y maduración de la envoltura viral, además de auxiliar en la función intracelular para formación de la proteína S viral. (2)

La proteína E asiste en la maduración de viriones secretados por las células huésped, en adicción de regular la actividad de los canales iónicos, inhibir la respuesta del huésped al estrés y estar implicada en la patogénesis de nuevas replicas. (2)

La proteína N encargada de estructura RNA empaquetada durante el ensamblaje viral. (2)

La proteína Hemaglutinina (HE) presente en SARS-CoV-2 encargada de la actividad de acetil-esterasa, así como catalizador tanto de la invasión viral a través de las membranas celulares del huésped como en la patogénesis. (2)

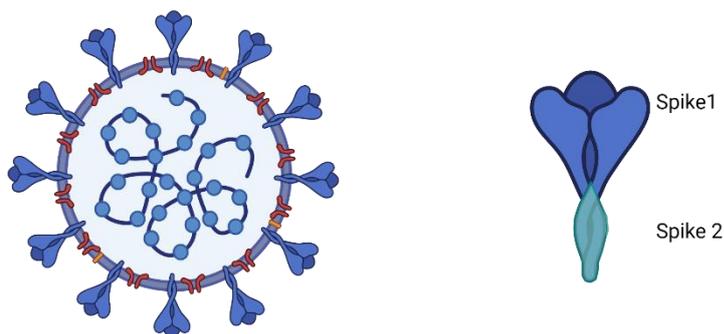


Fig 2. Created with BioRender.com

Esquema de la Composición de SARSS-CoV-2, con sus subunidades Spike 1 y 2 características.

La secuencia genómica del SARS-CoV-2 contiene una larga cadena ininterrumpida de sentido positivo de RNA de cadena única, con un tamaño

entre 26.5 a 31.7 kb 5'-UTR-replica/transcriptasa-espiga(S)-envoltura(E)-membrana(M)-nucleocápside(N)-3'UTR-poli. 5'-UTR (la región no transcribible anticodon) y 3'UTR (la región terminal) participan en las interacciones inter e intramolecular necesarias para el anclaje viral y celular de proteínas. Las porciones ORF1a y ORF1b son encargados de la replicación/transcripción de las dos terceras partes del genoma RNA. Propiamente SARS-CoV-2 está constituido por 4 proteínas estructurales, de 6 a 9 proteínas accesorias, además de tener un codón inicial, diferenciándolo de SARS-CoV. (2)

Mientras el virus evoluciona y las nuevas variantes patogénicas del SARS-CoV-2 emergen, hay la preocupación en dichas variantes de ser más patogénicas evadiendo la inmunidad generada tras una infección previa o mediante vacunación y esta pueda inducir a casos más severos de la enfermedad. Algunas variantes de preocupación (VOC) son 1.351 (Beta), P1 (Gamma), B1.1.529 (Ómicron).

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Las manifestaciones más comunes son fiebre, tos, dificultad respiratoria y falta de oxigenación adicionalmente a otros síntomas fatiga, dolor en la orofaringe, mialgias, náuseas, dolor de estómago, vómito, diarrea, jaquecas, debilidad general, anosmia y ageusia.

La importancia ante la evolución y surgimiento de nuevas variantes, debido a sus mecanismos de patogénesis, permitiéndoles evadir el sistema inmunitario generado a partir de enfermedades previas y campañas de vacunación y/o producir manifestaciones y síntomas más severos conocidos como variantes de riesgo (VOC) como son el caso de las sub-variantes Beta, Gamma y Ómicron del SARS-CoV-2. Por lo que podemos asumir que la infección por COVID-19 puede conducir a un estado/enfermedad crónico mejor conocido como Post-COVID-19 o COVID-19 severo de larga evolución, a pesar de haber un consenso universal para definir las Secuelas post-infección SARS-CoV-2 (PASC).

Una de las maneras de que nos permite clasificar dentro del grupo de la (PASC) son la persistencia de los síntomas o reaparición de los mismos en personas afectadas por 4 más semanas después de ser infectados por SARS-CoV-2. (3)

Las inmunobiológicas de las PASC siguen bajo investigación, pero las proteínas y ARN del SARS-CoV-2 son identificadas en sistemas respiratorio, cardiaco, renal y reproductivo, en órganos al ser el caso del cerebro, musculo, ojos, gastrointestinal (GI), nódulos linfáticos meses posteriores a la infección. (3)

Otros estudios permiten identificar la enfermedad COVID-19 por medio de búsqueda de la generación de anticuerpos en los CD8 T y células con memoria inmunitaria CD45RA, IgG. (3)

SÍNDROME COVID-19 DE LARGA DURACIÓN (SECUELA AGUDA POSTINFECCIÓN DE SARS-COV-2)

El síndrome COVID de larga evolución (Long COVID o Long-term COVID) es el conjunto manifestaciones y síntomas secundarios a la post infección por SARS-CoV-2, cuyos criterios no son del todo estandarizados y han sufrido variación según las organizaciones de salud y control de enfermedades que lo interpretan.

Es definido por la organización mundial de la salud como: “Condición que ocurre en las personas con una confirmación o probable infección por SARS-CoV-2, con evolución de 3 meses a partir de presentar síntomas de COVID-19 sin mejora por lo menos 2 meses y no se puede diagnosticar de forma regular.” (1)

Con una amplia gama de complicaciones severas puede llevar a neumonía, síndrome respiratorio agudo, muerte o daños a largo como son el hepático, cardiaco, renal, neurótico, cerebrovascular o sepsis.

Algunas variantes parecen inducir síntomas severos ante la infección como lo demostraron B.1.1.7 (Alpha) y B.1.617.2 (Delta) se propagan más eficientemente. (3)

En la primera etapa del virus se caracteriza por la replicación del RNA dependiendo del grado se puede estimar la segunda etapa de reclutamiento celular en una respuesta inflamatoria local o sistémica. La extensión del daño nos indica la patogénesis de la etapa secundaria con la principal característica del reclutamiento de células inmunitarias primero de forma local y de no ser tratada de manera eficiente pasará a ser de carácter sistémico, forzando una respuesta inflamatoria persistente incluso después de la ausencia viral. (3)

La persistente presencia del virus y/o ARN antigénico viral en el tejido, provoca una respuesta inflamatoria crónica debido a la activación autoinmunitaria post-infección inicial o aguda, iniciando una disbiosis de viroma y daño tisular no reparado, por un incremento de interferones y

citocinas activadas por la presencia de componentes virales. Se sugiere una posible relación entre el antígeno viral produce inmuno-estimulación, en algunos casos como el de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, pulmonares y de sistema nervioso central se encontraron relación con los receptores de GPCR.

Estudios emergentes asociados al resultado de la vacunación para COVID-19 tienen efecto en el desarrollo de síntomas de PASC en algunos individuos. Incluso después de la infección los vacunados en un lapso de 12 semanas redujeron el riesgo de desarrollar PASC, aunque basados en análisis retrospectivos en la historia de la medicina aún tenemos demasiados desafíos durante esta pandemia antes de darla por terminada por la amenaza de la innegable distribución de múltiples vacunas y el surgimiento de nuevas variantes que son menos afectadas y priorizan una infección inmunitaria. (3)

IMPACTO INMUNOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Los cambios exhibidos a partir del establecimiento de la infección por SARS-CoV-2 inician del anclaje del virus con las células del huésped, replica y transcripción, seguida de su liberación con patrones moleculares asociados a la patogénesis (PAMPs). La severidad estará determinada por múltiples mecanismos tanto de respuesta inmunológica del huésped, el nivel o grado de la respuesta para la creación de receptores de reconocimiento patógeno (PRRs), activación de mecanismos en cascada como expresión de interleucinas, interferones, citoquinas, linfocitos B y T, etc. (2)

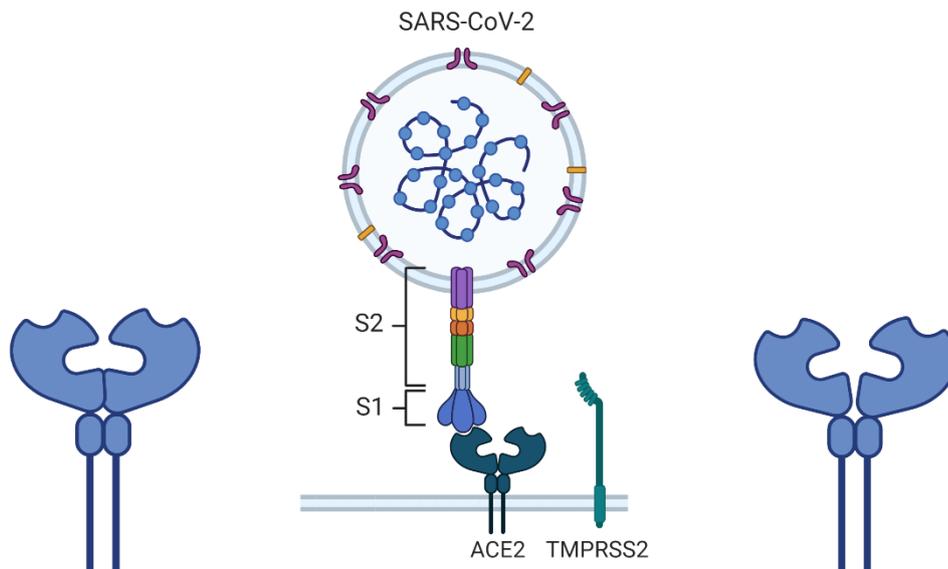


Fig 3. Created with BioRender.com

Vía de acceso de SARS-CoV-2 por los receptores ACE2

Es decir, las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 son dependientes de la severidad en la que esta se presente, así como de la presencia de factores de riesgo que presenta cada caso particular, pero está documentado el daño de las células endoteliales, trombosis asociada

a la respuesta inflamatoria descontrolada también llamada tormenta de citoquinas. (5)

Las estructuras y células que tienen predilección son: receptores enzimáticos angiotensina-convertasa 2 (ACE2) presentes en células endoteliales de arterias y venas, neuronas, células inmunitarias, células endoteliales de los túbulos renales de los riñones, mucosa de las células intestinales, receptores CD209L lectina tipo C también llamados L-SIGN. En casos severos o graves el virus causa una disrupción del sistema inmune alterando las células linfocíticas T.

Ingresado en la célula huésped inicia el proceso de traslación del ARN en el retículo endoplásmico formando las estructuras de las proteínas virales S, E y M, dirigidas al interior del aparato de Golgi donde la proteína viral encapsulada N recién formadas se reestructura la nucleocápside en hélice, posteriormente liberándose como vesículas secretoras que se fundirá con la membrana plasmática para finalmente ser secretada por exocitosis. (2) Con la fusión de la membrana se decae y se pierde la capacidad catabolizar para degradar angiotensina II. (5)

La replicación viral conlleva a una serie de cambios citopáticos, predominando y desarrollándose principalmente en las células epiteliales de los alveolos, aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, realizando quimiotaxis de fibroblastos e induciendo su diferenciación a miofibroblastos. En los casos severos de COVID-19 exhibe la excesiva respuesta inflamatoria y la falla de la respuesta antiinflamatoria propia. (5) La tormenta de citoquinas daña el epitelio y endotelio celular de los tejidos de aparatos y sistemas.

Respiratorio

Siendo el principal en recibir daños por contener una cantidad significativa, bien distribuida de receptores ACE2 en el epitelio de las células que componen la tráquea, bronquios, glándulas bronquiales serosas y alveolos, así como en células monolíticas alveolares y macrófagos. Resultando en

daño al tejido pulmonar debido a la anormal función pulmonar de los receptores ACE2, ante un descenso en la actividad de ACE2 produce una disfunción en el sistema renina-angiotensina (RAS) aumentando la inflamación y la permeabilidad vascular. Adicionalmente induce la apoptosis de células alveolares liberando mediadores inflamatorios como: Interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral a también llamados citoquinas, relacionándose al síndrome de liberación de citoquinas (CRS) inducido por el SARS-CoV-2 causante del síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS) destruyendo las células del sistema inmune para subsecuentemente falló de múltiples órganos o muerte. (2)

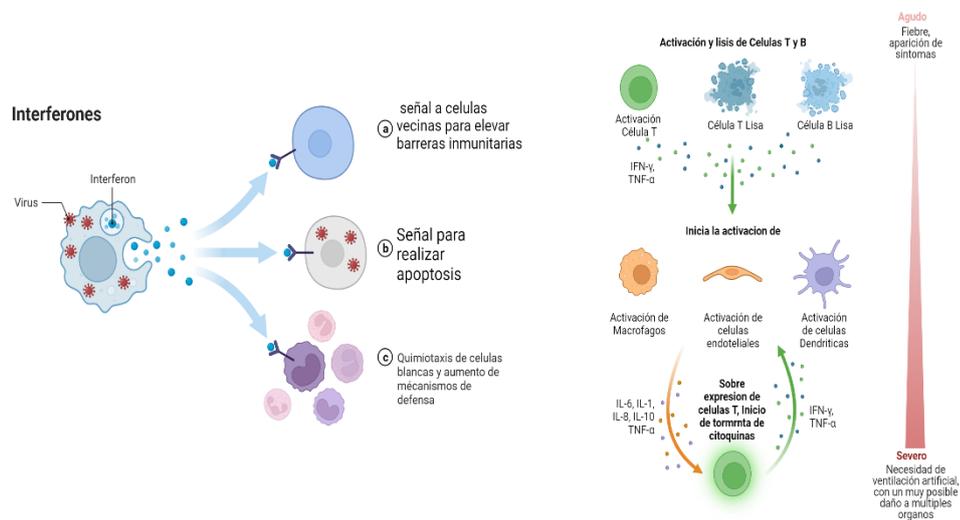


Fig 4. Created with BioRender.com

Inicio de la tormenta de citoquinas y los mecanismos.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS EN PACIENTES POST-COVID-19 (INMUNOLÓGICAS, VASCULARES, NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS)

Respiratorias

Se presentan anomalías en la función de los pulmones con reducción en la difusión del dióxido de carbono y la exigencia de mayor oxigenación.

En su inicio se presenta tos seca, dolor de garganta por la inflamación a causa de la replicación viral que daña a los tejidos y células del organismo. En los casos graves el huésped presenta disnea que puede y no se limitara al uso de ventiladores, oxígeno. Es en este punto que se optan por estudios de la función pulmonar (PFT) considerando que el daño al sistema respiratorio no permite mayores niveles de oxigenación. La neumonía es definida como una baja en el radio respiratorio >30 , $SpO_2 < 90\%$ indicando una fibrosis de las células del sistema respiratorio. Debido a la persistencia y manejo de las secuelas de presentarse cualquier evidencia de fibrosis pulmonar será redefinido a un COVID-19 tardío (LONG COVID) o post-covid además de ser considerado caso severo.

A causa de la entrada viral a las células, específicamente a las células del epitelio alveolar tipo II, encargadas de estabilizar la barrera epitelial, provocando apoptosis de estas células la que eleva los niveles de citoquinas proinflamatorias, reclutando linfocitos, macrófagos, neutrófilos y fibroblastos. Causando así la fibrosis y exacerbación a torrente sanguíneo por la ruptura de vasos. (4)

Cardiovascular

Los síntomas cardíacos son comunes descritos como; dolores de pecho, palpitaciones en un lapso de la aparición de los primeros síntomas hasta 60 días al ser dados de alta por parte de los sistemas de salud. Por medio de estudios por resonancia magnética se identificaron miocarditis, los ecocardiogramas indican anomalías en la frecuencia cardíaca mencionado arritmias, disociación sistólica del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con cargas virales por encima de 1000 copias se confirma el incremento de citoquinas asociadas con una inflamación del miocardio como parte de las consecuencias severas a largo plazo, aumentos en troponina T son indicadores que la infección por SARS-CoV-2 se prolongara. Con el proceso inflamatorio en incremento a causa de las citoquinas se presentarán lesiones a las fibras del miocardio seguido a una disfunción endotelial, inestabilidad plaquetaria, inflamación miocárdica hasta daño del miocardio o síndrome taquicárdico postural (POTS) por la disminución del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) dada la afinidad del virus por los receptores ACE2. (2,4)

En presencia de factores de riesgo tales como antecedentes de enfermedades del tipo cardíaca o trombóticas, es probable que los factores se desarrollen teniendo mayores cuadros clínicos a partir de la infección COVID-19 y estos sean parte de las secuelas de la fase vírica. En algunos casos hay reportes de pacientes sin antecedentes de dichas enfermedades o condiciones, posterior a la infección por COVID-19 las reportan como lesiones al miocardio, cardiopatías, miocarditis y arritmias. Asociados a COVID-19 por un aumento en la hipersensibilidad cardíaca a los niveles de Troponina I y el compromiso de los receptores ACE2 de los pericitos y cardiomiocitos perivasculares. (5)

Manifestaciones como hipotensión, cardiomegalia, deterioro diastólico, hiperlipidemia son considerados dentro de las enfermedades cardio vasculares (CVD) las cuales llevaran años bajo el cargo de un especialista para ser controladas. (5)

Dentro de las repercusiones autoinmunes con vasculopatías (Enfermedad de Kawasaki, vasculitis)

La vasculitis en múltiples órganos como pulmones, hígado, riñones y piel, por la interacción del virus con los receptores ACE2 del endotelio. Presentándose primero endotelioitis, seguida de periarteritis con depósitos de anticuerpo antígeno poligonal generando una respuesta de hipersensibilidad, causando disfunción vascular y alteraciones metabólicas

de las células endoteliales, en adición a la generación de protrombina por la respuesta inflamatoria a la infección viral promueve las micro y macro disfunciones del endotelio vascular. (6)

Las vasculitis ANCA son propias petequias de los capilares comúnmente asociadas a las extremidades inferiores bajas reportada en pacientes infectados de COVID-19. Directamente relacionada con los cambios resultado de los procesos inflamatorios, por el daño causado por leucocitos en el interior de los capilares y vasos. Provocando ruptura, sangrado e isquemia del tejido conduciendo a necrosis, causando una respuesta autoinmune donde predomina la actividad de los neutrófilos, pero involucra a los monocitos, macrófagos y linfocitos T. (8)

La enfermedad de Kawasaki o también llamado Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) o Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico temporal relacionado a COVID-19 (PIMS-TS), siendo caracterizada por presentarse en infantes por la inflamación sistémica comprometiendo los medios y pequeños vasos en los menores de 5 años. Se tiende a relacionar con el COVID-19 al presentar cambios en la frecuencia cardiaca, síntomas GI, Shock debido al síndrome de activación de macrófagos, miocarditis. Pudiéndose presentar en adultos cuyas principales afectaciones serán cefálicas, neurológicas, cardiovasculares y relacionadas a la salud mental (fatiga, dificultad para dormir, problemas de concentración, pérdida del apetito y dolor muscular y/o articular). Manifestándose de 2 a 6 semanas post cuarentena, se espera que en niños y adolescentes los síntomas desaparezcan a las 12 semanas. (7,9)

Hematológicos

El COVID-19 asociado a un aumento de trombosis tanto venal o arterial de tendencia multifactorial, incluida la disfunción microvascular con un incremento en la expresión de factor tisular en respuesta a la inflamación provocada por las citoquinas, la hipoxia asociada a los riesgos de eventos como ruptura de vasos y trombosis. Aun es desconocida la duración de hipercoagulación, pero la mayoría de tromboembolia venosa (VTE) tiende

a aparecer de 2 a 4 semanas de infectarse y en seguimientos post hospitalarios de 35 a 45 días. (4)

En pacientes se observaron linfocitopenia, leucocitosis, trombocitopenia, coagulopatías (elevación en los niveles dímero D y fibrinógeno) pudiendo ser causadas por un estado hiper inflamatorio, los factores protrombóticos y/o endotelioitis. (5,6)

Neuropatías

A lo largo de la pandemia por COVID-19 se observaron múltiples complicaciones tanto en el desarrollo de la enfermedad COVID-19 y largo plazo de índole neurológica como psiquiátrica.

Algunos pacientes presentaron algunos de los siguientes síntomas; ageusia, anosmia, mialgias, insomnio.

Los síntomas post-infección incluyen los antes mencionados, así como: fatiga o pérdida del tono muscular, problemas de la memoria, ansiedad, depresión, desorden de estrés postraumático (PSTD). Estos permaneciendo o reapareciendo hasta 2 meses después de presentar un alta hospitalaria y/o presentar una carga viral cercana a 0.

La entrada viral al sistema nervioso central y el proceso inflamatorio son los precursores de los cambios de los procesos cerebrovasculares alterando regulación inmunitaria, cambios hormonales, órganos de los sentidos. (10)

Es muy probable que las vías de acceso mediante el sistema circulatorio y el daño en el endotelio de los capilares cerebrales o su pasó a través de la placa cribiforme y el bulbo olfatorio. Causando así la pérdida del olfato, pérdida neuronal, encefalitis viral, inflamación sistémica, disfunción de órganos periféricos y/o cambios cerebrovasculares. Algunos de los pacientes que fueron dados de alta de las unidades de cuidados intensivos (CI) mostraron impacto cognitivo y/o déficit motor. Se han encontrado genoma de SARS-CoV-2 en el hipotálamo y en el tejido pituitario ya que estos cuentan con receptore ACE2. (4,5,6,10,11) Se ha confirmado que la

infección por SARS-CoV-2 provoca microglía retroactiva especialmente en el Hipocampo. (11)

Los síntomas pueden permanecer por meses después de la infección inicial por SARS-CoV-2, al conjunto de los síntomas se les conoce por encefalomielitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica (ME/CFS). ME/CFS son definidos como “fatiga persistente o recaída que no pueden ser explicados por otras condiciones médicas o psiquiátricas, estando presentes por al menos 6 meses y no hay signos de alivio muy a pesar del descanso y causan una reducción substancial de la actividad cotidiana” (10,11).

Además de incluirse cuadros clínicos de depresión y letargo o disfunción cognitiva, debilidad muscular, dificultad para dormir, problemas de movilidad. En los casos de depresión está afectada la región izquierda del hipocampo y amígdala relacionada a microhemorragias por la ruptura de vasos, trombopatias causadas por la enfermedad COVID-19. En los axones se encontraron problemas en la difusión de agua en vaina de mielina y un aumento en el volumen en los neurofilamentos, contribuyendo a una difusión pobre de las señales nerviosas. (12)

Los factores del SARS-CoV-2 contribuyentes en el desarrollo de las ME/CFS son la persistencia de la fase vírica, inmune desregularización, disfunción mitocondrial, cambios en balance del sistema nervioso (alteraciones neuro endocrinas y cerebrales) causados por la tormenta de citoquinas, identificando a las células natural killer (NK), linfocitos T CD8+, células B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-23 e interferón γ como los precursores de los en el sistema inmune causando la enfermedad inflamatoria crónica (tormenta de citoquinas). La respuesta hipometabólica por la reducción de ATP y función impar de fosforilación oxidativa, debido a un aumento en la demanda energética. (10)

La niebla cerebral es el termino usado para describir sensaciones como letargo, borroso, distanciamiento cognitivo o mental, es decir la capacidad de generar pensamientos o concentrarse. Pueden aparecer en los

pacientes que fueron infectados por SARS-CoV-2 durante o posterior a la fase vírica hasta 3 o 4 meses. Está relacionado por la respuesta inmunitaria, tormenta de citoquinas con un daño al sistema nervioso central. (13) Manifestando un deterioro cognitivo afectando la calidad de vida de quienes la padecen, especialmente los casos donde la región afectada es la corteza cingulada.

La mielitis transversa TM es una complicación neurológica del COVID-19 de carácter autoinmune en la que se altera mielina derivando en esclerosis múltiple. TM se caracteriza por la inflamación focal en la medula espinal, causando disfunción neuronal, motora y sensorial debido al compromiso del sistema nervioso periférico tales como paraplejía, cuadriplejía, pérdida de los reflejos y la transmisión de impulsos al SNC. (14)

Los daños cognitivos también enfermedades fúngicas y bacterianas como es el caso de la Candi retinitis es una infección fúngica en la que se presenta bolsas de fluido fibrinógeno. En su fase aguda de refiere como conjuntivitis, uveítis, retinitis, vasculitis retinal o neuritis. Relacionadas al COVID-19 debido a la baja en la respuesta inmunitaria. (15)

Dermatológicas

Ingresa con el anclaje de la proteína S y su unión en con los receptores ACE2 en los queratinocitos, causando una respuesta inflamatoria secundaria, para posteriormente aumentar la expresión de andrógenos como TMPSS2. Otra de las vías que permite la aparición de lesiones en la dermis son la formación de microtrombos y desarrollo de vasculitis (16) las manifestaciones del COVID-19 reportadas son:

Exálteme maculopapular, rash papulovesicular, urticaria, pápulas. Las anteriores presentándose en un inicio en manos y pies, alopecia. (4) En las cuales están inmersos los mecanismos de regulación inflamatoria alterados por la proteína S, déficit de vitamina D, Activación de los receptores ACE2.

Manifestaciones clínicas que involucran la piel en pacientes infectados por SARS-CoV-2

Erupción maculopapular

Urticaria y angioedema

Patrón acral parecido a sabañones (chilblain-like acral pattern)

Lesiones vesiculares

Patrón parecido a livedo reticularis-livedo racemosus

Patrón purpúrico vasculítico/petequial

Cuadro 1) de la primera clasificación de manifestaciones cutáneas clínicas, reportados en Wuhan, China del 1 enero del 2020 al 20 marzo 2020. (17)

Suchonwanit Sugiere una clasificación para las manifestaciones de la piel relacionadas al COVID-19 basado en patrones mecánicos. El primer grupo incluye exantema viral derivado de respuesta inmunológica a los nucleótidos virales (exantema morbiliforme, petequial coexistente con trombocitopenia, máculas coalescentes eritematosas a purpúricas, urticaria generalizada y vesículas similares a varicela). En el segundo grupo constituido por las erupciones cutáneas secundarias a la infección por COVID-19 (vasculitis y vasculopatías trombóticas, varicela, cianosis periférica con ampollas y gangrena seca, transitoria livedo reticularis unilateral y pápulas rojas en dedos parecidos a sabañones).

Algunos de las manifestaciones que se han relacionado mayormente a cuadros clínicos de COVID-19 son las lesiones sabañones o también llamados “Blue COVID finger or toes” (Cianosis de dedos y pies por COVID) (17).

Lupus eritematoso sistémico asociado a COVID-19 con desmedida respuesta citoquinas y la producción de los factores proinflamatorios, que tienen el potencial de exacerbarse en el cambio de Th1 a Th2, Síndrome antifosfolípidos (APS) y anticuerpos antifosfolípidos (aPL) pueden ser desencadenar por enfermedad viral. La linfocitopenia causada por COVID-19 se sospecha ser uno de los factores desencadenantes de SLE como resulta ser el caso del mimetismo molecular por el cual el virus codificando

proteínas que inducirán señales inmunitarias cruzadas, provocando la apoptosis de linfocitos B, T, macrófagos y células dendríticas. (6,7,8, 18).

Renal

Lesión aguda a riñones (AKI) de etiología multifactorial dentro de los cuales podemos mencionar la hipoxia sistémica, la tormenta de citoquinas y sus efectos proinflamatorios y las anomalías en los procesos de coagulación y la presencia del sistema del virus ocasionando hipoxia, hipercoagulopatías, microangiopatías, rabdomiólisis, sepsis, tormenta de citoquinas y activación de la vía de la angiotensina II. Siendo capaz de causar falla renal.

Necrosis tubular aguda y artritis glomerular encontrados durante los estudios histopatológicos.

La disfunción renal puede durar hasta 6 meses siendo necesario el uso de diálisis en los que persistan. (4,6,7)

Los pacientes suelen referir hematuria, poliuria, incontinencia al orinar. (5,6)

Gastrointestinal

Presentes durante la infección y desarrollo de la enfermedad COVID-19 y en la etapa de recuperación. Siendo diarrea y dolor abdominal bajo las más mencionadas, pérdida del apetito, náuseas, vomito. La constante de estos dando pie a la idea de que la fase de replicación del virus SARS-CoV-2 se lleva a cabo en el tracto intestinal, alterando el microbiota de esta.

El daño al Hígado debido a las lesiones hepatocelulares y/o con daño biliar relacionado a la actividad de las citoquinas, hipoxia, coagulopatías y el uso de fármacos en el transcurso de la enfermedad y posterior para controlar los malestares post-infección COVID-19. Estos daños incluyen esteatosis hepática, congestión hepática, ruptura de vasos, fibrosis, inflamación de la próstata e inflamación tubular. Estas pueden persistir, pero suelen mejorar en el transcurso de semanas a meses. (4,5,6,7)

Musculo esqueletal

Tienden a ser de los más comunes propios de la enfermedad COVID-19, por ser otro de los sitios con receptores ACE2, presentándose con dolor, inflamación, aumento en la cantidad de líquido sinovial. En sus casos severos se asocia Artritis.

El daño a los músculos es un factor que considerar principalmente causados por los procesos inflamatorios, y el descanso prolongado en cama, pudiendo llegar a meses o años el poder recuperarse. (4)

La fibromialgia (FM) es una enfermedad musculo esqueletal y cognitiva caracterizada por dolor crónico, problemas de equilibrio, sensibilidad al tacto generalizadas. Con mecanismos la neuro inflamación e infecciones virales y su propagación estructuras neuromusculares son de los factores predisponentes asociados a SARS-CoV-2, manifestándose en el transcurso de la enfermedad COVID-19 aproximadamente dentro de la primera semana posterior a los primeros síntomas, hasta 6 meses pasada la fase vírica. (19)

Las manifestaciones reumáticas incluyen artritis inflamatoria (artritis viral, artritis reactiva, artritis crónica, artritis reumatoide), lupus, y trastorno del espectro de la fatiga crónica.

Las artritis inflamatorias tienden a presentarse en infecciones virales. En el caso particular del coronavirus primero tienden a mostrar artralgiyas y mialgias. Solo en algunos casos artritis reumatoide (RA) asociados péptido citrulinado cíclico (CCP) y la presencia de anticuerpos y se tiende 6 semanas hasta después de la infección de COVID-19. La estimulación del macrófago resultando en los altos niveles citoquinas y quimiocinas con la prolongación del proceso inflamatorio. También la interleucina 17 involucrada en el proceso de patogénesis en general, adicionalmente la respuesta hiper inflamatoria una vez establecido el COVID-19 severo y de presentar erosiones en los huesos. Se opta por pruebas específicas tales

como factor reumatoide y anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), monitoreo radiológico. (6,20)

Los reportes recientes de manifestaciones y secuelas asociadas a COVID-19 principalmente relacionada con la variante Ómicron la miositis y mionecrosis siendo de las secuelas más raras. Se relaciona debido a los aumentos de niveles enzimáticos de los músculos provocando rabdomiólisis. Caracterizada por la rigidez y dificultad motora acompañada de dolor y presencia de fluido Producto de la actividad enzimática y factores proinflamatorios. Con periodos de desarrollo de hasta 4 meses. (21)

Genitourinarios

Identificados en mayor porcentaje en las etapas post-COVID-19 afectando la fertilidad y sexualidad, íntimamente relacionado con interacciones hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e hipotálamo-hipófisis-gónadas de alto nivel de receptores ACE2 y Serina proteasa transmembranal subtipo 2 (TMPRSS2)

En el sexo masculino llegando hasta la infertilidad debido a que las gónadas son afectadas por el incremento en la expresión de los receptores ACE2, baja producción de testosterona, dihidrotestosterona, luteinizante (LH) defectos en la espermatogénesis e inflamación testicular. (5,22)

En el sexo femenino se observa un aumento la producción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), además de alteraciones en el ciclo menstrual, reducción en la calidad de ovocitos y la función ovárica. (5,22)

Adicionalmente el SARS-CoV-2 usa a Dipéptido peptidasa- 4 (DPP4) como medio de entrada al huésped. DPP4 presente en la placenta humana, juega un papel importante el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), presente en tanto las células peritubulares y las células del espacio intersticial de los testículos. Se han encontrado proteínas del SARS-CoV-2 en el semen (22,23)

Las inmunoglobulinas G y M permanecen activas durante meses posterior a la fase vírica, IgG en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 puede a causa las alteraciones en los espermias por acortar el ciclo de vida por cambios en su morfología (en la cabeza, cuerpo y cola) y su movilidad causando la infertilidad. (23)

Debido a los cambios por COVID-19 asociado con coagulopatías debido a la elevación en los niveles dímero D leve trombocitopenia, degradación de productos del fibrinógeno y Factor VIII, se relaciona con estado conocido como hipercoagulación asociada tromboembolismo venoso (VTE). Suele presentar una trombosis de la vena ovárica (OVT). (24)

Autoinmunes

Inician cuando migración de CD8+ al sitio de la infección provocando en la fagocitosis por los macrófagos hasta el punto en el que el sistema inmune no reconoce la presencia de virus por mimetismo celular y daña células y tejidos.

SARS-CoV-2 bebido a ser virus que recurre a mecanismos como: el mimetismo celular, para eludir la respuesta inmunitaria causa un aumento actividad inflamatoria generada a partir de la tormenta de citoquinas y su constante liberación de productos proinflamatorios, el desbalance de factores anticoagulantes resulta en la micro trombosis, diseminándose a los vasos provocando fallas sistémicas, por consecuente causando respuesta autoinmunes como las antes mencionadas (artritis, lupus, vasculitis, enfermedad de Kawasaki).

Pénfigo vulgar enfermedad presente en la piel y mucosas persistente caracterizada por la formación de lesiones tipo sobre con infiltrado inflamatorio eosinófilo consecuencia generación de anticuerpos contra el anclaje celular de virus como SARS-CoV-2 y la respuesta inflamatoria. (25)

Herpes virus (HHV) siendo una manifestación inmunológica, desarrollándose por la migración linfocitos T CD4+ y células de Langerhans en la piel por estar en contacto con fragmentos del virus y en respuesta a

una infección sistémica relacionado con la manifestación de las lesiones por pénfigo vulgar. (25)

Síndrome de Guillan-Barre complicación neuromuscular debido a la presencia de virus como SARS-CoV-2 en el fluido cerebro espinal, presentando parestesias de miembros a partir de la respuesta inflamatoria dañando la vaina de mielina de los axones y daño a los nervios tanto del sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico. (26)

Parkinson asociada a COVID-19 siendo un trastorno neurológico, musculo esquelético empeorando de las complicaciones motoras, debido al déficit de dopamina, comúnmente reportado post-COVID-19 en un periodo de 12 semanas. Suele iniciar con temblores, rigidez en los movimientos, pérdida del equilibrio, fatiga generalizada, insomnio, déficit de la memoria, pérdida de la concentración. En los pacientes que enfermaron por COVID 19 suele relacionarse a daños multisistémicos provocados por la tormenta de citoquinas, respuestas autoinmunes debido al mimetismo celular y activación prolongada inmunoglobulinas debido a fragmentos de proteínas virales en el organismo. (27)

Tabla 1) comparativa de síntomas presentes en COVID-19, COVID-19 Severo y COVID-19 Larga Evolución/ Long COVID-19.

	COVID-19 Agudo (0-15 días post infección)	COVID-19 Severo (0-30 días post infección)	COVID-19 Larga Evolución (1-12 meses post infección)
ÓRGANO SISTEMA AFECTADOS	SÍNTOMAS COMUNES	COMPLICACIONES POTENCIALES	SÍNTOMAS COMUNES
Complicaciones Respiratorio	Tos Disnea, Rinorrea	Neumonía Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Disnea, tos,
Ataque al estado general	Fiebre Fatiga	Sepsis, falla o daño renal Daño hepático	Fatiga, malestar, fatiga post-esfuerzo
Ataque al Sistema nervioso	Cefalea Confusión Anosmia Ageusia	Convulsiones Accidentes cerebrovasculares Síndrome de Guillain-Barre	Déficit de memoria, pérdida de la concentración, dificultad para dormir, trastorno del estado de ánimo, parestesia, mielopatía, neuropatía, anosmia, ageusia,

			visión borrosa, tinnitus, jaqueca
Alteraciones Cognitivas	Cefalea	Convulsiones	Déficit de memoria, pérdida de la concentración,
	Confusión	Insomnio	dificultad para dormir, trastorno del estado de ánimo, jaquecas
	Anosmia	Parestesia	
	Ageusia	Déficit de la memoria	
Cardiovascular	Dolor de pecho	Infarto al miocardio	Dolor de pecho, palpitaciones
	Baja Oxigenación	Miocarditis	Hipertensión, Angina
		Shock cardiogénico	
		Micardiopatía inducida por el estrés	Miocarditis, pericarditis
		Anormalidades de Coagulación	Arritmias cardiacas
			Síndrome ortognático postural

	Náuseas	Pancreatitis aguda	Diarrea
Gastrointestinal	Vómito	Apendicitis aguda	Vómito
	Diarrea	Obstrucción abdominal	Náuseas
	Anorexia	Isquemia Intestinal	Pérdida del apetito
		Síndrome de compartimiento abdominal	Hepatitis
Piel	Rash cutáneo	Rasch, Petqueias, Vesículas	Pérdida de cabello
	Reactivación VHH, VEB	Reactivación VEB, VPH	Vesículas Reactivación VHH, VEB, VPH
Mucosa oral	Úlceras	Anosmia	Liquen plano
	Eritemas	Ageusia	Candidiasis oral
	Inflamación gingival	Xerostomía	Enfermedad Periodontal
		Enfermedad periodontal	Reactivación de VHH VEB
			Pénfigo Vulgar
			GUN
Órganos de los sentidos	Visión borrosa	Anosmia	Anosmia
	Tinnitus	Ageusia	Ageusia
		Tinnitus	Tinnitus

Urogenitales	Reactivación de VPH, VEB Aumento de carga viral en VIH	Producción irregular y mala calidad de esperma Baja producción de testosterona	Infertilidad Hepatitis B Zika
	Mialgias (dolores musculares)	N/A	Mialgia Dolor articular Debilidad
Músculo esquelético			
	Hiperglucemia	Diabetes	Escalofríos Anormalidades de la Tiroides Diabetes Anormalidades hormonales
Endocrino			

MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD COVID-19

El desarrollo y aparición de lesiones en la cavidad oral de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 en la fase vírica, post recuperación, incluso subsecuente a recibir alguna vacuna. Siendo relacionado en la actualidad con la presencia de las proteínas, las cuales son reportadas por los profesionales médicos dentales.

Los síntomas comunes de la enfermedad COVID-19 relacionados con la cavidad oral incluyen tos seca, hiposalivación, resequedad de las mucosas, sensación de garganta seca, ageusia, anosmia y gingivitis.

Algunas de las manifestaciones que se pueden presentar en fases agudas son eritematosas, úlceras y en sobre. Siendo causadas por medicamentos en el tratamiento y manejo de la enfermedad COVID-19, o bien por COVID-19 induciendo la tormenta de citoquinas con desregularización de las células T helper 17 aumentando los niveles de factores proinflamatorios dañan las células y tejidos de la mucosa oral. No se descarta que la aparición de estas lesiones esté relacionada a su vez con estrés y ansiedad que conlleva la enfermedad COVID-19.

La pérdida del gusto y olfato (ageusia, anosmia) ahora es considerado dato de relevancia, de presenta en una media en los pacientes en una infección media a severa del 95% - 98%. Los mecanismos implicados afectan los nervios craneales I, VII, IX y X por presencia del virus y exudado proinflamatorio afectando las células de soporte para la transmisión neuronal. La presencia de ACE2 en las células de epitelio oral y olfatorio son las principales vías de acceso para las proteínas Spike de SARS-CoV-2, para poco después de su ingreso iniciar con los primeros inflamatorios locales. (28,29)

La primera teoría que explica cómo se causa la ageusia y anosmia establece que el virus a infectados las neuronas, teniendo acceso al sistema nervioso central. La segunda teoría establece que la disfunción de se debe a la inhibición de los receptores ACE2 debido un mecanismo

en el que están involucrados los canales de calcio de las glándulas salivales y los receptores de la proteína G.

Las glándulas salivales pueden estar comprometidas por la expresión de ACE2 causando hiposalivación o xerostomía por la invasión de SARS-CoV-2, adicionado a la higiene oral que presente el paciente, será un factor para la implicación de las glándulas salivales.

Gingivitis se presenta debido a los cambios inflamatorios locales acompañada de sangrado por la pérdida de la homeóstasis, aumento de flora y productos bacterianos en el biofilm. Además de los altos niveles de ACE2 en la mucosa oral. (28)

Cándida Oral al ser una enfermedad causada por un hongo oportunista de la especie Cándida. La cual se observa como una lesión blanca con sensación de quemadura y disfagia en el dorso de la lengua, borde lateral de la lengua, paladar o en la mucosa oral. (28)

Las manifestaciones orales en casos severos, crónico o post-COVID-19 incluyen úlceras, erosión, bulla vesícula, pústula, fisuras o despilación de la lengua, macula, pápula, placa, pigmentación, halitosis. Zonas de necrosis, petequias, hinchazón eritema, sangrados espontáneos.

Principalmente ubicados en lengua, mucosa labial y paladar en ese orden. (29) Se presentan mayormente en lengua debido un mayor número de receptores ACE2, sin embargo, se presentan en glándulas salivales, mucosa labial, paladar, orofaringe, amígdalas y gingival, pero en un menor radio que en lengua. Estas lesiones tienden a recuperarse bajo tratamiento en lapsos de 3-28 días.

Enantema puede desarrollar varios tipos de enfermedades virales como dengue, ebola, herpes virus humano (HHV), sarampión, rubeola. Los diferentes tipos de enantemas como úlceras aftosas, Koplik, Nagayama, petequias, lesiones papulovesicular o maculopapular, parches blancos o rojos. Apareciendo adicionalmente con la pérdida de gusto y olfato en los

casos más severos de COVID-19. (29) Siendo el exantema papular eritematoso uno de los más reportados

Lesiones Aftosas

Aparecen con múltiples úlceras poco profundas con halos eritematosos y pseudomembranas de apariencia amarillenta o blanquecina en mucosas tanto queratinizada y no queratinizada con latencias de 2- 10 días, pueden presentar zonas necróticas. Se presentan en pacientes COVID-19 debido a un incremento en los niveles de factor de necrosis tumoral α (TNF)- α resultando en quimatisis de los neutrófilos a la mucosa oral causando las lesiones aftosas, o bien pueden presentarse de manera secundaria a la inmunosupresión y estrés por COVID-19. (29) En la que si reconoce a T helper 1 citoquina proinflamatoria como dominante expresada. (32)

Lesiones Herpetiforme/Zoster

Lesiones múltiples dolorosas, unilaterales alrededor de úlceras de color amarillento o grisáceo con bordes eritematoso en mucosa queratinizada y no queratinizada. Relacionadas con la inmunosupresión a causa de COVID-19. (29,30)

Úlceras y Erosiones

Son lesiones dolorosas con bordes indefinidos con una latencia de 4 -7 días de la aparición de signos y síntomas sistémicos, pudiendo presentarse en lengua, paladar duro y mucosa labial. Causados por múltiples factores como el uso de medicamentos para tratamiento de pacientes COVID-19, debido a la vasculitis y trombosis por la infección. (29,30)

Placas Blancas / Rojas

Suelen aparecer en el dorso de la lengua, gingiva y paladar. Semejantes a un parche o placa de color blanca o roja. Suelen ser relacionadas con la

baja higiene, tratamientos prolongados con antibióticos, deterioro del estado general o una infección por Cándida. (29,30)

Lesiones EM

Tiene apariencia de sobre, descamativas, maculas eritematosas, erosiones y quelitis con superficie hemorrágica, dolorosas, con una latencia de 7 – 24 días después de presentar síntomas generales y con una recuperación de 2-4 semanas. (29)

Angina bulbosa

Son lesiones asintomáticas de sobre con aspecto eritematosas purpuras, sin sangrado en la lengua o paladar. (29) A partir de la tormenta de citoquinas, la inflamación juega un papel determinante para la evolución de la lesión. (30)

Síndrome de Melkerson-Rosenthal

Se muestra con malestar general con hinchazón unilateral de labio, lengua fisurada y parálisis facial unilateral. (29)

Enfermedad de Kawasaki

Es un desorden multisistémico inflamatorio, presentando lesiones en la cavidad oral incluidas quelitis, glositis, eritema, lengua hinchada, referida como lengua de fresa. Aparece al mismo tiempo que síntomas respiratorios y gastrointestinales, debido a una respuesta de hipersensibilidad del sistema inmunitario y secundario a el aumento de la respuesta inflamatoria de la tormenta de citoquinas. (29,32)

Enfermedad Periodontal necrotizante

Lesiones dolorosas observadas difusas eritematosas y edematosas en la gingiva con necrosis de la papila interdental debido a la colonización bacteriana principalmente por prevotella intermedia, debido a la inmunosupresión ocasionada por la infección COVID-19 y a los cambios vasculares e inflamatorios causados por la replicación viral y el mimetismo

usado por SARS-CoV-2 resultando en daños al endotelio y epitelio de la cavidad oral. (29,30)

Petequias

Lesiones de aspecto eritematoso o azulado sin elevación que suelen aparecer en labio inferior, paladar y mucosa orofaríngea. Causadas por los cambios vasculares y trombocitopenia por COVID-19. (29)

Las lesiones orales son solo resultado de los cambios provocados por el virus SARS-CoV-2. En cavidad oral rica en receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) célula diana/blanco para el ingreso al organismo, La mayoría de los ACE2 se encuentran en la lengua y glándulas salivales. Abriendo se pasó a través de la respuesta inmunitaria de las mucosas mediante mecanismo de mimetismo; causando una respuesta inmunitaria más agresiva en la búsqueda de contención y destrucción del virus. Los cambios iniciales aumentaran la respuesta inflamatoria, causando una perdida en el equilibrio de la respuesta antiinflamatoria, causando enfermedades orales, inmunodeficiencias y respuesta autoinmunitarias. (30)

La mucosa oral está conformada por capas de células epiteliales interconectadas constituidas en su mayor parte por queratocitos sobre una membrana basal, proporcionando una barrera física tejidos del ingreso de microorganismos propios y ajenos de la flora oral. Poseen patrones de reconocimiento patógeno, generando una respuesta inflamatoria para la contención de los patógenos. (30,31)

Tras el establecimiento del SARS-CoV-2 existe una permeabilidad de las paredes celulares para la libre entrada de patógenos virales y patógenos externos causando ulceras y necrosis. (31) Existe reactivaciones virales como es el caso del herpes virus humano en cavidad oral y siendo reconocido mediante una muestra de saliva.

Conforme se investiga las secuelas COVID-19 después la inmunización por medio de vacunas hubo reportes de lesiones y diagnósticos de

enfermedades que aparecieron posterior a la vacunación. Algunos de los más comunes son hinchazón en el sitio de la punción, debilidad general, mialgias, fiebre.

En el caso de pénfigo oral reportado en la revista oral diseases, en su sección de cartas al autor. La paciente femenina de 38 años fue inmunizada con una vacuna que usa factor vector viral desarrolla una lesión dolorosa con descamación del epitelio generalizada de aspecto eritematoso en el área anterior de la mandíbula de la mucosa alveolar extendiéndose hasta el fondo de saco de la mucosa. A muestra de tejido tomada se le realizó prueba de Tzanck mostrando numerosas células acatólicas, los estudios histopatológicos y la inmunofluorescencia confirmaron el diagnóstico.

La mucormicosis es una infección fúngica por miembros de la familia Mucoraceae, rara, invasiva de rápida evolución en pacientes inmunocomprometidos, en su etapa temprana se puede observar hinchazón, úlceras caracterizada por la necrosis progresiva en el paladar y mandíbula exposición del hueso llegando a ser fatal. Relacionada a la infección por COVID-19 por los mecanismos como la respuesta inflamatoria exagerada, los cambios tromboticos y el uso de ventilación el declive de la respuesta inmunológica bajos niveles de CD4+ y CD8+, adjuntados a una condición sistémica que permite el desarrollo de las esporas sobre todo en la cavidad oral debido a presencia alguna otra lesión preexistente o desarrollada en el transcurso de la enfermedad y no limitándose a un periodo post-COVID-19. Alguno de los síntomas es descrito como dolor sinusal, congestión nasal unilateral, mialgias unilaterales, entumecimiento e hinchazón del rostro, dolor dental acompañado de movilidad grado III del diente comprometido (34,35)

Algunos no tan comunes como pénfigo oral, mucormicosis y liquen plano.

Tabla 2) Reportes de la literatura de las múltiples lesiones en cavidad oral y su relación con COVID-19 o subsecuente a la vacunación.

AUTOR	EDAD	SEXO	SINTOMATOLOGÍA ORAL	EXPLORACIÓN ORAL	UBICACIÓN	ETIOLOGÍA SUGERIDA	COVI D-19
Verdoni L.	(7-5) (2/9-16) A	M=7, F=3	-	NA	Labios, Cavidad Oral (80%)	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	20% (PCR) + 80% (IgG) 30%(I gM)
Jones VG.	6M	F	-	Labio partido, Papilas Prominentes en lengua	Labios, Lengua	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	(PCR) +
Pouletty M.	10, (4/7-12/5) A	M=8, F=8	-	Labios partidos (87%)	Labios	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	69%+ (PCR)
Singh C.	44A	M	-	Extenso daño en la Mucosa	Labios, Lengua	Inflamación vascular, Isquemia, Lesión por perfusión	-
Chiotos K.	5A	F	-	FISURA DE LABIO	LABIOS, LENGUA	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	-
Chiotos K.	9A	F	-	LABIOS FISURADOS, LENGUA DE MORA	LABIOS	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	(PCR) +
Chiotos K.	12A	M	-	LABIOS FISURADOS	LABIOS	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	(PCR) -

Chiu JS.	10A	M	-	LABIOS PARTIDOS, ERITEMA	LABIOS, OROFARIN GE	ENFERME DAD DE KAWASAKI	(PCR) +
Mazzotta F.	9A	M	DOLOR	QUELLITIS, ESTOMATITIS	-	ENFERME DAD DE KAWASAKI	(IgG) +
Indu S.	NS	M	DOLOR, PICAZÓN, HINCHAZÓN	ULCERAS	Labios, Cavidad Oral (80%)	(PCR) ZOSTER	+
Taskin B.	61A	F	-	ULCERAS	Labios, Lengua	SÍNDROME DE SUDORACIÓN ATÍPICA	(PCR) +
Taslidere B.	51A	F	-	HINCHAZÓN EN EL LABIO, LENGUA FISURADA	LABIOS, LENGUA	MRS	-
Brandao TB.	28A	M	AGEUSIA.	AFTAS	LABIOS, LENGUA	(PCR) -	+
Brandao TB.	29A	M	AGEUSIA, DOLOR	AFTAS	LENGUA	(PCR) -	+
Brandao TB.	35A	M	-	AFTAS	AMÍGDALA S	(PCR) -	+
Brandao TB.	32A	F	-	AFTAS	LENGUA	(PCR) -	+
Brandao TB.	72A	M	DOLOR	AFTA CON NECROSIS, ULCERAS CON HEMORRAGÍA	LABIOS	(PCR) -	+
Brandao TB.	83A	F	DOLOR	AFTAS PETEQUIAS NECROSIS	LENGUA Y PALADR DURO	(PCR) -	+
Brandao TB.	71A	F	DOLOR	AFTAS HEMORRAGICAS CON NECROSIS, ULCERAS	LENGUA Y LABIOS	(PCR) -	+
Brandao TB.	81A	M	DOLOR	AFTAS NECROTICAS, ULCERAS HEMORRAGICAS	LABIO, LENGUA	(PCR) -	+
Malih N.	38A	M	DOLOR	AFTA ERITEMATOSAS	AMÍGDALA	(PCR) -	+
Labé P.	3A	M	-	QUELLITIS, GLOSSITIS, ESTOMATITIS	LABIOS, LENGUA,	ENFERME DAD DE KAWASAKI	-

				CAVIDAD ORAL.			
Labé P.	6A	M	DOLOR	QUELLITIS EROSIVA CON CORTEZA HEMORRAGICA	LABIOS, GINGIVA	ESCLEROSIS MULTIPLE (EM)	(PCR) +
Aghazadeh N.	9A	F	-	VESICULAS Y EROSIONES	LABIOS LENGUA MUCOSA BUCAL	HERPITIFORME	(PCR) +
Kämmerer T.	46A	M	DOLOR	MULTIPLES UKCERAS CUBIERTAS POR UNA MEMBRANA AMARRILLENTA-GRÍSACEA	CAVIDAD ORAL, GINGIVA	SECUNDARIA GINGIVOE STOMATITIS HERPETICAS	(PCR) +
Cruz Tapia RO.	42A	M	SENSACIÓN DE QUEMADURA	MACULAS.	PALADAR DURO	MUSCOSITIS POR VASCULITIS Y TROMBOSIS	(PCR) +
Cruz Tapia RO.	55A	F	LESIÓN EN SOBRE MACROGROSIA	-	LENGUA	ANGINA BULBOSA	(PCR) +
Cruz Tapia RO.	51A	F	-	MACULA PURPURA DEL TIPO VASCULAR, PLACA PURPURA NO SANGRANTE	PALADAR	DESORDEN VASCULAR	(PCR) +
Cruz Tapia RO.	41A	F	-	SOBRE DE ASPECTO ERITEMATOSO	PALADAR DURO	LESIÓN AGINA BULBOSA	(PCR) +
Díaz Rodríguez M.	78A	F	SENSACIÓN DE BOCA SECA, ATROFIA DE LA SUPERFICIE DE LEGUA, FISURA EN LENGUA, PARCHES	-	LENGUA, PALADAR, LABIOS	CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA, QUELLITIS ANGULAR DEBIDO AL ESTRÉS E INMUNOSUPRESIÓN.	(PCR) +

ROJOS Y
BLANCOS.

Díaz Rodríguez M.	53A	M	Sensación de quemadura.	QUELLITIS ANGULAR	LABIOS	QUELLITIS DEBIDA AL ESTRÉS E INMUNOSUPRESIÓN	(PCR) +
Díaz Rodríguez M.	43A	F	Sensación de quemadura.	Úlceras múltiples de coloración amarillenta grisácea. Perdida de las papilas linguales.	LENGUA	LESIÓN AFTOSA DEBIDA AL ESTRÉS E INMUNOSUPRESIÓN	(PCR) +
Chérif MY.	35A	F	-	LABIOS PARTIDOS, ULCERA, HIPOGLUSEMÍA	LENGUA, LABIOS	KAWASAKI	(PCR) +
Ansari R.	75A	M	DOLOR		PORCIÓN ANTERIOR DE LA LENGUA	Úlcera en mucosa asociada a COVID-19	(PCR) +
Ansari R.	56A	F	DOLOR	ANTECEDENTE DE ULCERA ERITEMATOSA IRREGULAR	PALADAR DURO	Úlcera en mucosa asociada a COVID-19	(PCR) +
Biadsee A.	36.25 A	NS	-	PLACA BLANCA HINCHADA Y SANGRANTE, XEROSTOMÍA, DISNEA	LENGUA, PALADAR, GINGIVA	-	(PCR) +
Olisova OY.	12A	F	-	PAPILA LINGUAL HINCHADAS, IRRITACIÓN, PRONUNCIACIÓN	LENGUA	-	(PCR) +
Tomo S.	37A	F	DOLOR	ERITEMA, DEPAPILACIÓN DE LA LENGUA	BORDE DE LA LENGUA	MUCOSITIS ASOCIADA A HIPERSENSIBILIDAD DE SARS-CoV-2	(PCR) +
Ciccarese G.	19A	F	-	EROSIÓN, ULCERA, CORTEZA	LABIO, PALADAR, GINGIVA,	TROMBOCITOPENÍA ASOCIADA A COVID-	(PCR) +

				HEMORRAGICA, PETEQUÍA	OROFARIN GE	19 Y CEFLXIME	
Sakaida T.	52A	F	-	EROSIÓN	LABIOS, BUCAL	ERUPSIÓN ASOCIADA A DROGAS	(PCR) +
Dominguez Santas M.	19A	M	-	AFTAS	LABIOS	TORMENT A DE CITOCINAS ASOCIADO A COVID- 16	(PCR) +
Dominguez Santas M.	37A	M	-	AFTAS	LENGUA	TORMENT A DE CITOCINAS ASOCIADO A COVID- 17	(PCR) +
Dominguez Santas M.	33A	M	-	AFTAS	SURCO MUCOGIN GIVAL	TORMENT A DE CITOCINAS ASOCIADO A COVID- 18	(PCR) +
Dominguez Santas M.	43A	F	-	AFTAS	BUCAL	TORMENT A DE CITOCINAS ASOCIADO A COVID- 19	(PCR) +
Putra BE.	29A	M	-	ESTOMATITIS AFTOSA	-	ENANTEM A POR COVID-19	(PCR) +
Martín Carreras Presas C.	65A	F	DOLOR	GINGIVITIS DESCAMATIVA	LENGUA, GINGIVA	EM	(SER OLO GIA) +
Martín Carreras Presas C.	58A	M	DOLOR	PEQUEÑAS ULCERAS MULTIPLES UNILATERALES	PALADAR	HERPITIFO RME	-
Martín Carreras Presas C.	56A	M	DOLOR	DISNEA, ESTOMATITIS HERPIFORME	PALADAR DURO	HERPITIFO RME	NP
Jimenez Cauhe J.	60A	M=2, F=4	-	MACULA, PETEQUIA	PALDAR	ENANTEM A POR COVID-19	-

Jimenez Cauhe J.	40A	-	-	MACULA, PETEQUIA	PALDAR	ENANTEM A POR COVID-19	-
Jimenez Cauhe J.	60A	-	-	MACULA, PETEQUIA	PALDAR	ENANTEM A POR COVID-19	(PCR) +
Jimenez Cauhe J.	60A	-	-	PETEQUIA	PALDAR	ENANTEM A POR COVID-19	(PCR) +
Jimenez Cauhe J.	40A	-	-	MACULA	PALDAR	ENANTEM A POR COVID-19	(PCR) +
Patel J.	35A	F	Dolor	SANGRADO, HALITOSIS, EDEMA ERITEMATOSO GENERAL EN GINGIVA, NECROSIS	gingiva	COINFECCI ÓN BACTERIA NA	NP
Chaux Bodard AG.	45A	F	DOLOR	ULCERA	DORSO DE LA LENGUA	VASCULITI S	(PCR) +
Soares CD.	42A	M	DOLOR	ULCERA, MACULAS	BUCAL, LEGUA, LABIOS, PALADAR DURO	TROMBOSI S, VASCULPA TÍA ASOCIADA A SARS- CoV-2	(PCR) +
dos Santos JA.	67A	M	-	PLACA BALNCA MULTI LOCULADA, ULCERAS DE ASPECTO AMARRILLENTO , LENGUA GEOGRÁFICA, ERITEMA, HIPOGLUSEMIA	Lengua, Paladar, Amígdala	Lesiones Herpiformes secundarias al estado de salud sistémica y su tratamiento	(PCR) +
Corchue lo J.	40A	F	DOLOR	PETEQUIA, ZON BLANQUECINA, PIGMENTACION ES CAFÉ	LENGUA, LABIOS, GINGIVA		(IgG) +
Jimenez Cauhe J.	66.7 (58- 77)A	F=3	-	PETEQUIAS, MACULAS	Paladar		-

Cebeci Kahraman F.	51A	M	DOLOR	PUSTULAS, PETEQUIAS, ERITEMAS EXTENSOS, Ageusia	Paladar duro, orofaringe, Paladar suave,	(InG) +
-----------------------	-----	---	-------	---	--	------------

LIQUEN PLANO (ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA E HISTOPATOLOGÍA)

Es una lesión mucocutánea crónica perteneciente a las lesiones blanquecinas, generalmente es bilateral en algunos casos asociada a úlceras llegando a ser dolorosa y persistente. De etiología desconocida generalmente considerado un mediador del proceso inmunitario asociado a una respuesta de hipersensibilidad.

Se caracteriza por un intenso infiltrado celular de células T (CD4 y CD8) localizadas a lo largo de la interfaz del tejido conectivo epitelial, otra de las células inmuno-reguladoras presentes son los macrófagos, Factor XIIIa, dentritos y células de Langerhans) aumentando el tamaño de la lesión por liquen plano. El liquen plano está caracterizado por el reclutamiento y retención de CD8 y linfocitos T en su proceso principal, como la acumulación.

A pesar de que la etiología del Liquen plano sigue siendo desconocida varias de las teorías a lo largo de la literatura consideran la inmuno desregularización juega un papel fundamental en la patogénesis del liquen plano oral. Como son los mediadores de las citocinas, matriz metaloproteinasas y las quimiocinas son las responsables del daño al epitelio conectivo tisular de la interfase en las células de la membrana basal. Adicionalmente al reclutamiento celular de citotoxinas CD8+ células T al sitio de la lesión mediado por las quimiocinas para posteriormente inducir la apoptosis de los hepatocitos dándole así el característico aspecto clínico erosivo y con lesiones ulcerativas. (37)

LIQUEN PLANO ASOCIADO A COVID-19

La primera teoría remarca el ingreso del virus SARS-CoV-2 a partir de células enzimas convertidoras de angiotensina 2 (ACE2) siendo esta la que facilita la entrada del virus al huésped. Los receptores de ACE2 de tanto la piel como de las mucosas oral principalmente las células epiteliales de la lengua son los focos por ser células transcriptoras de para proliferación de la secuencia de ARN de SARS-CoV-2, que a su vez también se teoriza estar implicadas en la patogénesis del liquen plano oral por este mismo mecanismo. (38)

La segunda teoría indica la alta respuesta de las células T debido a la linfopenia periférica inicial de la infección por SARS-CoV-2 aumenta tanto actividad y disponibilidad. En la etapa de recuperación post-COVID-19 se encontraron un aumento en CD8 + y la sobre respuesta de las células T debido a la sobre extensión de esta respuesta aumenta la presencia de NK subiendo así el riesgo a citotoxicidad.

Resaltando el potencial riesgo que presentan la reactivación cruzada de los anticuerpos para SARS-CoV-2. Siendo estos los responsables de los desórdenes autoinmunes, debido a su similitud en la proteína viral tienden a causar daños a tejidos como son intestino, proteínas de barrera células gastrointestinales, tiroides, sistema nervioso, corazón, articulaciones, piel, músculos, mitocondrias y lesiones de hígado.

Considerando el potencial de la mucosa oral al marcar antígenos SARS-CoV-2 en el epitelio escamoso estratificado. La teoría menciona el rol que tienen los linfocitos T en producción del liquen plano oral (OLP) por medio del aumento de la citotoxicidad y proliferación desmedida de Células T conducen a la destrucción de las membranas de la mucosa oral debido a la presencia de receptores ACE2, Proteasa transmembrana Serina 2 (TMPRSS2) y furina al ser predilectos por el virus como medios de entrada al huésped. (38)

La tercera teoría está enfocada en la respuesta de las citocinas o Tormenta de citocinas característica de la infección por SARS-CoV-2. En la que IL1, IL6, IL1-12 IFN- γ y TNF- α son identificadas como proteínas inflamatorias causantes del daño tisular, durante la infección en la enfermedad por COVID-19, causando un alza en IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-13, IL-17. En el desarrollo intermedio de la infección hay mayor actividad de moléculas intermedia de células T, interleucinas y anticuerpos resaltando triparte modificante-21 (TRIM21) siendo una ubiquitina linasa citosólica. Presente en la lámina propia de liquen plano oral, principalmente en pacientes con cormovilidad o antecedentes inmunocomprometidos, dentro de sus funciones podemos mencionar la inhibición la replicación viral, inducir un estado celular antiviral al ser activada estimula células T citotóxicas específicas. (38)

La cuarta teoría aborda la permeabilidad de las barreras inmunitarias de la mucosa oral, al contar con una inmunidad que se desarrolla y evoluciona dependiendo del microbiota, el metabolismo y los niveles de células inmunitarias. Así como la relación de condiciones sistémicas como diabetes, hipertensión, cardiopatías alterando las barreras inmunitarias de la cavidad oral incrementando el riesgo a infecciones cruzadas debido al aumento de los mediadores inflamatorios y estrés oxidativo, favoreciendo la aparición de OLP. (38)

La quinta teoría analiza la importancia del receptor de vitamina D. Siendo la vitamina D la reguladora de CD4+, CD25+, FOXP3+, CD127lo, mientras que en ausencia de vitamina D aumenta el riesgo a OLP y es clave para la regulación del sistema renina-angiotensina el cual se altera en la infección por COVID-19. (38)

OBJETIVO

Relacionar el desarrollo y evolución de lo descrito en la literatura con respecto un caso clínico posterior a su infección por SARS-CoV-2 presentando lesión en el dorso de la lengua. Descrito como mucodermatosis de tipo liquenificante con acumulación antigénica para fibronectina y complejo C3, con diagnóstico de liquen plano oral.

PRESENTACIÓN DE CASO.

- **DATOS CLÍNICOS**

Paciente: Masculino

Edad:32 años

Fecha de recepción: 05/ Septiembre /2022

Tipo de Biopsia: Escisional

- **ESTUDIOS DE LABORATORIO**

Tabla 3) Química Sanguínea del paciente y estudios de lab complementarios

Prueba	Resultado	Límite de referencia
Glucosa	89	55-99 mg/dL
Función renal		
Nitrógeno de urea en sangre (BUN)	10.5	6.5-23.4 mg/dL
Urea	22	14-50 mg/dL
Creatinina	0.84	0.70-1.2 mg/dL
Relación BUN/creat	12	9.3-19.5
Ácido úrico	4.9	3.4-70 mg/dL
Fósforo	4.2	2.5-4.5 mg/dL
Calcio	9.6	8.6-10 mg/dL
Magnesio	2.0	1.6-2.6 mg/dL
Sodio	139	136-145 meq/L
Potasio	4.3	3.5-5.1 meq/L
Cloro	101	99-109 meq/L
Tasa de filtración glomerular estimada	115.9	>60 mL/min/1.73m ²
Riesgo Cardiovascular		
Colesterol	212 límitrofe	<200mg/dL
Colesterol HDL	60	40-60 mg/dL

Colesterol LDL directo	146 limítrofe	<100 mg/dL
Triglicéridos	86	<150 mg/dL
Colesterol no -HDL	152	<130 mg/dL
Índice aterogénico	3.5	<4.5
Relación LDL/HDL	2.4	<3.0
sd LDL	1.43	0-1.35
VLDL colesterol	17	<35mg/dL
Lípidos totales	477	380-748 mg/dL
Fosfolípidos en suero	223	161-265 mg/dL
Proteína C Reactiva ultrasensible	<0.03	<0.5
Funcionamiento Hepático		
Bilirrubina total	0.47	<1.2 mg/dL
Bilirrubina Directa	0.20	0.09-0.3 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	0.27	0.01-0.9 mg/dL
AST (TGO)	18	<39 U/L
ALT (TGP)	15	<61 U/L
Relación AST/ALT	1.2	<2.0
Gama glutamil transpeptidasa	9	8-61 U/L
Proteínas totales	7.4	6.3-8.1 g/dL
Albúmina	5.2	3.9-5.1 g/dL
Globulinas	2.2	2.4-30 g/dL
Relación A/G	2.36	1.18-2.33
F. Alcalina total	61	45-128 U/L
LDH	123	125-239 U/L
Metabolismo de Hierro		
Hierro	124	33-193 ug/dL
UIBC	172	125-345 ug/dL
Captación de hierro	296	250-450 ug/dL

Porcentaje de saturación de Hierro	41	15-50%
Respuesta Inmunológica		
Inmunoglobulina G	1158	700-1600 mg/dL
Inmunoglobulina A	187	70-400mg/dL
Inmunoglobulina M	168	40-230 mg/dL
Biometría Hemática		
Leucocitos	5.57	3.8-11.6 miles/uL
Eritrocitos	5.29	4.70-5.80 millones/uL
Hemoglobina	16.6	14.0-18.0 g/dL
Hematocrito	50.2	40.0-54.0%
Volumen Corp. Medio	94.9	78.0-99.0 fL
Hemoglobina Corp.	31.4	27.0-31.0 pg
Media		
Conc. Media de Hemoglobina Corp.	33.1	32.0-36.0 g/dL (%)
Ancho de Distrib. de Eritrocitos (CV)	12.8	11.5-17.0%
Ancho de Distrib. de Eritrocitos (SD)	45.0	39-57 fL
Plaquetas	258	150-500 miles/uL
Volumen Plaquetario medio	9.1	9.6-13.4 fL
Neutrófilos	42.7	38.4-74.6 %
Linfocitos	48.1	16.5-49.6 %
Monocitos	7.7	4.6-12.7 %
Eosinófilos	0.9	1.0-4.0 %
Basófilos	0.4	0.0-1.0 %
Neutrófilos	2.38	1.69-7.16 miles/uL
Linfocitos	2.68	1.05-3.53 miles/uL

Monocitos	0.43	0.25-0.90 miles/uL
Eosinófilos	0.05	0.02-0.50 miles/uL
Basófilos	0.02	0.01-0.10 miles/uL
Tiempo de Protrombina en plasma		
Tiempo de protrombina	11.30	10.4-13.0 seg
% de actividad	97.00	70-120%
INR	1.07	
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activa		
Westergreen	4	1-15mm/h
Anticuerpos anti-HIV 1-2/ antígeno P24	No Reactivo	No reactivo
V.D.R.L.	Negativo	Negativo
Ac IgM anti-VHA	No Reactivo	No Reactivo
Antígeno de Superficie de VHB	No Reactivo	No Reactivo
Anticuerpos anti-VHC	No Reactivo	No Reactivo
Antígeno E de Hepatitis B	No Reactivo	No Reactivo
Anticuerpos IgM Core de Hepatitis B	No Reactivo	No Reactivo
Proteína C Reactiva	0.058	<0.5mg/dL
Factor Reumatoide	<10	0-14UI/mL
Ac IgG Péptido Cíclico Citrulinado	<8.00	< 17 U/mL
Ac antinucleares	0.5	<1.5
Ac anti-Sm	<3.3	<20 CU

Ac a citoplasma de neutrófilo (Proteinasa-3)	Negativo	Negativo
Ac perinuclear de neutrófilo (Mieloperoxidasa)	Negativo	Negativo

- **HALLAZGOS CLÍNICOS**

lesión blanca en el dorso derecho de la lengua.

- **HALLAZGOS MACROSCÓPICOS**

Espécimen: único.

Medidas 1 x 0.7 x 0.3

Textura: superficie papilar umbilicada

Color: café claro

Consistencia: firme

Basé: aspecto hemorrágico



Fig.5) Macrofotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner. Observamos la biopsia de la lesión del dorso de la lengua del lado derecho, de dimensiones 1 x0.7 x 0.3 cm de superficie papilar y umbilicada color café claro, de consistencia firme.

- **HALLAZGOS HISTOLÓGICOS**

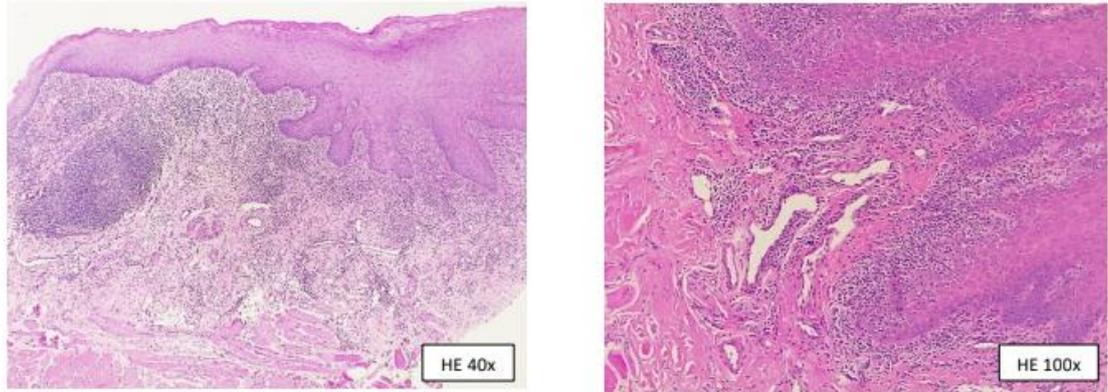


Fig. 6) Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Tinción: hematoxilina y eosina.

Tejido observado: mucosa compuesta de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado.

Células: epitelio escamoso estratificado para queratinizado, estroma, membrana basal y capilares

Alteraciones: focos de acantosis irregular y exocitosis leucocitaria.

Infiltrado inflamatorio Crónico (linfocitario) con aspecto liquenoide dispuesto en bandas.

Degeneración hidrópica

Células picnosis y apoptosis.

Estudio Adicional

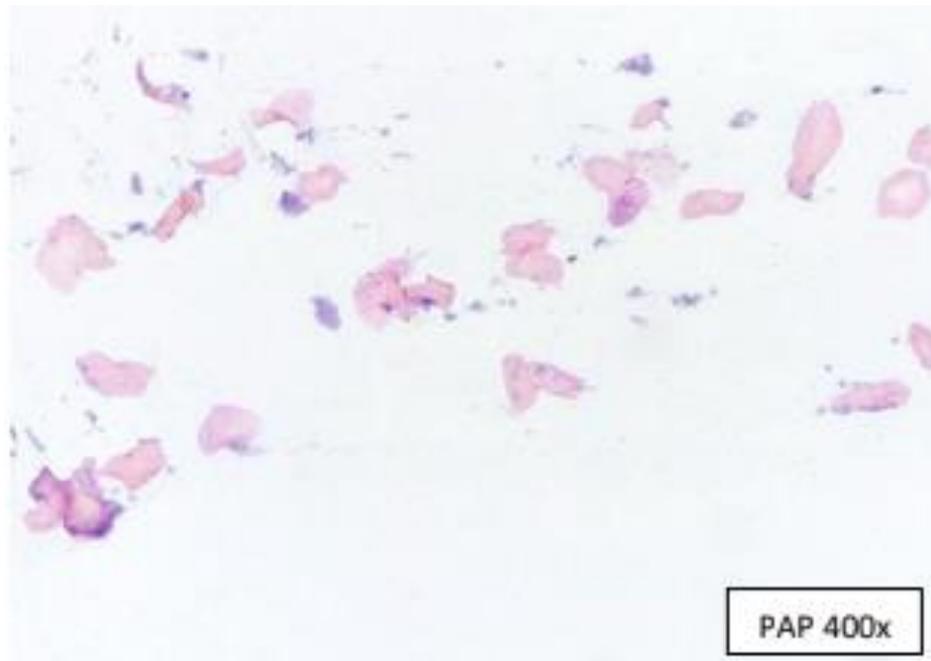


Fig.7) Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Citología exfoliativa del dorso de la lengua tenido con Papanicolau.

Se identificaron células descamadas de tamaño medio con morfología poligonal de citoplasma amplio en diferentes estados de maduración, organizadas de manera aleatoria. Algunas colonias bacterianas.

Receta Médica: 05/09/2022

Amoxicilina 750mg (AMPLIRON)

Tomar una tableta cada 8 horas por 5 días (vía oral) después de los alimentos.

Perborato de Sodia Anhidro (BOCASAN) sobres

Diluir en un vaso de agua un sobre y realizar colutorio por dos minutos cada 12 horas por 10 días y eventualmente cada 24 horas por 10 días más.

(BEXIDENT ENCÍAS COLUTORIO Y GEL) DENTRÍFICA

Realice limpieza bucal cada ocho horas o después de los alimentos con la pasta, el colutorio se realiza cada 24 horas antes de dormir (20 minutos después del BOCASAN).

Cuadro 2) Inmunohistoquímica con fecha: 09/09/2022

Anticuerpo	Reacción	Intensidad	Localización	Testigo
CD68	Positivo focal	Moderada (+ +)	Membranoso	Adecuado (+)
P16	Positivo focal (10%)	Moderada (+ +)	Nuclear y Citoplasmático	Adecuado (+)
LMP1	Negativo	-	-	Adecuado (+)

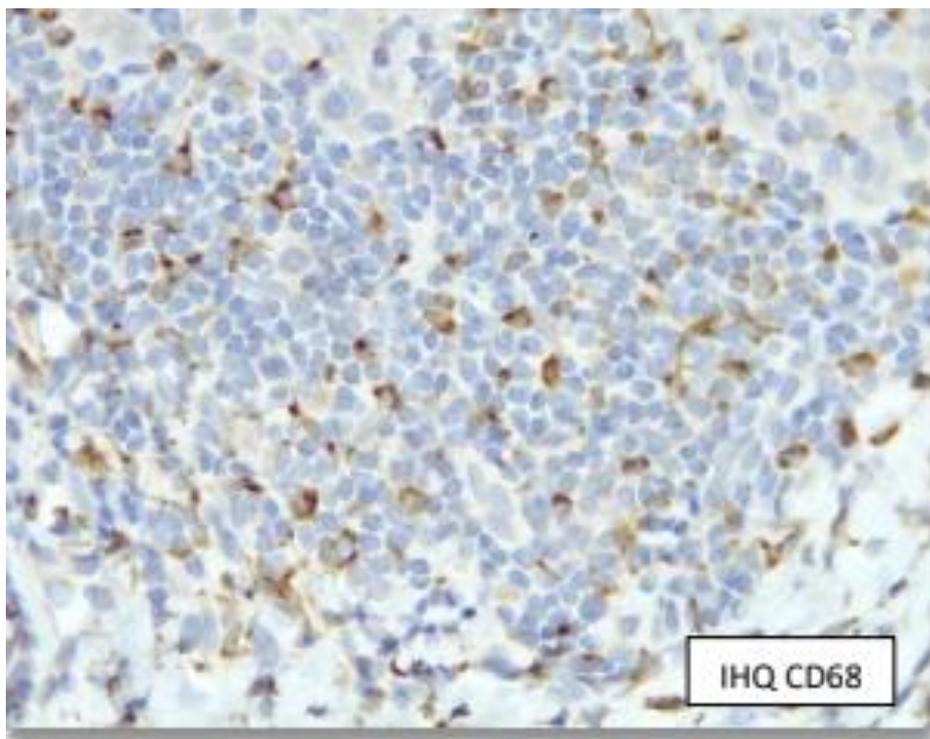


Fig.8) Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Infiltrado policlonal y presencia de histiocitos.

Farmacoterapia

09/09/2022

FOSFATO SÓDICO DE DESAMETASONA 1 mg (solución oftálmica)

Diluir en medio vaso con agua 12 gotas de la solución y realizar colutorio por dos minutos *sin ingerir, cada doce horas (después de la higiene oral) hasta nuevo aviso.

DEXAMETASONA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE 4MG/ML

Aplicar una dosis intramuscular cada 48 horas por tres aplicaciones

04/10/2022

FOSFATO SÓDICO DE DESAMETASONA (solución oftálmica)

Diluir en un vaso con agua 10 gotas cada 12 horas por 10 días posteriormente diluir de la siguiente manera:

Día 11 colocar 8 gotas por 6 días.

Día 17 colocar 6 gotas por 5 días.

Día 22 colocar 4 gotas por 5 días, suspender indeterminadamente

Perborato de Sodio anhidrido (BOCASAN) sobres

Diluir un sobre en medio vaso con agua cada que sea necesario.

Inmunofluorescencia

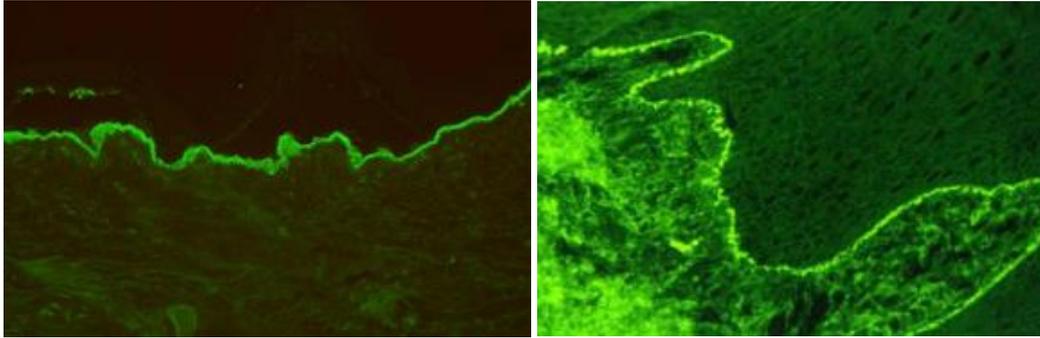


Fig.9) Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Técnica: marcaje de inmunodetección indirecta (tejido embebido en parafina)

Fecha de obtención del espécimen en fresco: 05/09/22

Fecha de procesamiento antigénico: 21/09/22

Localización de la lesión: Dorso de la lengua/Mucosa yugal.

Diagnóstico Clínico: Liquen Plano Oral.

Descripción: inmunodetección para Fibronectina con un realce completo de patrón lineal que abarca la totalidad de los complejos de unión basal epitelial, el patrón es continuo sin evidencia de acantólosis o remplazo fibrinoide.

La acumulación de fibronectina subepitelial corresponde a un proceso inflamatorio con tropismo epitelial.

Sedimentación en el estroma de disposición perivascular.

Cuadro 3) Marcadores para la Inmunofluorescencia

ANTICUERPO	REACCIÓN	PATRÓN	LOCALIZACIÓN	TESTIG O
Fibronectina	Positivo	Lineal	Membrana basal	Adecuad o (+)
Fracción acoplada	C3 Positivo	Lineal/Dif usa	Membrana basal/ estroma	Adecuad o (+)
Fracción C3 libre	Leve	Reticular	Adhesiones Focales	Adecuad o (+)
Inmunoglobulina M	Negativo	-	-	Adecuad o (+)

Resultados de la Inmunofluorescencia

Mucodermatosis con patrón lineal de tipo liquenificante con acumulación antigénica para fibronectina y el complejo C3.

Comentario: PBM-194/22 permite clasificar la muestra como una afección de tipo autoinmune liquenificante bien establecida y en estadio activo.

Farmacoterapia

24/10/2022

PREDNISOLONA solución oftálmica 10MG

Diluir en medio vaso con agua 5 gotas de la solución y realizar colutorio por dos minutos *sin ingerir, cada 24 horas (después de la higiene oral) por 5 días. Posteriormente colocar 10 gotas y realizar colutorio cada 24 horas por 20 días más.

ÁCIDO ASCÓRDICO / CLOCALCIFEROL Y ZINC (REDOXON) tabletas efervescentes

Diluir en un vaso con agua y beber la solución antes de ingerir los primeros alimentos del día (en ayuno) durante un mes.

DISCUSIÓN

La relación de los descrito con la literatura y el caso presentado contienen similitudes muy claras la relación para que un paciente joven con antecedente de enfermedad COVID-19. Debido a cambios trombóticos, aumento en la respuesta inmunitaria causando la lesión de forma autoinmunitaria, con un alza en la expresión de linfocitos T, baja en los niveles de vitamina D y la muy probable permeabilidad de las barreras fisiológicas estableciendo la lesión inicial.

CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 debe marcar un antes y un después en la importancia de diagnóstico oportuno y manejo médico general de lesiones y síntomas en especial en pacientes que presentan condiciones de salud sistémica las que requieren constantes chequeo por especialistas, para controlar y limitar los daños en la manera de los posible.

El SARS-CoV-2 al causar una serie de alteraciones trombóticas, vasculares, inflamatorias e inmunitarias mediante sus mecanismos de infección, replicación y mimetismo. Es por sí mismo un riesgo para la salud debido a su carácter multisistémico y supone un reto aun mayor el tratamiento de COVID-19 con el diagnóstico de múltiples manifestaciones y enfermedades desarrolladas, reactivadas o adquiridas a partir de la infección por SARS-CoV-2. Por sus múltiples medios para evadir la respuesta inmunitaria.

Siendo el LPO (liquen plano oral) beneficiado por los cambios sistémicos y déficits presentes debido a la enfermedad COVID-19.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- 1 Organización Mundial de la Salud web 10 de noviembre 2020
disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2 Nikhil Kirtipal, Shiv Bharadwaj, Sang Gu Kang. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Department Of Science, Modern Institute of Technology, Dhalwala, Rishikesh. India, 11 Junio 2020.
- 3 Miriam Merad. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science* 375, 1122-1127 Special selection. 11 Marzo 2022.
- 4 Ibraim H, Athar S, Harhara T, Elhag SA, MEInour S, Sukkar HH, et al (2021) Post-infectious and post-acute sequelae of critically ill adults with COVID-19. *PLoS ONE* 16(6): e0252763.
<http://doi.org.10.1371/journal.pone.0252763>
- 5 Amar D. Long-term complication of COVID-19. *American journal of Physiology Cell Physiol* C1-C11. 19 agosto 2021.
- 6 Victoria Higgins, Dorsa Sohaei, Eleftherios P. Diamandis & Ioannins Prassas (2021). COVID-19 from an acute to Chronic disease? Potential long-term health consequences, *Critical Review in Clinical Laboratory Science*, 58:5, 297-301, DOI:10.1080/10408363.2020.1860895
- 7 Hannah Z. Rheumatological complications of Covid 19. Department of Rheumatology, Oxford University UK .ELSEVIER 3 Mayo 2021.
- 8 Desiree M. ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. Kirk Kerkorian School of Medicine at UNLV, USA. ELSEVIER 8 Noviembre 2021.
- 9 Petra Z. How common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol 40, number 12, December 2021.

- 10 Narges M. The Neurological Manifestation of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2.USA. *Current Neurology and Neuroscience Reports*.2021. 21:44
- 11 Mesa Natalia. *The Science*. 28 Septiembre 2022.
- 12 Francesco B. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivor: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Vita-Salute San Raffaele University, Milano Italy. ELSEVIER* 31 Octubre 2021.
- 13 Ali A. Long COVID syndrome- associated brain fog. Irán; Shiraz University of Medical Science. *Journal of Medical Virology WILEY*. 18 October 2021.
- 14 Shaw Abubakr Ahmad. Post COVID-19 transverse myelitis; a case report with a review of literature, Iraq; *ELSEVIER*. 22 Agosto 2021.
- 15 Ridhima B. Post COVID-19 opportunistic candida retinitis: A case report. *India J Ophthalmol* 2021; 69: 987-9.
- 16 Pendlebury, G.A; Oro,P.;Haynes,W; Merideth, D.;Bartling,S.; Bongiorno, M.A. The impact of COVID-19 Pandemicon Dermatological Conditions: A Novel, Comprehensive Review. *Dermatopathology* 2022,9,212-243.
- 17 Schwartz R. A. COVID-19-specific skin changes relates to SARS-CoV-2: Visualizing a monumenrak public health challenge. New Jersey, USA; *ELSEVIER,Cinics in Dermatology (2021) 39, 374-379*
- 18 Gracia-Ramos AE. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review, departamento de Medicina Interna, Hospital General, Centro Médico Nacional “La Raza” México, Ciudad de México; *Rheumatology International* 41: 799-809. 17 Noviembre 2021.
- 19 Francesco Ur. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *BMJ, eular RMD Open, Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 23 Agosto 2021.

- 20 Gabriel .F. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicenter cohort study. Rochester, USA. *The Lancet* 13 September 2022.
- 21 Raymond Zhao BS. Facial myonecrosis following COVID-19. Michigan, USA; ELSEVIER, *RADIOLOGY CASE REPORTS*. 6 Julio 2022.
- 22 Bechman Nicole. COVID-19 Infection in Gonads: Consequences on Fertility?. *Horm Metab Res* 2022; 54: 549-555 Thieme. 19 Julio 2022.
- 23 Mingchao Zhu. Long-term sero-possibility for IgG, sequelae of respiratory symptoms, and abundance of malformed sperms in a patient recovered from severe COVID-19. Hubei, China. Springer, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 40:1559-1567. 8 Febrero 2021.
- 24 Merzouk Fatimazahra. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) mimicking acute abdomen: two cases reports. Department of Cardiology, Mohammed VI University of Health Science, Mohammed, Marruecos; *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*; 52: 493-496. 31 Marzo 2021.
- 25 Silveira VL. Pemphigus Vulgaris After COVID-19: a Case of Induced autoimmunity, PE, Brasil, *A SPRINGER NATURE JOURNAL, Comprehensive Clinical Medicine*;3 :1768-1772. 27 Mayo. 2021.
- 26 Khan F, Sharma P, Pandey S, Sharma D, V V, Kumar N, Shukla S, Dandu H, Jain A, Garg RK, Malhotra HS. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too? *J Med Virol*. 2021 Oct;93(10):6045-6049. doi: 10.1002/jmv.27159. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34170552; PMCID: PMC8426929.
- 27 Ray Chaudhuri K. Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. London UK Department of Basic and Clinical Neuroscience; WILEY; *Movements Disorders*, vol 36, no 6. 22 Marzo 2022.

- 28 Susmita Saxena, Sanjeev Kumar. Understanding of commonly occurring COVID-19- associated oral lesion. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 31 Agosto 2021; 25 223-5.
- 29 Behzad I. Oral manifestations of COVID-19 disease: A Review article. Kerman University of Medical Science. Iran. *Dermatologic Therapy WILEY*. 14 November 2020.
- 30 Gutierrez C. Oral Lesion Associated with COVID-19 and the Participation of the Buccal Cavity as a Key Player for the Establishment of Immunity against SARS-CoV-2.
- 31 Thaís Bianca Brandao. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?. Sao Paulo, Brasil. *ELSERVIER Vol.131 No. 2 Febrero 2021*.
- 32 Gizem S. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2, patients: a systematic review. Turkey, Koc University. *International Journal of Dermatology* 61, 20-32. 2022.
- 33 Kobkan Thongprassom. Oral Pemphigus after COVID-19 vaccination. Bangkok, Thailandia. *WILEY J. Oral diseases, Cartas al editor*. 25 Septiembre 2021
- 34 Mahdi Fakhari. Post-COVID-19 maxillary osteonecrosis and floating maxillary teeth due to mucormycosis in two uncontrolled diabetic patients. Sari, Irán. *WILEY J. Clinical Case Reports*. 26 Enero 2022.
- 35 Enji A. Oral mucormycosis in post-COVID-19 patients: A case series, *WILEY, Oral Diseases, Letters to the editor* 14 Julio 2021.
- 36 Cruz Tapia RO. Oral mucosal lesión in patients with SARS-CoV-2 infection. Reporto f four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *WILEY Spec Care Dentist* 2020,40:555-560. 19 Agosto 2020.
- 37 Sook-Bin Woo. *Oral Pathology a comprehensive Atlas and text*. (2017) ELSEVIER 2 ed.
- 38 Anubhuti S. Rise and exacerbation of oral lichen planus in the background of SARS-CoV-2. India. *ELSEVIER* 12 August 2021.

39 Mario Caggiano. mRNA COVID-19 vaccine and oral lichen planus: A case report, Italy. WILEY J. Oral diseases, Cartas al editor. 3 Marzo 2022

Glosario de abreviaturas

(HCoV) Coronavirus Humano.

(SARS-CoV-2) Síndrome respiratorio agudo grave 2

(COVID-19) Término por el cual se refiere a la enfermedad.

(N) núcleo.

(M) membrana.

(E) Envoltura.

(S) Proteína Spike.

(HA) Hemaglutina.

(RBD) Dominio receptor de anclaje.

(RRAR/S) Sitio de escisión polibásico.

(FGS) Sitio de escisión de furina.

(ACE2) Receptores enzima angino convertasa 2.

(CD209L/L-sign) Receptores de lectina tipo C.

(PAMPs) Patrones moleculares asociados a la patogénesis.

(PRRs) Receptores de reconocimiento patógeno.

(RAS) Sistema Renina angiotensina.

(IL) Interleucinas

(CRS) Síndrome de liberación de citoquinas.

(ARDS) Síndrome de angustia respiratoria aguda.

(VOC) Variantes de preocupación.

(PFT) Estudio de la función pulmonar.

(POTS) Síndrome taquicárdico postural.

(RAAS) Sistema renina angiotensina aldosterona.

(VTE) Tromboembolia venosa.

(PSTD) Desorden de estrés postraumático.

(AKI) Lesión aguda de riñón.

(GI) Gastrointestinal.

(TEM) CD8T con antígenos N, M, S.

(TEMRA) CD45RA célula de memoria específica.

(CVC) Enfermedad cardiovascular.

(RA) Artritis Reumatoide.

(CCP) Péptido citrulinado cíclico.

(APS) Síndrome antifosfolípido.

(aPL) Anticuerpos antifosfolípidos.

(PIMS-TS) Síndrome multisistémico inflamatorio en niños.

(TM) Mielitis transversal.

(FM) Fibromialgia.

(TMPRSS2) Serina proteasa transmembrana subtipo 2.

(LH) Hormona Luteinizante.

(FSH) Hormona foliculoestimulante.

(DPP4) Dipeptil peptidasa 4.

(PCOS) Síndrome de ovario poliquístico.

(VTE) tromboembolismo venal.

(OVT) Trombosis de la vena ovárica.

(HHV) Herpes virus humano.

(EM) Esclerosis múltiple.

Cuadros

Cuadro 1) de la primera clasificación de manifestaciones cutáneas clínicas, reportados en Wuhan, China del 1 enero del 2020 al 20 marzo 2020. (17)

Cuadro 2) Inmunohistoquímica con fecha: 09/09/2022

Cuadro 3) Marcadores para la Inmunofluorescencia.

Imágenes

Fig.1 Created with BioRender.com “Miembros de los Betacoronavirus”.

Fig 2. Created with BioRender.com “Esquema de la Composición de SARSS-CoV-2, con sus subunidades Spike 1 y 2 características”.

Fig. 3) Created with BioRender.com “Vía de acceso de SARSS-CoV-2 por los receptores ACE2”.

Fig.4) Created with BioRender.com “Inicio de la tormenta de citoquinas y los mecanismos”.

Fig.5) “biopsia de la lesion” Macrofotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Fig. 6) “Tinción: hematoxilina y eosina”. Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Fig.7) “Citología exfoliativa del dorso de la lengua tenido con Papanicolau”. Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Fig.8) “Inmunohistoquímica” Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.

Fig.9) "Inmunofluorescencia" Microfotografía propiedad de Patología quirúrgica, bucal y maxilofacial a cargo del Maestro Cruz Tapia Roberto Onner.