



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS

FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y SALUD
PÚBLICA

TESIS

MANIFESTACIONES ORALES
POR COVID 19

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

ANA MARÍA GUTIÉRREZ MARINA
RAÚL RODRIGO MEZA PATIÑO

ASESOR:

M.O. MARÍA MAGDALENA PATIÑO SUÁREZ

TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS, 24 DE OCTUBRE DE 2022.



INDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 2 |
| Planteamiento del problema | 3 |
| Justificación | 4 |
| Objetivo general | 5 |
| Objetivos específicos | 5 |
| Diseño de la investigación | 6 |
| Criterios de selección de la información | 6 |
| Desarrollo del tema | |
| 1.1. Historia de las infecciones causadas por CoV | 7 |
| 1.2. Origen | 13 |
| 1.3. Clasificación de los CoV | 15 |
| 1.4. Organización genómica del SARS-CoV-2 | 19 |
| 1.5. Proteínas del SARS-CoV-2 | 21 |
| 1.5.1 Proteínas no Estructurales | 22 |
| 1.5.2 Proteínas Estructurales | 28 |
| 1.5.3 Proteína Spike (S) | 29 |
| 1.5.4 Proteína de Envoltura (E) | 30 |
| 1.5.5 Proteína de Membrana (M) | 31 |
| 1.5.6 Proteína nucleocápside (N) | 31 |
| 1.5.7 Proteínas Accesorias | 31 |
| 1.6 Ciclo viral del SARS CoV-2 | 32 |
| 1.7 Patogénesis | 37 |
| 1.8 Variantes | 40 |
| 1.9 Modo de transmisión | 43 |
| 1.10 Métodos Diagnosticos | 45 |
| 1.10.1 Estudios moleculares | 46 |
| 1.10.2 Estudios inmunológicos | 50 |
| 1.11 Sintomatología | 52 |
| 2.0 Manifestaciones orales | 55 |
| 3.0 Conclusiones | 76 |
| 4.0 Bibliografía | 78 |

Introducción

Desde sus inicios, la humanidad se ha visto afectada por agentes infecciosos condicionantes de infecciones que han originado epidemias.¹ Entre estas enfermedades destacan las infecciones virales, las cuales en las últimas décadas han cruzado los límites entre especies y, por lo tanto, han originado enfermedades nuevas, como la actual pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19), que se ha convertido en una emergencia de salud global.² La teoría más aceptada del origen de este virus sugiere que se originó en animales salvajes (murciélagos y pangolines) y pasó después a los humanos por medio de un huésped intermediario.³ Durante décadas, los coronavirus humanos (hCoV) habían sido considerados patógenos intrascendentes por ser causantes de infecciones respiratorias altas leves o cuadros enterales, hecho modificado en el reciente siglo con el surgimiento de infecciones virales pandémicas, dado que en las dos últimas décadas los coronavirus (CoV) han ocasionado tres pandemias a gran escala: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome), el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS: Middle East Respiratory Syndrome) y recientemente la enfermedad por (COVID-19), provocada por el SARS-CoV-2.^{4,5} El comportamiento clínico y la acelerada diseminación de esta nueva enfermedad ha puesto en alerta a la comunidad médica mundial y ha generado una situación de alarma en la mayoría de las naciones del mundo, así como en las instituciones de salud, el personal de la salud, los científicos, las universidades, los centros de investigación, la industria farmacéutica y la población en general, lo cual ha originado una creciente necesidad de comprender esta nueva enfermedad.

Uno de los aspectos escasamente documentados, en los pacientes con SARS-CoV-2, es la semiología a nivel de la cavidad oral. Nuevas evidencias muestran la relevancia de la cavidad oral como un reservorio del virus por lo que desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, evolución y transmisión epidemiológica de los patrones de infección del COVID-19. El objetivo del presente es realizar una revisión y análisis de las evidencias científicas disponibles en referencia a las manifestaciones orales en el contexto de la infección de SARS-CoV-2.

Planteamiento del problema

La cavidad oral es un sitio de manifestación de diferentes condiciones sistémicas, así como puede considerarse la puerta de entrada a virus y bacterias del medio ambiente, por lo tanto, es una de las primeras interfaces entre el exterior y el cuerpo.⁶ Se ha sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).^{7,8}

Los órganos que están en riesgo y son vulnerables a la infección por CoV-2 del SARS-CoV-2 son el pulmón, corazón, esófago, riñón, vejiga e íleon, y tipos de células específicas localizadas, es decir, células alveolares de tipo II (AT2), células epiteliales estratificadas, células del miocardio, células del túbulo proximal del riñón, células epiteliales del íleon y del esófago, células uroteliales de la vejiga, linfocitos T y células epiteliales de la mucosa oral, la encía, la lengua, las glándulas salivales y las amígdalas; células que son vulnerables a la infección por COVID-19 y que pueden convertirse en células hospedadoras del virus y causar respuesta inflamatoria en órganos y tejidos relacionados, como la mucosa de la lengua y las glándulas salivales.^{9,10,11}

Existen reportes de algunos casos de COVID-19 que informan manifestaciones orales que incluyen sialoadenitis aguda y crónica, anosmia, ageusia y ulceraciones orales inespecíficas y/o vesiculobullosas en la mucosa oral y en el paladar, cambios en las características de las membranas mucosas, gingivitis descamativa, cambios en la producción y calidad de la saliva, estomatitis, pigmentación, reacción liquenoide, petequias y coinfecciones como candidiasis, entre otras.^{8,12,13,14,15,16}

Por otro lado, aunque existen muchos estudios en la literatura sobre signos clínicos en pacientes con SARS-CoV-2 positivos^{17,18,19,20,21} la mayoría de ellos no han verificado el estado de salud bucal de los pacientes por lo que se conoce poco la interrelación de la cavidad oral con SARS-CoV-2, debido a que esta cepa de virus presenta una gama amplia de expresiones clínicas y, al mismo tiempo se torna discutible debido a que se debe establecer si las manifestaciones orales son resultado de la infección viral directa, si son producto del compromiso sistémico del paciente o si se presentan como reacciones negativas o incluso posibles infecciones oportunistas a los tratamientos recibidos para tratar el COVID-19.

Justificación

El coronavirus SARS-CoV-2 causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), una infección que produce un síndrome respiratorio agudo severo, que se ha caracterizado por fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales, así como otras manifestaciones sistémicas. Desde su aparición ha surgido literatura científica que ha esbozado mejor la historia natural y la semiología de la enfermedad de COVID-19, pero existe escaso número de reportes relacionados con las manifestaciones orales, por lo que consideramos que la información que se genere de esta investigación será de utilidad para poder realizar el reconocimiento de un paciente que pueda presentar esta enfermedad así como algunas lesiones orales pudieran ser expresión clínica de la infección por SARS-CoV-2 para diagnosticar adecuadamente la presencia posible de estas lesiones y relacionarlas con la COVID-19.

Esta investigación la hemos realizado por el gran alcance mundial que ha tenido el virus hasta hoy en día, ya que esto nos provocó un gran interés en relación a nuestra área de salud, así mismo decidimos realizar esta investigación para poder obtener la titulación universitaria.

Objetivo general

Realizar una revisión actualizada de la literatura, reportes de casos clínicos y cartas al editor en referencia a las manifestaciones orales en el contexto de la infección de SARS-CoV-2.

Objetivos específicos

Describir la historia de las infecciones causadas por CoV.

Conocer el origen del CoV19 y describir la clasificación de los CoV.

Identificar la organización genómica del SARS-CoV-2.

Describir las proteínas del SARS-CoV-2 y analizar su ciclo viral.

Conocer la patogénesis y detectar las variantes.

Describir el modo de transmisión, los métodos de diagnóstico, así como identificar las sintomatologías.

Describir y argumentar las manifestaciones orales en presencia de SARS-CoV-2.

Diseño de la investigación

Esta investigación es documental, informativa de tipo cualitativa en la cual se obtuvo información a partir de la búsqueda de literatura y criterios de elegibilidad.

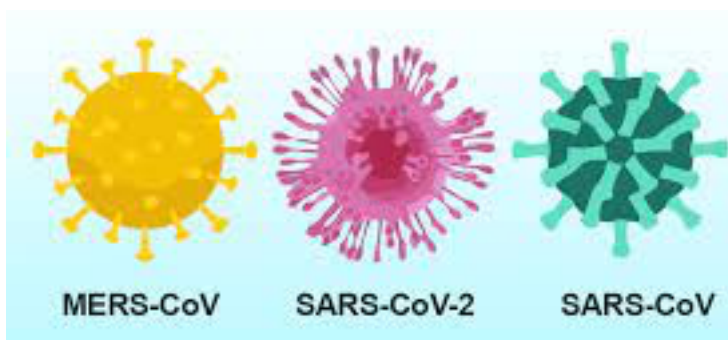
Criterios de selección de la información

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las bases de datos PubMed a través del NCBI, Biblioteca Virtual en Salud y en las bases de datos Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex, Google Scholar, Cochrane Library y LILACS de todos los estudios relevantes publicados hasta marzo de 2022. Para la búsqueda de las manifestaciones orales relacionadas con COVID-19 se utilizó una combinación de las siguientes palabras clave: (“manifestaciones orales” OR “lesiones orales” OR “hallazgos orales” OR “hallazgos orofaciales” OR “manifestaciones orofaciales” OR “lesiones orofaciales” OR “manifestaciones dentales” OR “hallazgos gingivales” OR “manifestaciones gingivales” O “hallazgos periodontales” O “manifestaciones periodontales” O “glándulas salivales” Y “COVID-19” O “Coronavirus” O “SARS-CoV-2” O “nueva enfermedad por coronavirus”). La búsqueda se realizó en idioma inglés, portugués y español. Se obtuvieron los artículos de texto completo, revisiones sistemáticas, comunicaciones cortas por expertos y cartas al editor y, se evaluaron para su inclusión. Todos los estudios que informaron manifestaciones orofaciales en pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de COVID-19 se incluyeron. Se excluyeron los estudios con casos sospechosos de COVID-19.

Capítulo 1

1.1. Historia de las infecciones causadas por CoV

En las pasadas dos décadas, dos tipos CoV previamente desconocidos, el SARS-CoV y el MERS-CoV acapararon la atención médica, científica y mediática debido a su naturaleza letal y alto potencial epidémico.



Ahora la aparición de un tercer nuevo virus, el SARS-CoV-2, tiene al mundo en una situación de emergencia sanitaria, económica y social no vista desde la segunda guerra mundial.²²

La primera descripción de un CoV humano comenzó en 1965 cuando Tyrrell y Bynoe descubrieron que podían transmitir un virus al que nombraron B814. Este virus se encontró en cultivos de órganos traqueales embrionarios humanos obtenidos del tracto respiratorio de un adulto con un resfriado común.²³

La presencia del agente infeccioso se demostró al inocular a voluntarios humanos sanos con el medio de cultivo del virus y con la consecuente producción de enfermedad de vía respiratoria superior; pero Tyrrell y Bynoe no pudieron hacer crecer el agente en cultivos de tejidos en ese momento. Poco más o menos al mismo tiempo, Hamre y Procknow pudieron desarrollar un virus con propiedades inusuales en cultivo de tejidos a partir de muestras obtenidas de estudiantes de medicina con resfriados.²⁴

Tanto el virus B814 como el de Hamre, al que llamó 229E, eran sensibles al éter y, por lo tanto, presumiblemente requerían una capa que contenía lípidos para su infectividad, pero estos 2 virus no estaban relacionados con ningún mixo o paramixovirus conocido (figura 1.1).

Mientras trabajaba en el laboratorio de Robert Chanock en los Institutos Nacionales de Salud, McIntosh y col., informaron sobre la recuperación de múltiples cepas de agentes sensibles al éter del tracto respiratorio humano utilizando una técnica similar a la

de Tyrrell y Bynoe. Estos virus se denominaron "OC" para designar que se cultivaron en cultivos de órganos.²⁵

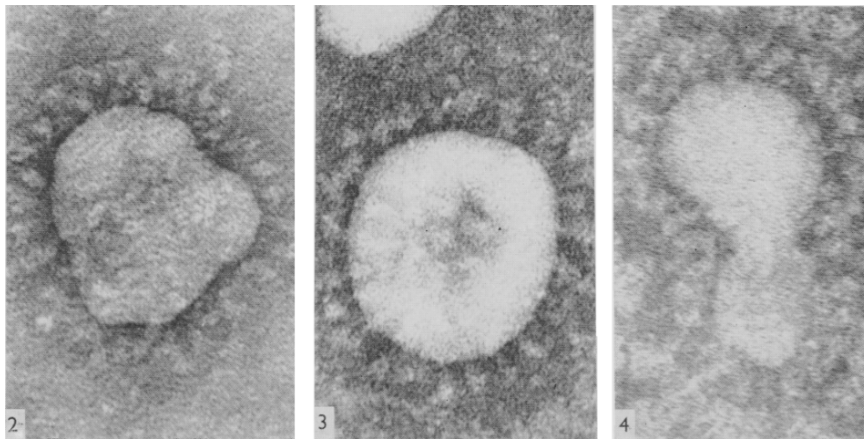


Figura 1.1 2: Cepa 229E; 3 y 4: Virus humano respiratorio cepa B814 el cual también presenta partículas indistinguibles de la bronquitis infecciosa aviar.

Dentro del mismo período de tiempo, Almeida y Tyrrell realizaron microcopia electrónica en fluidos de cultivos de órganos infectados con B814 y encontraron partículas que se parecían al virus de la bronquitis infecciosa de pollos.²⁶ Las partículas eran de tamaño mediano (80-150 nm), pleomórficas, recubiertas de membrana y cubiertas con proyecciones en su superficie que asemejaban a una corona. El agente 229E identificado por Hamre y Procknow y los virus OC previos identificados por McIntosh y col., tenían una morfología similar.^{8, 25}

A finales de la década de 1960, Tyrrell dirigía un grupo de virólogos que trabajaban con cepas humanas y varios virus animales. Estos incluían el virus de la bronquitis infecciosa, el virus de la hepatitis del ratón y el virus de la gastroenteritis transmisible porcina, todos los cuales habían demostrado ser morfológicamente iguales a los observados con microscopía electrónica. En 1975, a este nuevo grupo de virus se le denominó CoV (corona que denota la apariencia de corona de las proyecciones de la superficie) y más tarde fue aceptado oficialmente como un nuevo género de virus.²⁷

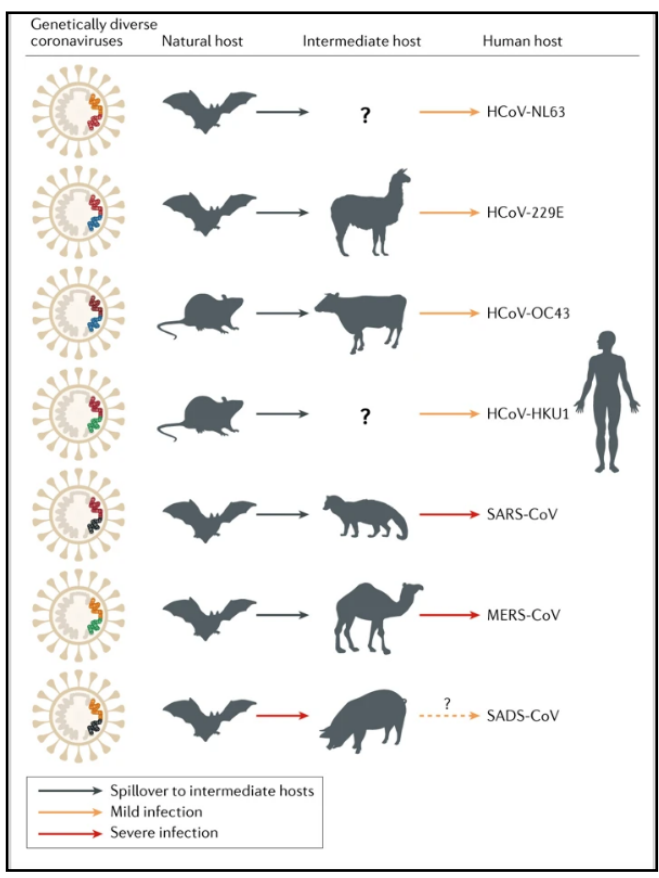
En las 3 décadas posteriores al descubrimiento, se estudiaron exclusivamente las cepas humanas OC43 y 229E, en gran parte porque eran las más fáciles de trabajar. Se encontró que OC43, adaptado al crecimiento en cerebro de ratón lactante y posteriormente al cultivo de tejidos, estaba estrechamente relacionado con el virus de la hepatitis del ratón.

La cepa 229E se hizo crecer en cultivo de tejidos directamente a partir de muestras clínicas. Los 2 virus demostraron periodicidad, con grandes epidemias que ocurren en intervalos de 2 a 3 años. La cepa 229E tendía a ser epidémica mientras que la cepa OC43 estaba más predispuesta a brotes localizados. Como ocurre con muchos otros virus respiratorios, la reinfección fue común.²⁸

A pesar del amplio enfoque puesto exclusivamente en las cepas 229E y OC43, estaba claro que también había otras cepas de CoV. Como mostró Bradburne, la cepa B814 de CoV 11 no era serológicamente idéntica a OC43 o 229E. Contribuyendo a las diversas diferencias de cepas en la familia de los CoV, McIntosh y col., encontraron que 3 de las 6 cepas identificadas previamente solo estaban relacionadas lejanamente con OC43 o 229E.²⁹

Los estudios epidemiológicos y de inoculación de voluntarios encontraron que los CoV respiratorios estaban asociados con una variedad de enfermedades respiratorias; sin embargo, se consideró que su patogenicidad era baja. La enfermedad predominante asociada con las infecciones fue una infección de las vías respiratorias superiores con casos ocasionales de neumonía en lactantes y adultos jóvenes. También se demostró que estos virus pueden producir exacerbaciones del asma en niños, así como bronquitis crónica en adultos y ancianos.³⁰

Mientras avanzaba la investigación para explorar la patogenicidad y la epidemiología de los hCoV, el número y la importancia de los CoV animales crecían rápidamente. Se describieron CoV que causaron enfermedades en múltiples especies animales, incluidas ratas, ratones, pollos, pavos, terneros, perros, gatos, conejos y cerdos. Los estudios en animales incluyeron, entre otros, investigaciones que se centraron en los trastornos respiratorios. El enfoque del estudio incluyó trastornos como gastroenteritis, hepatitis y encefalitis en ratones; neumonitis y



sialodacrioadenitis en ratas; y peritonitis infecciosa en gatos. El interés alcanzó su punto máximo en las áreas de encefalitis producidas por el virus de la hepatitis del ratón y peritonitis producida por el virus de la peritonitis infecciosa en gatos. La patogenia de estos estados patológicos fue variada y compleja. Los hCoV y animales se segregaron en 3 grupos amplios en función de su composición antigénica y genética. El grupo I contenía el virus 229E y otros virus, el grupo II contenía el virus OC43 y el grupo III estaba formado por el virus de la bronquitis infecciosa aviar y varios virus aviares relacionados.³¹

Dada la enorme variedad de CoV animales, no fue sorprendente cuando la causa de un síndrome respiratorio agudo muy nuevo y severo (“brote de neumonía atípica”), llamado SARS, surgió en 2002-2003 como un CoV en la ciudad de Foshan de la provincia de Guangdong, China³² y se extendió por todo el mundo con una velocidad cuantificable. Este virus creció con bastante facilidad en cultivo de tejidos, lo que permitió una secuenciación rápida del genoma, la cual difería lo suficiente de cualquiera de los hCoV o animales conocidos como para colocar este virus en un nuevo grupo, junto con un virus que posteriormente se cultivó a partir de civetas de palma del Himalaya, de las que presumiblemente había surgido. El 15 marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró la enfermedad como SARS y la declaró una amenaza para la salud mundial. Posteriormente, el 22 de marzo a este nuevo beta CoV se le denominó SARS-CoV y se estableció como el causante de estas neumonías atípicas.³³

El SARS-CoV tiene como hospedero natural a los murciélagos; sin embargo, existen otros tipos de CoV como HCoV-OC43 y HKU1, cuyos hospederos son los roedores. En 2005, dos equipos de investigadores de manera independiente reportaron el nuevo CoV SARS-CoV en murciélagos herradura (*genus Rhinolophus*), con similitud en la secuencia de nucleótidos del 88-92% a los SARS-CoV de humanos y de las civetas. Asimismo, varios CoV relacionados con SARS-CoV (SARSr-CoV) están ampliamente distribuidos y son prevalentes entre los murciélagos, que son sus hospederos naturales. No se ha encontrado progenitor directo del SARS-CoV en la población de murciélagos más allá de 15 años, lo que aunado al hecho de que la recombinación de RNA es muy frecuente, hace pensar que el surgimiento del SARS-CoV sea reciente.³³

En junio del 2012 se reportó la primera muerte por otro nuevo CoV, en Jeddah, Arabia Saudita. El primer caso desarrolló neumonía y falleció por falla orgánica múltiple. Esta infección se ligó a un brote previo que sucedió en un hospital en Zarqa, Jordán en abril de 2012. Inicialmente, el virus se llamó CoV-EMC; sin embargo, por consenso internacional se nombró como MERS-CoV. En 2013 se registró un brote en Al Hasa,

Arabia Saudita, que se asoció a pobres medidas de seguridad por parte del personal de salud. En 2015 ocurrió un brote en Corea del Sur, fue el segundo brote más grande después de Arabia Saudita y, en junio de 2017 se reportó otro brote de 34 casos, 17 de estos en personal de salud, en un hospital de Riyadh, Arabia Saudita.³⁴

De abril de 2012 a diciembre de 2019 se han registrado 2,499 casos confirmados, 858 muertes, con tasa de letalidad del 34.3% en 27 países a nivel mundial. El país más afectado fue Arabia Saudita con 2,106 casos y 780 muertes. El MERS-CoV también tiene como hospedero natural a los murciélagos. Los casos de MERS-CoV estuvieron asociados a transmisión con camellos dromedarios. La



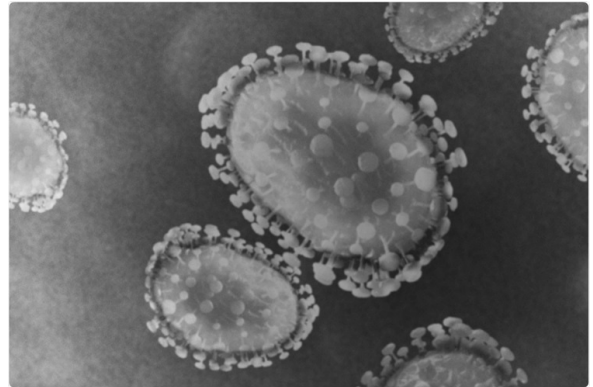
infección en camellos está documentada desde 1983. La cepa MERSr-CoV Neoromicia/5038 (GenBank No. MF593268) aislada en Sudáfrica es la cepa más cercana filogenéticamente del MERS-CoV. La secuencia genómica del MERS-CoV del camello es idéntica en el 99% al del MERS-CoV humano. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV aún continúa en circulación causando brotes episódicos con un potencial riesgo epidémico global.³⁵

Del 28 de octubre del 2016 al 2 de mayo de 2017 fue identificado un brote de SADS (Swine Acute Diarrhoea Syndrome) el cual se observó en cuatro granjas de cría de cerdos en la provincia de Guangdong, China, con mortalidad de hasta el 90% en las crías de los cerdos. Un nuevo CoV, el HKU2, originado en murciélagos, fue identificado como el agente causante. Los SADS-CoV aislados en cuatro cerdos de las granjas tenían semejanza en la secuencia genómica en 95% con el CoV HKU2 de murciélago.²²



En diciembre de 2019, las autoridades sanitarias chinas informaron por vez primera sobre decenas de infecciones de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei) sin

una etiología reconocida.³³ Los primeros pacientes reportados con neumonía en Wuhan tenían un historial de visitas o asociación con un mercado de mariscos local donde se venden animales exóticos. El agente causal se identificó como un nuevo CoV (2019-nCoV) que se cree que se originó en el mercado de productos del mar de Huanan.³³ Debido a su marcada similitud en términos de síntomas clínicos y naturaleza biológica con el agente causante del SARS, el nuevo CoV fue nombrado SARS-CoV.^{34,35}



Una de las primeras advertencias del inicio de un brote epidémico en Wuhan fue por parte de un médico oftalmólogo, Li Wenliang, quien fue acusado de esparcir falsos rumores por parte del gobierno de China, finalmente falleció por neumonía severa por SARS-CoV-2 el 30 de diciembre de 2019. Desde entonces, la propagación de la enfermedad ha afectado a todos los continentes, exceptuando a la Antártida. La OMS la declaró emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero y se categorizó como pandemia el 11 de marzo de 2020 (figura 1.2). En México, el primer caso fue diagnosticado el 28 de febrero de 2020.²²

Coronavirus

Una extensa familia de virus que provocan enfermedades leves (resfriados) pero también más graves, como el SRAS

| Epidemias recientes | | Nueva cepa |
|--|--|--|
| <p>Síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV)</p>  <ul style="list-style-type: none"> Identificado por 1^{era} vez en Arabia Saudita en 2012 Más de 800 muertos en Medio Oriente De los dromedarios a los humanos  | <p>Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV)</p>  <ul style="list-style-type: none"> Identificado en 2003, 1^{eros} humanos infectados en China en 2002 Cerca de 650 muertos en China y Hong Kong en 2002-2003 Los murciélagos serían la fuente que transmite el virus a la civeta y ésta a los humanos  | <p>Descubierta en China Similar al SRAS</p>  <ul style="list-style-type: none"> Identificado a fines de diciembre en Wuhan, China Varios centenares de casos detectados en China, y decesos. Casos detectados en Japón, Tailandia, Corea del Sur, Taiwán y Estados Unidos El mercado de pescado de Wuhan sería el foco de la epidemia. Las autoridades chinas confirmaron la transmisión entre humanos |

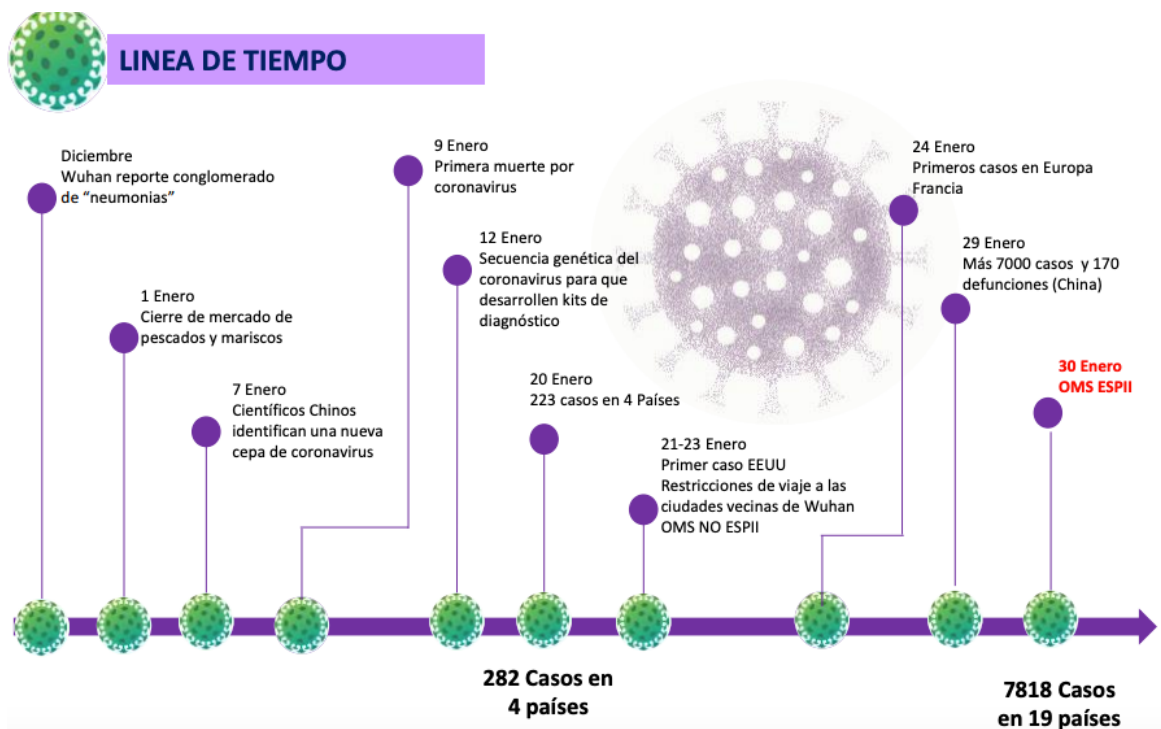


Figura 1.2 Línea del tiempo Covid 19.

1.2. Origen

El origen del virus causante de COVID-19 es motivo de constantes debates; sin embargo, la comunidad científica trabaja intensamente para ofrecer datos sólidos que expliquen el surgimiento de esta pandemia en humanos.

En un artículo publicado en Nature Medicine por Andersen y col., se ofrecen evidencias genéticas y experimentales que documentan un origen zoonótico del brote, a través de procesos de selección natural entre especies silvestres y el ser humano. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido con la capacidad de infectar a humanos, y se ha sugerido que este virus pudo haber salido accidentalmente de un laboratorio en Wuhan, China; esta aseveración carece de sustento científico, pero tiene confundida a la opinión pública.²⁴

Actualmente, se presentan argumentos científicos sólidos que pueden explicar esta cadena de eventos biológicos responsables del brote. La primera observación es que estudios estructurales y bioquímicos muestran que el SARS-CoV-2 se ha adaptado

óptimamente para reconocer la proteína humana ECA2 (enzima convertidora de angiotensina) que funciona como receptor para unirse a la membrana de células humanas. Se ha encontrado que la proteína del virus responsable de esta unión tiene un dominio de seis aminoácidos, que es el responsable del reconocimiento de ECA con alta afinidad, pero también se ha encontrado que este dominio presenta alta afinidad para ECA en hurones, gatos y otras especies. Estas observaciones son fuerte evidencia de que el SARS-CoV-2 no es producto de una manipulación en laboratorio, sino que tiene origen en otras especies (figura 1.3).²⁴

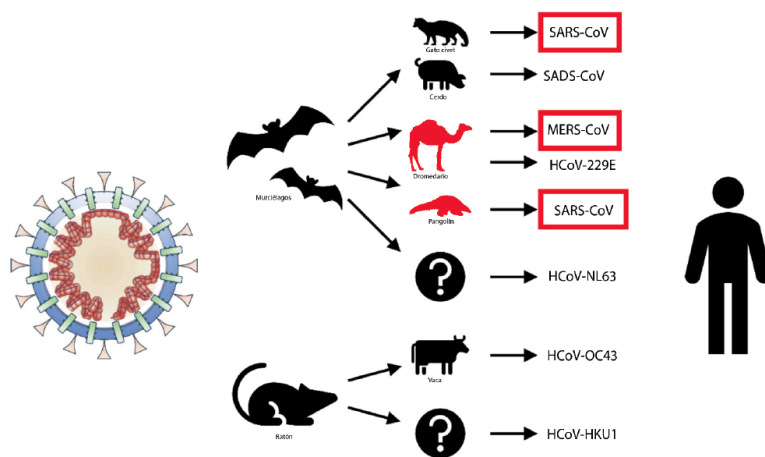


Figura 1.3 Origen zoonótico del SARS CoV 2.

Biológicamente es más probable que la adaptación al humano de un virus que naturalmente infecta animales haya sido el resultado de múltiples eventos genéticos que, a través de la selección natural, primero en el huésped animal de origen, lo prepararon para colonizar células humanas, y, posteriormente, procesos de selección en el humano optimizaron esta capacidad de infección y de transmisión. Considerando que muchos de los casos tempranos de COVID-19 estuvieron asociados al mercado de animales de Huanan en Wuhan, es muy posible que la especie de origen se comercialice en este local.

Estudiando el genoma del SARS-CoV-2 pronto se encontró una alta homología con el genoma del SARS-CoV que infecta murciélagos, por lo que este animal es una fuente de origen plausible. Sin embargo, recientemente se encontró que el SARS-CoV que infecta al pangolín, una especie de mamífero en peligro de extinción y que se comercializa en Huanan, tiene una proteína que reconoce ECA humano con mayor afinidad, y esta

Óptima afinidad se debe a que su dominio de seis aminoácidos, responsable de reconocer al receptor en células humanas, tiene una mayor homología con la proteína del SARS-CoV-2 que el dominio presente en el virus de murciélagos.²⁵

Esta es una fuerte evidencia de que el primer proceso de selección natural en el animal de origen ocurrió en pangolines y no en murciélagos. Una vez generada una proteína capaz de reconocer el receptor en células humanas, el virus estaba listo para brincar al nuevo huésped, y lo que se necesitaba eran repetidas exposiciones pangolín-humano hasta que la primera colonización en un ser humano ocurriera; estas condiciones parecen haber sucedido en el mercado Huanan.

La segunda selección natural muy probablemente ocurrió a través de procesos adaptativos mediante transmisiones no detectadas entre humano-humano, hasta que ocurrieron los cambios genéticos necesarios para que iniciara la pandemia que nos afecta. Documentar este proceso de selección en el humano es muy complicado, sin embargo, los estudios genómicos de los primeros casos detectados pueden ofrecer alguna evidencia.²⁶

En conclusión, las evidencias genómicas y experimentales documentan un proceso de selección natural que permitió el salto del animal de origen (probablemente el pangolín) al ser humano, y son argumentos contundentes contra la sugerencia de que el SARS-CoV2 es resultado de manipulaciones en laboratorio. Andersen y col., concluyen que el conocimiento detallado de cómo un virus animal saltó la barrera de las especies (evento zoonótico) para lograr infectar humanos de manera tan exitosa y con alta capacidad de contagio y transmisión, ayudará a prevenir futuros eventos zoonóticos como el que actualmente vivimos.^{26, 27}

1882 (S. XIX)

Se estima que el ancestro común del virus que comparten los humanos y el pangolín se remonta al siglo XIX.



Virus con ARN común

El pangolín tiene un genoma de coronavirus con solo un 90% de similitud con el patógeno que causa la enfermedad.

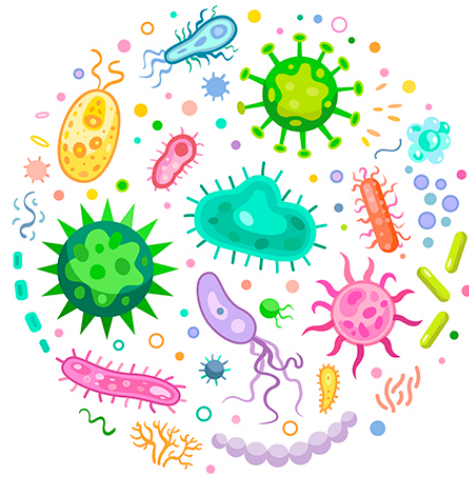


Sus escamas son muy demandadas para el tratamiento de algunas dolencias con medicina tradicional en países asiáticos.

1.3. Clasificación de los CoV

Los virus constituyen una forma de existencia de la materia y son los agentes infecciosos más pequeños que se conocen en la actualidad, transfieren el ácido nucleico de una célula a otra, se multiplican y causan enfermedades a los microorganismos, las plantas, los animales y el hombre. No solo son perjudiciales, también se utilizan en la producción de vacunas y la inmunización masiva de las poblaciones contra las enfermedades virales; además, constituyen modelos genéticos para las investigaciones.

Constituyen un grupo grande y heterogéneo de agentes infecciosos, son parásitos intracelulares obligados de las células de sus hospederos. Son tan pequeños que atraviesan los poros de los filtros que impiden el paso de las bacterias. El virus más grande es más pequeño que la cuarta parte de una bacteria de la fiebre tifoidea, y los más pequeños caben en un estafilococo.



Carecen de numerosos atributos de las células, y se diferencian particularmente de estas en que no son sistemas abiertos que intercambian sustancia y energía con el medioambiente; por el contrario, constituyen una estructura estática, muy estable; no realizan metabolismo, tampoco tienen movilidad independiente. No presentan estructuras celulares, como la membrana citoplasmática, el citoplasma, el núcleo o nucleóide, ribosomas, entre otras. Son formas acelulares, agregados moleculares que contienen uno de los dos tipos de ácido nucleico: ADN o ARN, recubiertos por uno o varios tipos de proteínas. Se replican dentro de una célula hospedera y son susceptibles de mutar, dependen de los componentes celulares de esta para que se realice la síntesis de las proteínas y del ácido nucleico de las partículas virales.

Los virus se consideran parásitos intracelulares obligados porque, al no realizar metabolismo, el material genético se replica y se sintetizan los componentes del virus a partir de las enzimas, las biomoléculas y los componentes celulares de la célula hospedera a la cual se incorporan. El hecho de ser parásitos intracelulares obligados marca el sello de patógenos de los virus, ya que, al multiplicarse, a expensas de una célula, la destruye, atacando sucesivamente las células vecinas, provocando así la destrucción de los tejidos. En

los animales causan: rabia, cólera, fiebre aftosa o glosopeda, influenza porcina, pneumoencefalitis aviaria, entre otras. En las plantas el virus del mosaico afecta al tabaco, pepino, tomate, lechuga, col, papa entre otros. Causan enfermedades al hombre, tales como: viruela, varicela, sarampión, rubéola, paperas, influenza, gripe común, poliomielitis, hepatitis viral A, B y C, herpes genital, fiebre amarilla, encefalitis viral, COVID 19 entre otras.²⁸

Los genomas virales son muy limitados en tamaño y codifican primariamente las funciones que no pueden adaptar de sus hospederos. Por tanto, durante la multiplicación dentro de una célula, los virus dependen de una manera determinante de los componentes estructurales y metabólicos de las células hospederas. El virus reconduce las funciones metabólicas y la maquinaria del hospedero al servicio de su propia replicación y al ensamblaje de los nuevos virus.²⁸

Los CoV pertenecen al orden de los *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae* y se clasifican según sus características genéticas preponderantes, que se localizan dentro de la poliproteína replicasa ORF1ab (pp1ab). Las características más distintivas de los CoV son:

- A. El tamaño del genoma de alrededor de 30 000 pares de bases, los CoV son los virus de ácido ribonucleico con los genomas más grandes. Esta capacidad de codificación expansiva parece proporcionar y necesitar una gran cantidad de estrategias de expresión génica.
- B. Expresión de muchos genes no estructurales por desplazamiento del marco ribosómico.
- C. Varias actividades enzimáticas únicas o inusuales codificadas dentro de la gran poliproteína replicasa-transcriptasa.
- D. Expresión de genes downstream por síntesis de ácido ribonucleico mensajero subgenómico anidado en 3', confiriéndole un gran parecido al ácido ribonucleico mensajero del hospedador.

El nombre del orden de los *Nidovirales* se deriva de estos ácidos ribonucleicos mensajeros 3' anidados. Las principales diferencias dentro de las familias de *nidovirus* están en el número, tipo y tamaño de las proteínas estructurales. Debido a que los virus tienden a mutar con bastante facilidad, se ha establecido que las cepas aisladas de distintas fuentes deben presentar más del 90% de homología (a nivel de aminoácidos) dentro de los dominios conservados de la replicasa para considerarse que son la misma especie.²⁹

La familia *Coronaviridae* es una subfamilia de virus ARN monocatenarios positivos. Se dividen en cuatro géneros divididos por agrupamientos filogenéticos: Alfa, Beta, Delta y Gamma (α -, β -, γ - y δ -COV), dentro del género β coronavirus hay cuatro linajes, estos son los linajes A, B, C y D de los cuales se sabe que los CoV Alfa y Beta infectan al ser humano (figura 1.4).³⁰

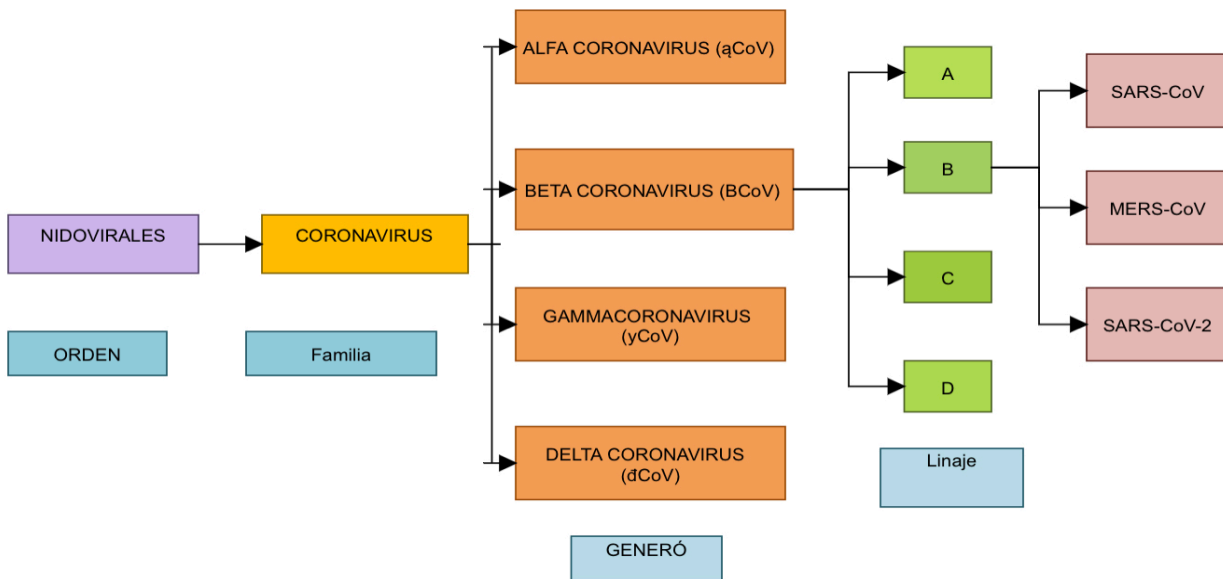


Figura 1.4. Clasificación taxonómica de los CoV.

Estructuralmente son virus esféricos de 0.1 a 0.16 μm de diámetro, con espigas grandes en forma de corona alrededor del virión, con una nucleocápside; la información genética del virus está codificada en ARN de cadena sencilla en sentido positivo, que pueden ser inmediatamente traducidos por la célula hospedera, a diferencia del ARN viral negativo, que es complementario del ARNm y, por lo tanto, debe convertirse en ARN positivo por una AR polimerasa antes de la traducción.^{31,32}

Los hCoV de acuerdo con el grado de patogenicidad y virulencia se pueden dividir en poco o altamente patógenos. Los hCoV de baja patogenicidad (hCoV-229E, hCoV-OC43, hCoV-NL63 y hCoV-HKU) infectan el tracto respiratorio superior y causan enfermedades respiratorias leves, similares al resfriado común, a diferencia de los hCoV altamente patógenos, como el SARS-CoV, causante del SARS, y el MERS-CoV, causante del MERS, los cuales provocan predominantemente infecciones de vías respiratorias inferiores y neumonías intersticiales (tabla 1.1).³³

| GENERO | DESIGNACION | CEPA | NÚMERO DE ACCESO AL GEN BANK |
|--------|-------------|-----------------------------------|------------------------------|
| a-CoV | HCoV-229E | 229E | AF304460 |
| a-CoV | HCoV-NL63 | NL63 | AY567487 |
| B-CoV | HCoV-OC43 | OC43 | AY903460 |
| B-CoV | HCoV-HKU1 | HKU1 | AY597011 |
| B-CoV | SARS-Cov | Urbani | AY278741 |
| B-CoV | MERS-Cov | ChinaGD01 | KT006149 |
| B-CoV | MERS-Cov | Hu/ Riyadh_KSA_2959_2015 | KT026453 |
| B-CoV | MERS-Cov | MERS-CoV/KOR KNIH/ 002_05_2015 | KT029139.1 |
| B-CoV | SARS-CoV-2 | Wuhan-Hu-1 | MN908947.3 |

Tabla 1.1 Coronavirus en humanos.

Hay tres razones principales para la gran diversidad de CoV. En primer lugar, sus genomas son muy plásticos porque la diversidad baja de sus ácidos ribonucleicos polimerasas dependientes de ácido ribonucleico conduce a tasas altas de mutación de uno por 1000 a 10 000 nucleótidos replicados. En segundo lugar, los CoV tienen tasas altas de recombinación de ácido ribonucleico homólogo debido a su mecanismo único de cambio aleatorio de plantilla durante la replicación de ácido ribonucleico. En tercer lugar, los CoV tienen una capacidad mayor para incorporar nuevos genes respecto a otros virus de ácido ribonucleico, debido a sus genomas relativamente grandes (aproximadamente de 26 a 32 kilobases). Estos tres factores permiten generar diversas cepas y genotipos dentro de una sola especie de CoV. Además, las nuevas variantes o especies pueden ocasionar brotes zoonóticos.³⁴

1.4. Organización genómica del SARs-CoV-2

En lo referente al SARS-CoV-2, el Grupo de Estudio *Coronaviridae* del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, concluyen que el SARS-CoV-2 pertenece a un grupo

de especies de CoV similares llamado “Virus relacionados con el síndrome respiratorio agudo severo”. Por lo tanto, este virus en particular ha sido reconocido como "nuevo" en su carácter filogenético y es muy distinto a una simple cepa y aislamiento de cualquier virus previamente conocido.^{35,36}

El SARS-CoV-2 pertenece al reino *Riboviria*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus* y a la especie de CoV relacionado con el SARS.

Tiene un ARN genómico monocatenario de sentido positivo (ssARN) con una longitud de aproximadamente 30 Kb; además, presenta una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3' y un capuchón metilado en el extremo 5', teniendo una similitud estructuralmente al ARN mensajero (ARNm) de células eucariotas.

Este ARN consta de 15 marcos abiertos de lectura (ORFs) que son secuencias de ARN comprendida entre un codón de inicio de la traducción y un codón de terminación. En SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, los dos tercios próximos al extremo 5'- terminal de su genoma, se encuentran los ORF1a y ORF1b, que codifican las poliproteínas 1a (PP1a) y 1ab (PP1ab), respectivamente. El clivaje de estas poliproteínas origina a las proteínas no estructurales (Nsp1-16), que conforman el complejo viral replicasa-transcriptasa. Por otro lado, en el tercio próximo al extremo 3', se encuentran los ORFs S, E, M y N, que codifican a las proteínas spike (S), envoltura (E), nucleocápside (N) y membrana (M), respectivamente, y los ORFs 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b y 10 que codifican a las proteínas accesorias (Figura 1.5).³⁷

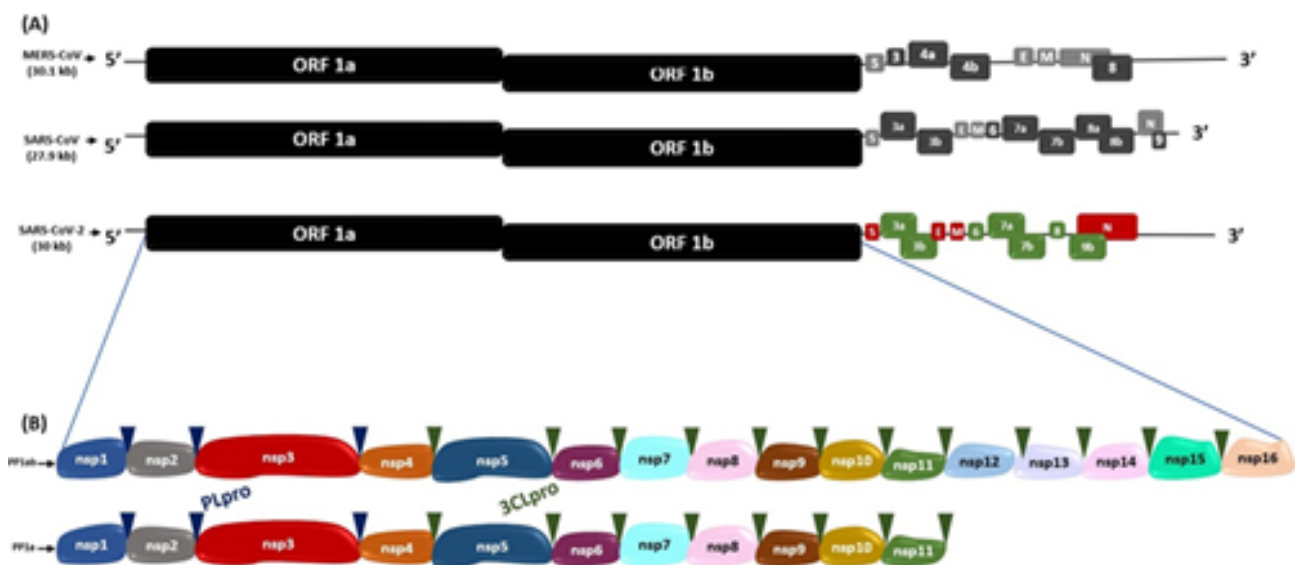


Figura 1.5. Secuencias genómicas de SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV. (A) Comparación de secuencia genómica de SARS-CoV-2 con MERS-CoV y SARS-CoV. (B) Poliproteína 1ab (PP1ab) y poliproteína 1a (PP1a) codificadas por ORF 1a y ORF 1b, con sus respectivas proteínas no estructurales (Nsp). Los triángulos azul y verde indican los sitios de escisión de la proteasa PLpro y 3CLpro, respectivamente.

1.5 Proteínas del SARS-CoV-2

El conocimiento de las proteínas y sus funciones en el SARS-CoV-2 se ha obtenido principalmente de diversas investigaciones sobre el SARS-CoV y otros β coronavirus relacionados, como el MERS-CoV, pero en menor proporción, debido a las similitudes del genoma del SARS-CoV-2 con el de este grupo de virus. En la tabla 1.2 se muestran los porcentajes de identidad de las proteínas del SARS-CoV-2 con sus homólogas del SARS-CoV.³⁷

| PROTEINA | % IDENTIDAD CON SARS-CoV |
|---------------|--------------------------|
| Nsp 1 | 86% |
| Nsp 2 | <70% |
| Nsp 3 | 76% |
| Nsp 4 | 80% |
| Nsp 5 | 97% |
| Nsp 6 | 88% |
| Nsp 7 | 67% |
| Nsp 8 | 85% |
| Nsp 9 | 97% |
| Nsp 10 | 99% |
| Nsp 12 | 97% |
| Nsp 13 | 100% |
| Nsp 14 | 95% |
| Nsp 15 | 88% |
| Nsp 16 | 94% |
| Spike | 74% |
| Envoltura | 89% |
| Membrana | 90.50% |
| Nucleocapside | 90.52% |

Tabla 1.2. Porcentajes de identidad de las proteínas del SARS-CoV-2 con sus homólogas del SARS-CoV.

El SARS-CoV-2 cuenta con 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias, las cuales se describirán a continuación.

1.5.1 Proteínas no estructurales

Las 16 proteínas no estructurales provienen del clivaje proteolítico de las poliproteínas PP1a y PP1ab expresada por ORF1a y ORF1ab16, respectivamente. Estas cumplen un rol fundamental en la replicación del virus dentro de las células huésped y algunas de ellas son el objetivo de diversos fármacos en desarrollo.^{37,38}

Nsp1

En su estructura posee 6 láminas beta que conforman un barril con una hélice alfa cubriendo una parte terminal del barril y otra a lo largo de este.

Esta proteína interactúa con la subunidad ribosomal 40S de la célula huésped por medio de los residuos de Lys164 e His165, a través de esta subunidad conseguirá el acceso al ARNm del huésped. El Nsp1 no permite la unión de la subunidad ribosomal 40S con la subunidad 60S, inhibiendo así la traducción del ARNm. Después, recluta a una endonucleasa que induce a un clivaje endonucleótico en el extremo 5'-UTR del ARNm; esto conlleva a una degradación por la exoribonucleasa Xrn1 del extremo 5' truncado.

Nsp2

Presenta una estructura estabilizada por Gln321, debido a la longitud de su cadena lateral, polaridad y potencial para formar enlaces de hidrógeno. Esta se une a las proteínas PHB 1 y PHB2 (prohibitin1 y 2) de la célula huésped, que participan en el progreso del ciclo celular, migración celular, diferenciación celular, apoptosis y biogénesis mitocondrial. Sin embargo, el mecanismo de unión de Nsp2 a las proteínas PHB1 y PHB2 aún no está estudiado.

Nsp3

Esta es la proteína más grande del SARS-CoV-2 y a partir del extremo N-terminal, presenta de forma secuencial un dominio similar a la ubiquitina que se une al ARN

monocatenario, a un módulo de unión a ribosa ADP, a un dominio de unión de poli (A) trenzado, a una proteasa viral de tipo papaína, a un dominio de unión a ácido nucleico y a un receptor C acoplado a proteína G29.

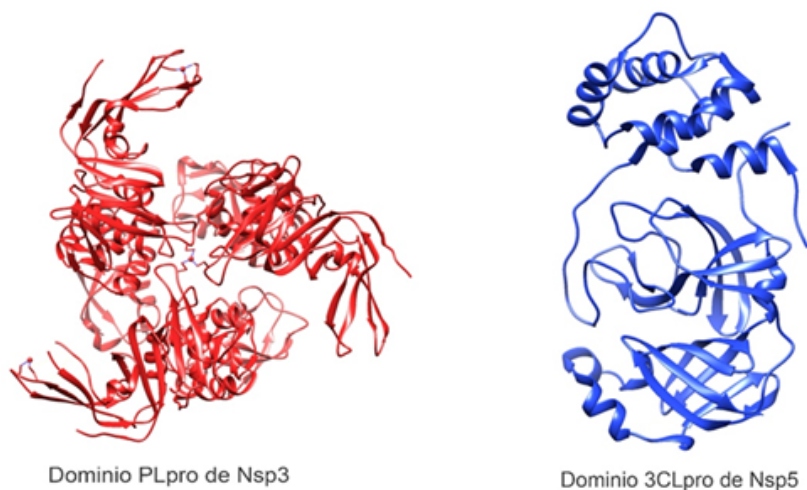


Figura 1.6. Estructura tridimensional de proteasas del SARS-CoV-2. Dominio PLpro (papain-like protease) de Nsp3(PDB: 6W9C) y Nsp5 (PDB: 6Y2E) con su dominio 3CLpro (3-chymotrypsin-like protease).

Esta proteína junto con Nsp4 y Nsp6, regula el sitio de replicación reclutando la proteína replicasa a la membrana del huésped. Los dominios transmembrana de múltiples capas de la proteína Nsp3 sirven como un andamio para el ensamblaje del complejo replicasa-transcriptasa asociado a la membrana. El dominio proteasa similar a la papaína (PLpro) del Nsp3 (figura 1.6) es responsable de la liberación de Nsp1, Nsp2 y Nsp3 de la región N-terminal de las poliproteínas 1a y 1ab. Además, este dominio se puede unir a las proteínas RIG-I, NEMO, TRAF6 para que no activen los factores de transcripción IRF3 y NFkB, quienes coordinan la expresión de los interferones tipo I.^{37,39} Debido a ello, se bloquea la producción de citocinas importantes involucradas en la activación de la respuesta inmune innata del huésped contra la infección viral.

Nsp4

Esta proteína transmembrana presenta múltiples sustituciones cerca de su región N-terminal y tiene un C-terminal bastante conservado; estas regiones son citosólicas. Además, posee un dominio muy conservado similar a las defensinas humanas involucradas en la inmunidad innata que está constituido por residuos de aminoácidos que se extienden desde las posiciones 217 a 237.

La coexpresión de Nsp4 con el tercio C-terminal de Nsp3 se produce en las posiciones 112-164 en su bucle luminal, permitiendo así la redistribución del retículo endoplasmático a la región perinuclear para la inducción de la formación de vesículas de doble membrana, pero cuando se expresa individualmente la Nsp4 se localiza en el retículo endoplasmático. Además, al expresarse junto con la Nsp6 permiten una replicación óptima dentro de las células huésped. Por otro lado, se ha observado que en los residuos de aminoácidos His120 y Phe121 en SARS-CoV, Nsp4 juega papeles cruciales en la remodelación de la membrana a través de su interacción con Nsp3.

Nsp5

La proteasa principal de SARS-CoV-2 (Mpro, NSP5, 3CLpro) es una cisteína proteasa homodimérica de 67,6 kDa altamente conservada, que difiere solo en 12 aminoácidos con la correspondiente proteasa M pro del SARS-CoV.

Está conformada por los dominios I (residuos 8-101), II (residuos 102-184) y III (residuos 201-303), con un bucle largo (residuos 185-200) que conecta los dominios II y III (figura 1.6). El residuo Glu166 es un aminoácido clave implicado en la dimerización de Mpro y en la creación de bolsillo de unión al sustrato. Además, los residuos Cys141 e His41 forman una díada catalítica en el sitio activo de la proteína, esencial para su función.

Esta proteasa se escinde de las poliproteínas para producir enzimas maduras, y luego escinde más proteínas no estructurales downstream en 11 sitios para liberar Nsp4 - Nsp16. Además, actúa como mediador en la maduración de Nsps, que es esencial en el ciclo de vida del virus.

Nsp6

Proteína transmembrana que consta de 290 aminoácidos y se localiza en el retículo endoplasmático. La parte de su estructura que se encuentra en la región de la membrana externa posee múltiples residuos de fenilalanina, lo cual favorece la afinidad de esta proteína con la membrana del retículo y haría su unión más estable.

El Nsp6 forma complejos con Nsp3 y Nsp4; además, está implicada en la formación de vesículas de doble membrana derivadas de retículo endoplásmico durante la replicación del coronavirus. Se hipotetiza que la formación de estas vesículas de doble membrana están inducidas como omegasomas por la inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) por Nsp6 o bien por la activación de la autofagia a través de inducción de vías alternas, las cuales continúan hasta la formación del autofagosoma donde, en condiciones normales, pasaría a formar un autolisosoma para degradar su contenido, en

este caso viral, por la infección de SARS-CoV-2. Sin embargo, este proceso no se daría gracias a la Nsp6, ya que formaría autofagosomas más pequeños (menos de 0.5 μ m) de lo normal (aprox. 1 μ m). Se sugiere que el tamaño reducido de estos autofagosomas limita su capacidad de fusionarse con los lisosomas, esto beneficiaría la replicación viral al prevenir la maduración de las vesículas endosómicas y autofágicas y, por consecuencia, su capacidad de degradar los elementos virales, proporcionándoles una nueva maquinaria para su replicación en condiciones seguras.

Nsp7 y Nsp8

Tanto la estructura de Nsp7 como de Nsp8 es predominantemente alfa helicoidal (Figura 1.7). Ambas forman un super complejo hexadecamérico que adopta una estructura cilíndrica hueca y puede participar en la replicación viral actuando como primasa, cuyas propiedades electrostáticas positivas implican que confiere procesividad a la ARN polimerasa dependiente de ARN.

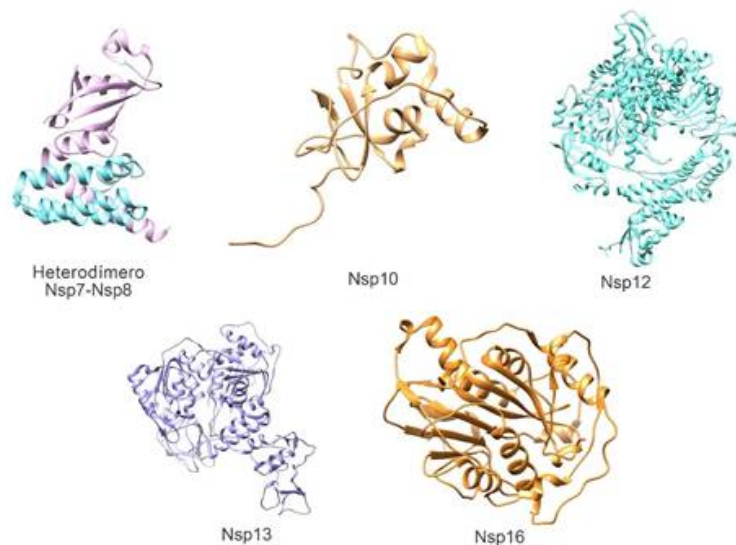


Figura 1.7. Estructura tridimensional de proteínas del complejo replicasa-transcriptasa del SARS-CoV-2. Heterodímero Nsp7-Nsp8 (Nsp7 de color turquesa, Nsp8 de color magenta) (PDB: 7JLT), Nsp10 (PDB:6W75), Nsp12 (PDB: 7BW4), Nsp13 (PDB: 6ZSL) y Nsp16 (PDB: 6W75).

Nsp9

Presenta un núcleo conformado por un pequeño barril β cerrado de siete hebras, desde el cual se proyecta una serie de bucles extendidos hacia afuera. Los bucles alargados

unen las cadenas β individuales del barril, junto con una cadena β N-terminal en proyección y la hélice $\alpha 1$ C-terminal; estos dos últimos elementos constituyen los componentes principales en la disposición dimérica de la proteína. Existen dos formas para la dimerización de la Nsp9, una es la interacción que se da entre las hélices α paralelas de cada monómero que contienen el motivo de interacción proteína-proteína Gli-X-X-X-Gli; y la otra forma es mediante una interfaz de lámina beta estabilizada por interacciones de átomos de la cadena principal dentro de las regiones de lámina de cada monómero.

El Nsp9 tiene capacidad de unión a ARN y ADN, por lo que media la replicación viral, la virulencia general y la reproducción viral del ARN genómico; siendo, probablemente, un miembro del complejo de replicación.

Nsp10

La estructura de esta pequeña proteína de 139 aminoácidos (Figura 1.7) está conformada por un par de láminas beta antiparalelas en el centro, rodeadas en un lado por un bucle grande que las cruza y por 5 hélices alfa cuyos bucles forman dos dominios de dedos de zinc, el primer sitio de unión a zinc está coordinado por los residuos Cys74, Cys77, His83 y Cys90 y el segundo sitio de enlace a zinc está coordinado por Cys117, Cys120, Cys128 y Cys130(16, 42). La función de estos sitios en otros coronavirus está involucrada con la unión no específica al ARN.

El dominio C-terminal de Nsp10 forma múltiples interacciones con el dominio ExoN de Nsp14, lo que afecta fuertemente su actividad nucleolítica, la cual mejora hasta 35 veces. Por otra parte, esta proteína también actúa como cofactor de Nsp16, aumentando la actividad de su dominio 2'-O-MTasa.

Nsp12

En su estructura encontramos un dominio β hairpin conformado por una horquilla β N-terminal en los residuos 31-50, un dominio NiRAN (nidovirus RdRp-associated nucleotidyl-transferase) en los residuos 115-250 con siete hélices y 3 láminas β , un dominio interface en los residuos 251-365 compuesto por tres hélices y cinco láminas β que conecta el dominio NiRAN y el dominio RdRp, el cual tiene una configuración ahuecada, con subdominios fingers en los residuos 397-581 y 621-679, un subdominio thumb en los residuos 819-920, y un subdominio palm, los cuales forman un círculo cerrado (Figura 1.7).

El dominio RdRp tiene actividad ARN polimerasa dependiente de ARN, pero por sí solo presenta baja actividad; por ello requiere factores accesorios, que son las proteínas Nsp7 y Nsp8 con los que conforma un complejo, el cual presenta motivos con residuos

conservados de unión a Zn^{2+} en Cys487 His642, Cys645, Cys646 y en His295, Cys301, Cys306, Cys310. Esto incrementa la unión de RdRp al molde-primer de ARN.

Nsp13

En su estructura presenta cinco dominios: dominio en cintas - ZBD, dominio tallo, dominio 1b, dominio 1a, dominio 2a y un sitio activo NTPasa que está compuesto por Lys288, Ser289, Asp374, Glu375, Gln404 y Arg567; estos son vitales para el desenrollado de una molécula de ARN dúplex(Figura 1.7).

A concentraciones elevadas de ATP, la actividad helicasa de la proteína presenta una mayor afinidad por el ARN dúplex, que se desarrolla en tres pasos: Primero, el Nsp13 se une a la cola 5'-ss en presencia de ATP sin hidrólisis de ATP; luego, al agregar iones de magnesio desencadena la hidrólisis de ATP y finalmente, el Nsp13 permite separar el ARN dúplex y se transloca a lo largo del ARN desenrollado en dirección 5' a 3'.

Nsp14

Esta proteína posee un dominio N-terminal (ExoN) que incluye tres motivos I(DE), II(E), III(D)) y un dominio carboxiterminal que contiene (N7 guanina)-metiltransferasa (N7-MTasa). El dominio ExoN presenta un pliegue alfa/beta, compuesta por una lámina beta central formada por cinco filamentos beta flanqueados por hélices alfa, a excepción de la cadena beta 3, y sus residuos catalíticos incluyen Asp90, Glu92 Glu191, Asp272. Por otra parte, el dominio N7-MTasa está formado por una lámina beta constituido por cinco cadenas beta y un motivo canónico de unión a S-adenosilmetionina (SAM). Una región de bisagra separa el dominio ExoN del dominio N7-MTasa, esta es flexible y consta de un bucle y tres hebras, lo que permite movimientos laterales y rotacionales de los dos dominios para coordinar las actividades enzimáticas.

El Nsp14 funciona como una metiltransferasa dependiente de S-adenosil metionina (SAM) (guanina-N7) (N7-MTasa). Después de la hidrólisis del ARN naciente por el Nsp13, se forma ARN-pp. Una guanililtransferasa (GTasa) desconocida hidroliza GTP, transfiere el producto GMP a ARN-pp y crea ARN-Gppp. Luego, SAM metila la guanina 5' del ARN-Gppp en la posición N7, formando la tapa 5'(m7GppN-ARN).

Nsp15

Esta proteína es una endoribonucleasa específica de uridilato de ARN nidovírico (NendoU) con unidades monoméricas compuestas por 345 aminoácidos que se pliegan en tres dominios. El dominio N-terminal se compone de una hoja- β antiparalela envuelta

alrededor de dos α -hélices ($\alpha 1$ y $\alpha 2$) y el dominio medio subsiguiente está formado por diez filamentos β organizados en tres pines, una hoja- β mixta, y tres hélices cortas. El dominio catalítico NendoU del terminal C contiene dos láminas β antiparalelas con bordes que alojan un sitio catalítico.

El sitio activo está ubicado en un surco poco profundo entre las dos hojas β , lleva seis residuos clave: His235, His250, Lys290, Thr341, Tyr343 y Ser294, de los cuales, los residuos His235, His250 y Lys290 constituyen la tríada catalítica, mientras que Ser294 y Tyr343 se encargan de la especificidad de NendoU.

Nsp16

En su estructura contiene una tétrada catalítica altamente conservada (Lys-Asp-Lys-Glu), distintiva de las ARN 2'-O-MTasas, dentro de un núcleo compuesto por un pliegue de lámina β tipo Rossmann decorado por once hélices α , siete cadenas β y bucles. Además, forma el pliegue del SARS-CoV-2, conformado por una lámina β la cual está encajonada por bucles y hélices α (Figura 1.7).^{37,39}

1.5.2 Proteínas estructurales

Los viriones de CoV contienen cuatro proteínas estructurales, las cuales también están presentes en otros CoV. Estas son las proteínas Spike o Espiga (S), Envoltura (E), Membrana (M) y Nucleocápside (N). Todas están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral (Tabla 1.3).³⁷

| | FUNCIÓN PRINCIPAL | TAMAÑO (KDa) | OBSERVACIONES |
|--------------|---|--------------|---|
| Estigmas (S) | Determinante para la infección viral por el reconocimiento de los receptores y para la entrada del virus al citoplasma de la célula hospedera | 150 | Localizada en la membrana es una proteína distintiva del virus. El dominio S1 (~700 aminoácidos) es necesario para el receptor contiene dos subdominis : N-terminal (NTD) y C-terminal (CTD) . El dominio S2 (~600 aminoácidos) alberga la maquinaria de fusión con la célula hospedera |

| | | | |
|----------------|--|---------|--|
| Membrana (M) | Proteína estructural necesaria para el ensamblaje del virus , está relacionada con la forma y el tamaño del virus | 25 a 30 | Es la proteína mas abundante de la envoltura viral y contiene tres dominios tras membrana |
| Envoltura (V) | Facilita el ensamblaje y la liberación del virus | 8 a 12 | Es la proteína menos abundante de la envoltura viral es una proteína tras membrana |
| Proteína N (N) | Proteína involucrada en la replicación , transcripción y empaque del genoma viral , obstaculiza el ciclo reproductivo de la célula hospedera | 50 | Es la proteína mas abundante en el coronavirus y la única presente en la nucleocápside se expresa copiosamente durante la infección contiene dos dominios (NTD) y otro CTD |

Tabla 1.3. Estructuras básicas de coronavirus, proteínas estructurales.

1.5.3 Proteína Spike(S)

Esta proteína tiene un peso molecular de 180 kDa¹⁶. Su estructura contiene las subunidades funcionales S1 y S2, ubicadas en su ectodominio.

La subunidad S1 presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD) que contiene un núcleo y un motivo de unión al receptor (RBM). Esta subunidad media la unión al receptor ECA 2, donde los residuos de aminoácidos como Lys317 y Phe486 del dominio RBD podrían ser claves para esta interacción.

Por otro lado, la subunidad S2 posee en su estructura un dominio péptido de fusión (FP), dominios de repetición heptad-1 y -2 (HR1, HR2) y un dominio transmembrana (TM), que le permiten la fusión de las membranas viral y celular.

La proteína S requiere un clivaje por proteasa para la activación de su potencial de fusión. Se han propuesto dos pasos secuenciales para el modelo de clivaje; un clivaje inicial entre S1 y S2, y la posterior activación de clivaje en el sitio S2'.

Además, presenta una gran superficie mutada, con cuatro insertos nuevos en la proteína; de los cuales, tres se ubican en el primer dominio NTD, mientras que el cuarto se ubica inmediatamente antes del sitio de escisión S2 y dentro de la interfaz de interacción de homo-trimerización. Asimismo, el dominio RBD no está afectado por estos insertos, pero es la región más mutada con potenciales alteraciones en su función de unión a ECA2.

1.5.4 Proteína de Envoltura(E)

Presenta gran identidad con las secuencias de otros coronavirus; sin embargo, existen características distintivas como la sustitución de residuos de glutamato, glutamina o aspartato por arginina en la posición y el reemplazo de la diada Ser-Phe por Thr-Val en las posiciones.

Esta proteína es la más pequeña de las cuatro proteínas estructurales, con 76 aminoácidos de longitud^{55,56}. Su estructura posee un extremo amino hidrófilo corto cargado negativamente que consta de 7 a 12 aminoácidos, seguido de un dominio transmembrana hidrófobo (TMD) grande de 25 aminoácidos, y termina con un extremo carboxilo hidrófilo largo de carga variable. La región hidrófoba de la TMD contiene una hélice α anfipática que se oligomeriza para formar un poro conductor de iones en las membranas; una parte del TMD consta de dos aminoácidos neutros no polares, Val y Leu, que confieren una fuerte hidrofobicidad a la proteína. El extremo C-terminal también exhibe cierta hidrofobicidad, pero menos que el TMD debido a la presencia de un grupo de aminoácidos básicos cargados positivamente, además contiene un residuo de prolina conservado centrado en un motivo β -coil- β , que probablemente funciona como una señal de dirección hacia el complejo de Golgi. (Figura 1.8).

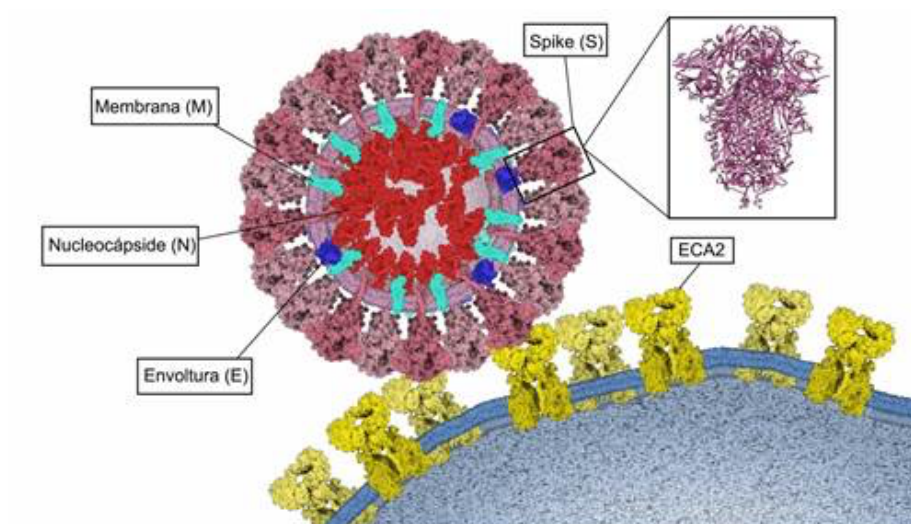


Figura 1.8. Unión del SARS-CoV-2 a ECA2. Proteínas estructurales Spike (S) de color rosado, Membrana (M) de color turquesa, Envoltura (E) de color azul y Nucleocápside (N) de color rojo. Estructura tridimensional de la proteína Spike (PDB: 6VXX) y su unión a ECA2 (color amarillo) en la membrana de la célula huésped.

1.5.5 Proteína de Membrana(M)

Esta glicoproteína integral de membrana es la mayoritaria y proporciona la morfología al virión^{57,58}. Posee una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio N-terminal de longitud corta, integrada en la membrana del virus por medio de tres dominios transmembrana etiquetados como tm1, tm2 y tm3⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Su extremo terminal amino corto glicosilado constituye un ectodominio fuera de la membrana, mientras su endodominio C-terminal se sitúa en el lado citoplasmático de la membrana del virión^{57,58}. El ectodominio puede ser glicosilado, afectando el tropismo de los órganos a infectar y la capacidad inductora de interferón (IFN) de algunos coronavirus^{58,59}. Además, presenta la inserción de un residuo de serina en la posición 4 como característica única en el SARS-CoV-223.

Durante el ensamblaje, proporciona un andamio para las partículas virales, estabiliza a la proteína N (complejo proteína N - ARN) y al núcleo interno de los viriones; además es necesaria para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) y su incorporación a nuevos viriones. La coexpresión de M y E forman la envoltura

viral, su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas similares a virus (VLP).

1.5.6 Proteína Nucleocápside(N)

Su estructura está conformada por dos dominios bien plegados, conocidos como dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD)²⁴, ambos dominios son ricos en cadenas β , pero CTD tiene además algunas hélices cortas.

Se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad⁶⁰. Además, se ha encontrado que antagoniza al ARNi antiviral e inhibe la actividad del complejo ciclina-CDK (cyclin-cyclin-dependent kinase); esta inactivación resulta en la hidrofosforilación de la proteína retinoblastoma y a su vez inhibe la progresión de la fase S en el ciclo celular.

1.5.7 Proteínas accesorias

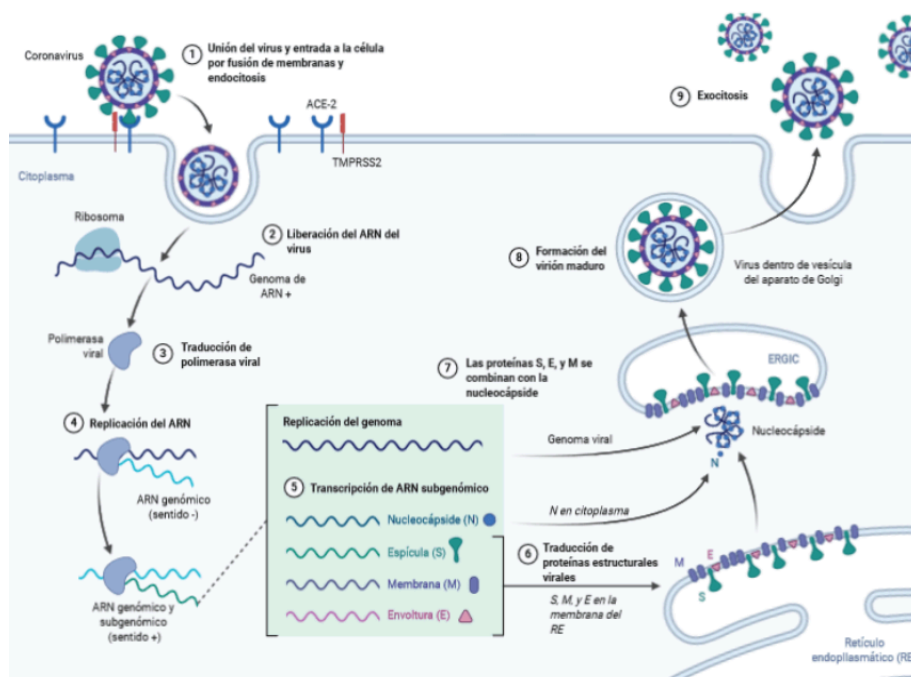
Las proteínas accesorias del SARS-CoV-2 son expresadas por los genes ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9a, ORF9b y ORF10. Varias de estas proteínas tienen funciones aún desconocidas, se sospecha que no intervienen en la replicación viral pero pueden tener roles importantes en la patogénesis viral.³⁷

1.6 Ciclo viral del SARS CoV-2

Sin reproducción no hay ni personas ni células y, por supuesto, tampoco virus. Desafortunadamente para nosotros, los virus han desarrollado una gran variedad de formas de reproducirse en nuestras células. Gracias a su ciclo replicativo, un virus es capaz de multiplicarse y generar nuevos viriones para infectar más células. Existen 2 tipos principales de ciclos replicativos, los ciclos líticos y los ciclos lisogénicos.^{37,40}

Se considera que un virus tiene un ciclo replicativo lítico cuando, una vez que ha penetrado en la célula, procede inmediatamente a la transcripción de su material genético. La infección de los virus de ciclo lítico es rápida y no permanece latente en el organismo infectado. Por el contrario, los virus con ciclo replicativo lisogénico son capaces de insertarse finalmente en el ADN de la célula hospedadora. Esto los hace más difíciles de detectar y les permite reproducirse durante un tiempo utilizando el propio ciclo vital de la célula infectada. En resumen, los virus con ciclos líticos atacan directamente a la célula, mientras que los virus con ciclos lisogénicos se camuflan en la célula durante un tiempo, aprovechando su maquinaria enzimática antes de atacar.^{37,40}

Aunque cada tipo de virus es diferente tanto en estructura como en composición, los ciclos de vida o replicativos del SARS-CoV-2, se desarrollan en las siguientes fases: 1. entrada del virus, 2. translación de la maquinaria de realización viral, 3. replicación, 4.



traducción de las proteínas de la estructura viral, 5.ensamblaje del virión y, 6. liberación del virus.

1. Entrada de virus

El primer paso de la infección por CoV es la entrada del virus en las células. El SARS-CoV-2 puede secuestrar la célula de dos formas, ya sea a través de endosomas o mediante la fusión de la membrana plasmática (en ambos sentidos) (figura 1.9).

Las proteínas de pico (S1, S2) del SARS-CoV-2 median la unión a la membrana de una célula huésped y activan la ECA2 como receptor de entrada. Inhibidores como Griffithsin (Inhibidor III) se unen a la glicoproteína de pico, evitando así la entrada viral. La vimentina de la superficie celular (VIM) actúa como un correceptor crítico y es esencial para la unión exitosa de ECA2. La unión de heparán sulfato (HS) al dominio de unión del receptor (RBD) también mejora la unión a ACE2. La adhesión viral puede ser inhibida por hiparián exógena. La heparina compite con el HS por la unión de la proteína S del SARS-CoV-2.

Cuando los viriones se incorporan a los endosomas, la catepsina L activa la proteína de pico. La cisteína proteasa dependiente del pH puede bloquearse con agentes lisosomotrópicos, como bafilomicina A1 o cloruro de amonio (inhibidores de clases IV, V). Alternativamente, la proteína espiga se puede escindir entre los dominios S1 y S2 por la serina proteasa celular TMPRSS2 en estrecha proximidad al receptor ACE2, que inicia la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática (Inhibidor II: Camostat). 1 La entrada de la fusión de la membrana plasmática tiene menos probabilidades de desencadenar la inmunidad antiviral de la célula huésped y, por lo tanto, es más eficiente para la replicación viral.⁴¹

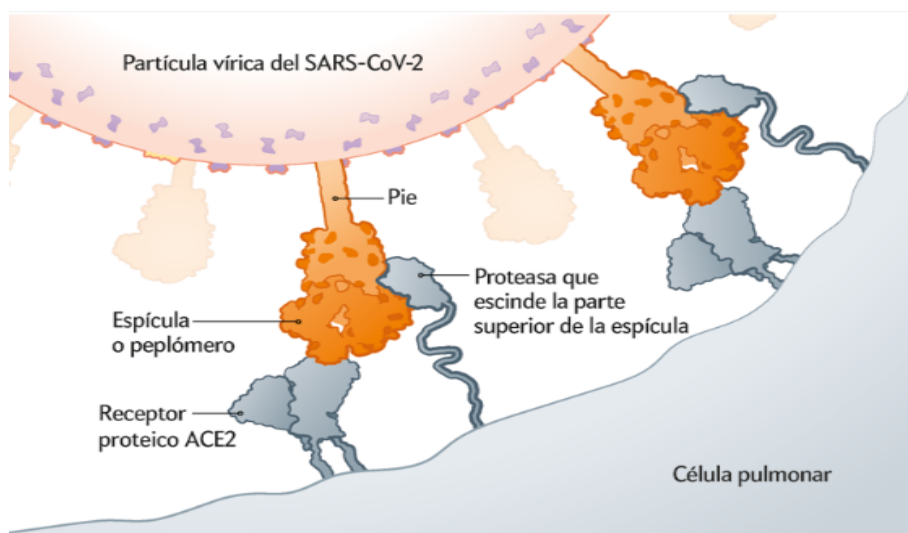


Figura (1.9). Fijación a una célula pulmonar. En cuanto una espícula del virus se engancha a un receptor ACE2, una enzima con actividad proteasa rebana la cabeza del peplómero. Se libera así la maquinaria de fusión, que es la parte del pie que permanecía comprimida como un muelle. La ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) interviene de ordinario en el control de la tensión arterial.

2. Traducción de maquinaria de replicación viral y 3. Replicación

Una vez que el ARN viral se libera en la célula huésped, se traducen las poliproteínas. El ARN genómico del CoV codifica proteínas no estructurales (NSP) que tienen un papel crítico en la síntesis del ARN viral y proteínas estructurales que son importantes para el ensamblaje del virión. Primero, se traducen las poliproteínas pp1a y pp1ab que son escindidas por la proteasa similar a la papaína (PL_{pro}, Nsp3) y la proteasa similar a 3C (3CL_{pro}, Nsp5) (inhibidor VIII) para formar NSP funcionales como la helicasa o la ARN replicasa transcriptasa. complejo (RdRp) .5 RdRp especialmente puede ser inhibido por virostatica como Favipiravir o Penciclovir (Inhibidor VI); la replicación del ARN viral en general por inhibidores de la vía de señalización de quinasas como Saracatinib (Inhibidor VII). El nivel de expresión de la proteína N puede reducirse con resveratrol (inhibidor X) (figura 1.10 y 1.11).⁴¹

Una de las primeras proteínas traducidas es el factor de cierre del huésped Nsp1. Esta proteína viral interfiere con la traducción y provoca una degradación acelerada del ARNm del huésped, suprimiendo así la respuesta inmune innata del huésped.⁴¹

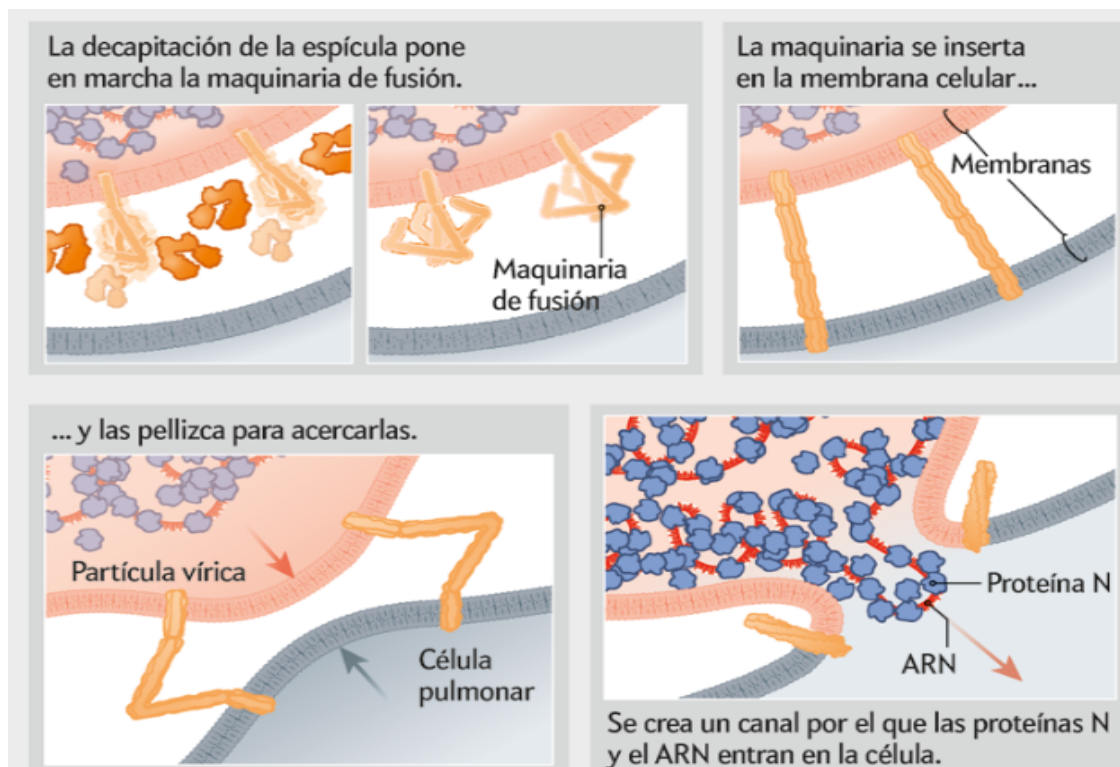


Figura 1.10 Entrada furtiva. El virus se fusiona con la membrana de la célula pulmonar, y el ARN vírico –la molécula que contiene las instrucciones genéticas (genoma) – accede al interior celular.

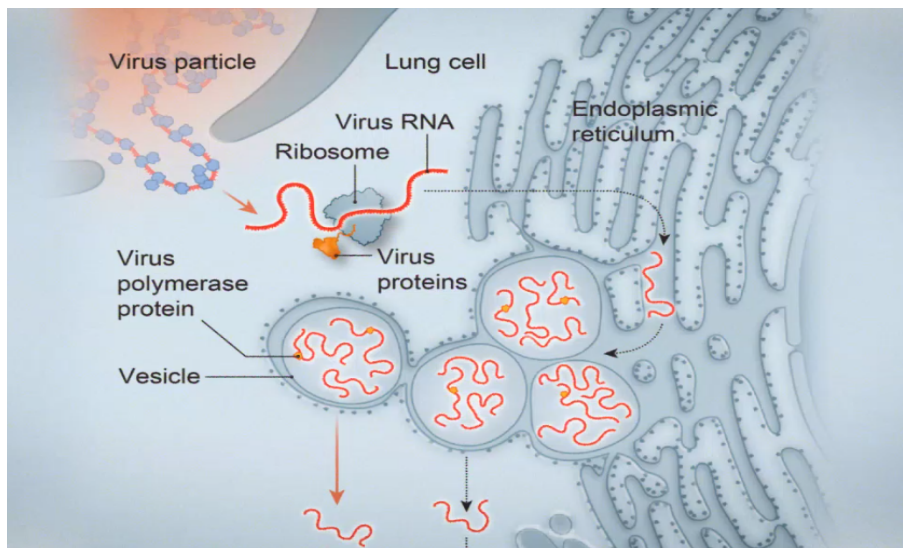


Figura 1.11 Replicación. Una vez dentro, el virus presenta una docena de genes a los ribosomas celulares para que los traduzcan en proteínas. Algunas de ellas estiran el retículo endoplásmico para crear vesículas protectoras (sacos). El virus dispone de su propia copiadora de ARN, una polimerasa, que duplica su genoma dentro de las vesículas. Algunas copias se destinan a la fabricación de otras proteínas víricas, como la espícula; otras se empaquetan en nuevos viriones que acabarán por liberarse desde la célula pulmonar.

4. Traducción de proteínas de estructura viral y 5. ensamblaje de viriones

RdRp (Nsp12) es responsable de la replicación del ARN de la proteína estructural. Las proteínas estructurales S, Envoltante (E), Membrana (M) son traducidas por ribosomas que se unen al retículo endoplásmico (RE). El RE forma vesículas de doble membrana (DMV) en las que el ARN viral se replica y protege del sistema inmunológico innato del huésped. Nsp3 crea poros a través de los cuales el ARN viral sale de los DMV para el ensamblaje del virión. Las proteínas de la nucleocápside (N) permanecen en el citoplasma y se ensamblan a partir del ARN genómico. Se fusionan con el precursor del virión que luego se transporta desde el RE a través del Aparato de Golgi hasta la superficie celular a través de pequeñas vesículas (figura 1.12).⁴¹

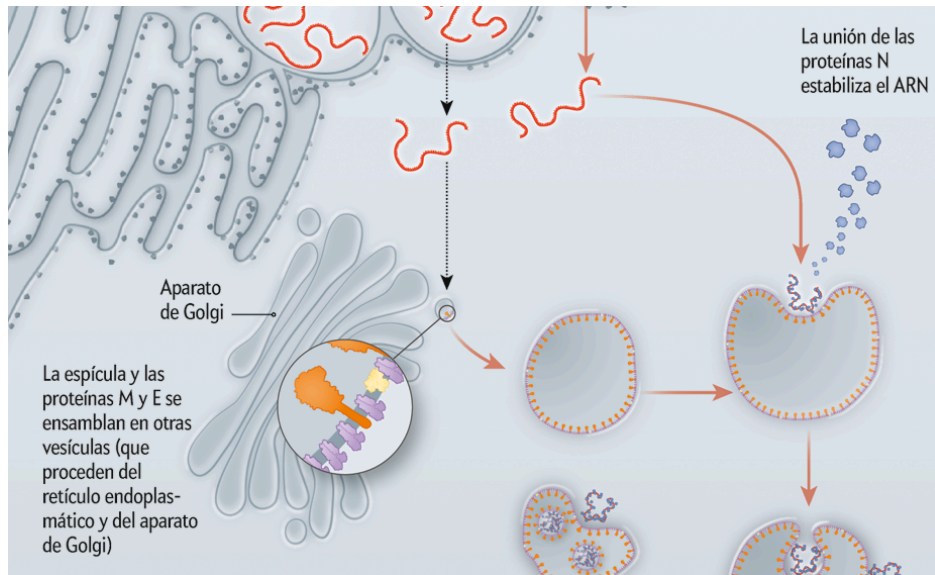


Figura 1.12 Traducción de proteínas de estructura viral.

6. Liberación de virus

Luego, los viriones se liberan de la célula infectada mediante exocitosis y buscan otra célula huésped. El oseltamivir inhibe la escisión de los ácidos siálicos por la neuroamidasa de los receptores celulares, evitando así la liberación de viriones recién formados de la superficie celular (inhibidor XI). Una característica que distingue al SARS-CoV-2 de otros CoV como p. Ej. El SARS-CoV-2 es un segundo sitio de escisión en la proteína S. Se cree que la escisión proteolítica de este sitio de escisión de la furina durante el ensamblaje del virión prepara ese virus para entrar en las células huésped. Ciertas mutaciones dentro de este sitio también son características de las variantes alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351) y delta (B.1.617.2) del SARS-CoV-2 (figura 1.13).⁴¹

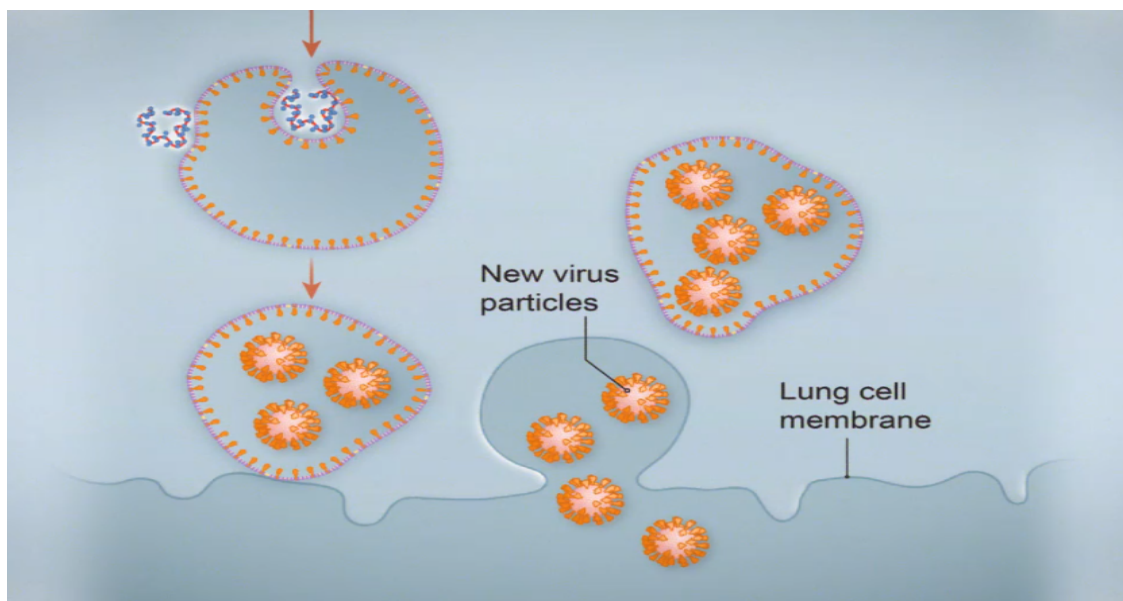


Figura 1.13 Liberación. Las vesículas portadoras de los virus recién formados se fusionan con la membrana celular y se abren un canal de salida para ellos. Una célula suele liberar cientos de copias y acabará muriendo bien de agotamiento, privada de recursos, bien por la acción del sistema inmunitario. Algunos virus infectarán a otras células y otros se exhalarán al aire.

1.7 Patogénesis

Según la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, puede ingresar a la sangre periférica desde los pulmones, causando viremia y finalmente atacando todos los órganos que expresan ECA2 (Figura 1.14).

ECA2, el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones específicamente en sus células alveolares tipo II (AT2, por sus siglas en inglés), hígado, intestinos, riñones y testículos²¹. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador).

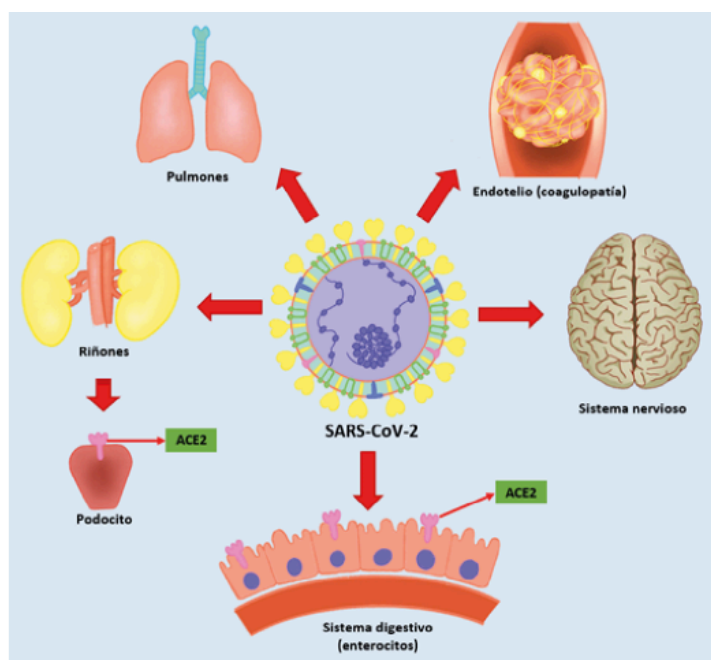


Figura 1.14 Infección primaria y evolución de COVID-19. En la figura se evidencian múltiples órganos que se pueden ser afectados por SARS-CoV-2, debido a la presencia de receptores de la

enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en distintos órganos, incluyendo pulmones, riñones, neuronas y enterocitos entre otros.

El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , entre otras.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10)^{23,24}. Se trata de un violento ataque del sistema inmune, causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y ocurre con MERS-CoV.

La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 reviste especial importancia, ya que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda. La lesión característica de este síndrome, el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19.

El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2. Posteriormente, regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer efectos protectores sobre los órganos corporales. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación sin oposición de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha postulado, pero no probado, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral.

Recientemente, un estudio realizado en 2020, Mao y col., reportaron manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, mareos, alteración del conocimiento, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, hiposmia, hipoxia y neuralgia, en 78 (36.4%) de 214 pacientes con COVID-19. Como la pandemia aún está en curso, una descripción detallada de las manifestaciones neurológicas por COVID-19 surgirá a medida que se publiquen más estudios. Los mecanismos patogénicos subyacentes a la invasión del sistema nervioso central aún se desconocen. La ruta hematogena parece ser la vía más probable para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, pero hay otras rutas hacia el

sistema nervioso central, como a través de la placa cribiforme del hueso etmoides cerca del bulbo olfatorio. Esta puerta de entrada debe tomarse en cuenta, sobre todo, en pacientes con COVID-19 que en fase temprana presenten pérdida del olfato y/o el gusto. No hay que perder de vista que varios de los signos y síntomas neurológicos, observados en casos de COVID-19, podrían ser una manifestación de hipoxia, acidosis respiratoria y/o metabólica, en una etapa avanzada de la enfermedad.

COVID-19 a lo largo de la pandemia se ha caracterizado por presentar complicaciones como la miocarditis, la enfermedad tromboembólica, la coagulación intravascular diseminada, la hipercitoquinemia y las complicaciones renales, además de la enfermedad respiratoria. Los mecanismos subyacentes de estas comorbilidades aún no se comprenden completamente. Sin embargo, es de hacer notar que los receptores ECA2 también son expresados ampliamente en las células endoteliales de múltiples lechos vasculares y de muchos órganos.

Varga y col., reportaron en abril de 2020, haber encontrado en una serie de pacientes con COVID-19, mediante estudio histopatológico, evidencia de daño en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como evidencia de infección viral directa en las mismas, inflamación endotelial difusa y apoptosis.

Estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la infección viral y/o de la respuesta inflamatoria del huésped. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la disfunción microcirculatoria sistémica y sus secuelas clínicas, al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con una isquemia orgánica subsecuente, edema tisular y un estado proclive a la hipercoagulación.⁴²

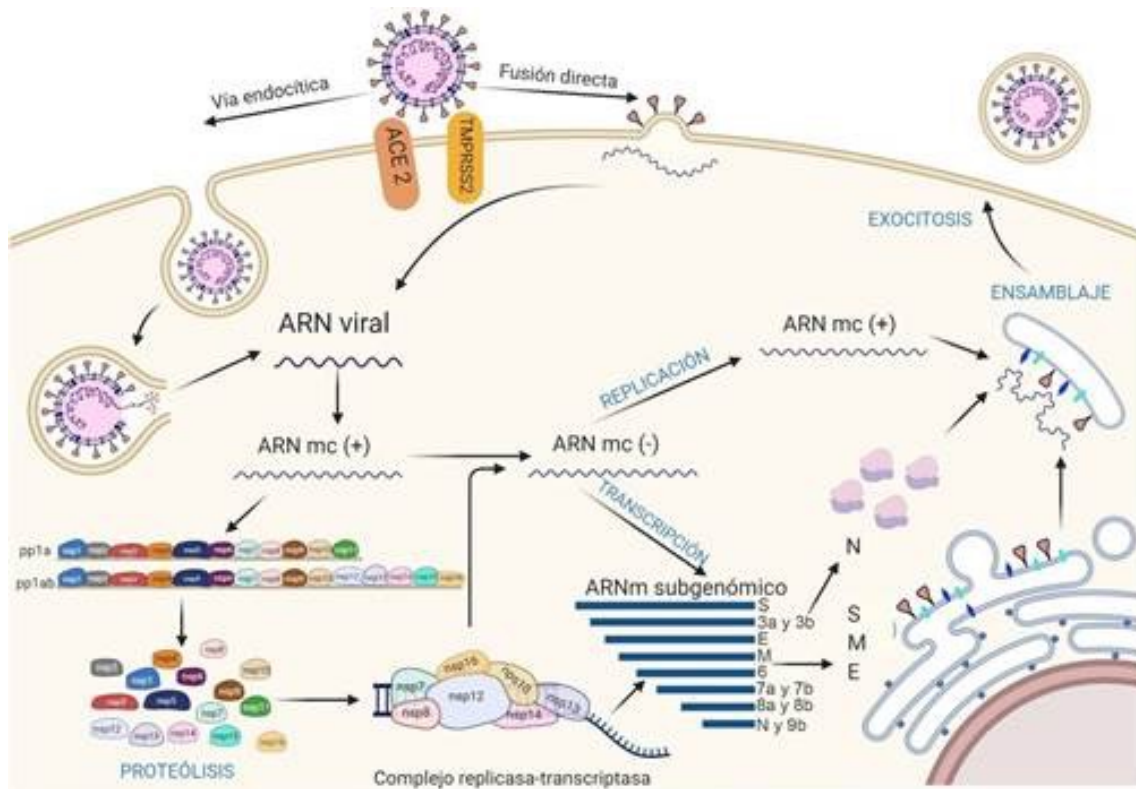


Figura 1.15 Mecanismo de interacción y patogénesis del SARS-CoV-2. Entrada del SARS-CoV-2 a través de 2 vías: endocitosis (a la izquierda) y fusión directa (a la derecha). El ARN genómico ingresa a la célula y el ARN monocatenario en sentido positivo (ARN mc +) se traduce en las poliproteínas pp1a y pp1ab a partir de las regiones ORF 1a y ORF 1ab. Posteriormente, un proceso de autoclave por 3CLpro y Mpro, dará lugar a las 16 proteínas no estructurales (Nsp), que formarán el complejo replicasa transcriptasa (RTC), que producirá ARN monocatenario de polaridad negativa a partir de la cadena positiva; que se asociará con la proteína de nucleocápside. Por otra parte, el complejo RTC, sintetizará ARN subgenómico (ARN sg) que codificarán las proteínas S, M y E, ensambladas en retículo endoplasmático antes de ser transportadas al compartimiento RE-Golgi, donde se asociará con el nuevo ARN genómico y la proteína N. Finalmente se exportará en forma de vesículas para la posterior liberación del nuevo virus.

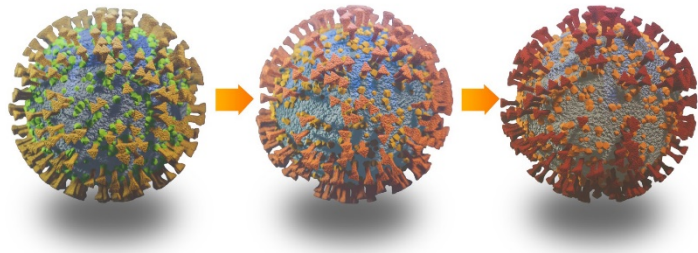
1.8 Variantes

Las variantes de SARS-CoV-2 que se presentan se modifican periódicamente para adaptarse a la evolución continua del virus.

Cualquier variante del SARS-CoV-2 que presente modificaciones en el genoma puede afectar a las características del virus y parece indicar que la variante puede generar riesgos en el futuro, a pesar de que no se disponga de pruebas claras de los cambios que pueda causar en el fenotipo o en las características epidemiológicas del virus y sea necesario mantener el seguimiento y continuar estudiándola hasta que no se disponga de más información.

La secuenciación permite detectar sustituciones en el genoma que pueden alterar las características de la infección vírica (modificación fenotípica), como la tasa de transmisión o la virulencia. A medida que se propagan, todos los virus experimentan cambios genéticos que, en su inmensa mayoría, no influyen sustancialmente en el comportamiento vírico. Sin embargo, en el SARS-CoV-2, ciertos cambios genéticos poco frecuentes pueden provocar modificaciones fenotípicas de importancia para la salud pública. Detectar esos cambios y demostrar su repercusión constituye un reto.

Debido a estos cambios en el CoV, se ha definido como una variante de interés y preocupante en relación con la cual se ha demostrado en evaluación comparativa, asociada a uno o más de los cambios que resulten significativos para la salud pública mundial.



Se conoce que todos los virus tienen la capacidad de cambiar con el tiempo, sobre todo los retrovirus, así como el SARS-CoV-2, los cuales pueden ser desde leves o nulos hasta un efecto en las propiedades, algunos de ellos en la propagación, la gravedad de enfermedad y la virulencia, entre otros. La OMS vigila y evalúa la evolución del virus SARS-CoV-2, considerando las variantes de interés y las variantes preocupantes, con el fin de priorizar seguimiento, detección de sustituciones de aminoácidos para informar a los países y población sobre las medidas que se deben adoptar y la eficacia se está reforzando al evaluar una función de riesgo para la salud pública mundial.

Lo importante de las variantes de SARS-CoV-2 son las estrategias y las medidas que recomienda actualmente la OMS, que siguen funcionando contra las variantes del virus detectadas desde el comienzo de la pandemia. El grupo de expertos de la OMS utiliza las letras del alfabeto griego para las variantes del virus SARS-CoV-2: Alfa, Beta, Gamma, etc.

Las variantes preocupantes (Tabla 1.4) se asocian a los siguientes cambios:

- a. Transmisibilidad perjudicial en la epidemiología de COVID-19
- b. Virulencia o cambios clínicos de la enfermedad
- c. Disminución en medidas o medios diagnóstico, las vacunas o el tratamiento.

Por ello es importante tomar las medidas para detección de ellas como son: Secuencia del genoma, notificación de casos asociados a infección por variante preocupante y si hay disposición de capacidad suficiente en coordinación con la comunidad internacional y realizar estudios.

Variantes de interés (Tabla 1.5)

Estas variantes presentan cambios en el genoma que afectan a características del virus como su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad que causa y su capacidad para escapar a la acción del sistema inmunitario, ser detectado por medios diagnósticos o ser atacado por medicamentos; según se ha comprobado, dan lugar a una transmisión significativa en medio extrahospitalario o causan varios conglomerados de COVID-19 en distintos países, con una prevalencia relativa creciente y ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo, o bien que presentan, aparentemente, otras características que indican que pueden entrañar un nuevo riesgo para la salud pública mundial.⁴³

| OMS | Linaje Pango | Clado/linaje GISAID | Clado Nextstrain |
|--------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| Alpha | B.1.1.7 | GRY | 291-v1 |
| Beta | B.1.1351 | GH/501Y.V2 | 20H(V2) |
| Gamma | P.1 | GR/501Y.U3 | 20J(V3) |
| Delta | B.1.1617.2 | 2 G/478K.V1 | 21A |

Tabla 1.4 Variantes preocupantes actuales

| OMS | Linaje Pango | Clado/linaje GISAID | Clado Nextstrain |
|---------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| Eta | B.1.525 | G/484.V3 | 21 d |
| Iota | B.1.526 | GH/253G.V1 | 21F |
| Kappa | B.1.617.1 | G/452R.V3 | 21B |
| Lambda | C.37 | GR/452Q.V1 | 21G |
| Mu | B.1.621 | GH | 21H |

Tabla 1.5 Variantes de interés actuales

Las medidas importantes adoptadas son: información de casos por variantes de interés, enviar la secuencia completa del genoma, realizar estudios para saber los efectos de

la variante de interés de la COVID-19, la gravedad de los síntomas, análisis de laboratorio para estudiar los efectos de la variante en cuestión.

En México se han detectado la mayoría de las variantes del virus. En el caso de la variante Mu, no existe evidencia que sea más transmisible ni más virulenta, ni que escape a la inmunidad que provocan las vacunas. La variante Delta plus del virus SARS-CoV-2 es una de las últimas y ha demostrado ser más contagiosa y más resistente a la inmunidad de las personas y de las vacunas.

Para ello las OMS toma medidas de evaluación comparativa y los riesgos para la salud pública, incidencia, prevalencia relativa de las variantes detectadas en las muestras secuenciadas, coordinación de estudios adicionales de laboratorio, evaluación de las características epidemiológicas mundiales y seguimiento de la propagación, para tomar medidas de control, diagnóstico, vacunación y tratamientos disponibles.

Con el aumento de la vigilancia de la secuenciación del genoma en todo el mundo, se espera que aumente el número de variantes identificadas recientemente.

La vigilancia de todas las variantes recientemente identificadas debe supervisarse de cerca para tomar las medidas necesarias lo antes posible.⁴³

1.9 Modo de transmisión

La transmisibilidad del virus se mide mediante un número básico de reproducción denotado por R_0 (se pronuncia “R naught” ‘no(a)t en español’). Su definición epidemiológica es el promedio del número de personas que obtendrán la enfermedad de una persona contagiada. Si el valor es menor de 1: cada infección existente causa menos de una infección nueva, y en este caso la enfermedad desaparecerá. Si el valor es igual a 1, la enfermedad sobrevivirá, pero será epidémica. Si el valor es mayor de 1: los casos crecerán exponencialmente y causará una epidemia o pandemia. En el caso del SARS-CoV-2, el R_0 estimado por la OMS de enero de 2020 fue de 1.4 a 2.5; durante la primera fase del brote se estimó de 3.3 a 5.5 y posteriormente su número de reproducción efectiva R_0 es de 2.08 (1.99 a 2.18).⁴⁴

Se ha descubierto que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias (5–10 μm) así como por vía aérea y en menor proporción el contacto físico con materia contaminada. Se cree que el virus también podría transferirse a través de mecanismos aéreos (aerosoles) donde el virus queda atrapado en partículas (<5 μm) durante un período prolongado de tiempo y puede transmitirse a distancias de más de 1 m. Es probable que estos casos se produzcan en espacios cerrados, como sistemas de ventilación saturados o proximidades donde los pacientes con fluidos de alta carga viral

están en contacto con las personas susceptibles, como la exposición de los trabajadores de la salud y los médicos durante los procedimientos de intubación y la ventilación con presión positiva no invasiva. (Figura 1.16) Ha habido informes de que el SARS-CoV-2 también está presente en la materia fecal de los pacientes y puede infectar el tracto gastrointestinal. Sin embargo, falta la evidencia científica para la transmisión confirmada a través de la ruta fecal-oral. Además, ha habido casos en los que se ha descubierto que el virus se transfiere a través de otro huésped intermediario, como los gatos domésticos (humano-gato-humano), lo que genera preocupaciones importantes sobre factores adicionales que podrían ayudar en la propagación del virus.⁴⁴

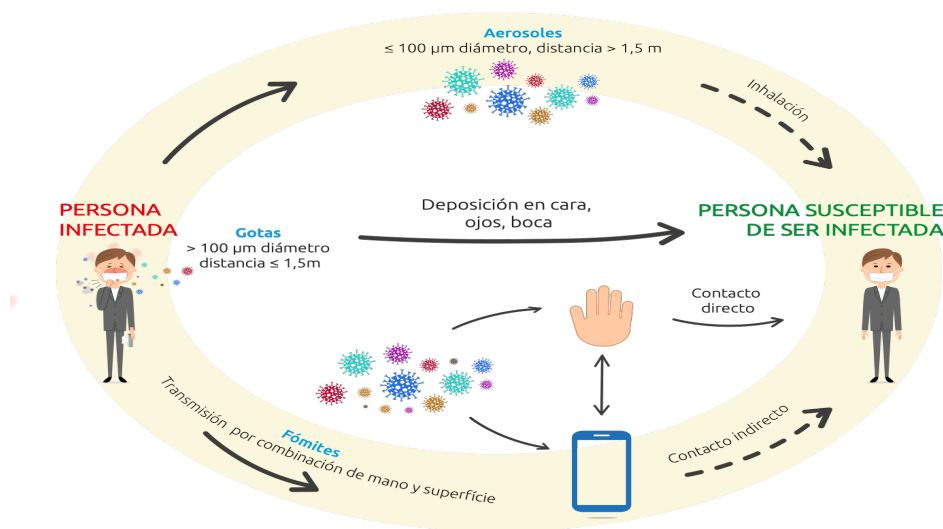


Figura 1.16 Formas de transmisión del SARS-CoV-2

El elemento sorprendente detrás de la propagación sin precedentes de este CoV es su capacidad de transmisión presintomática (~48%, casos que muestran síntomas posteriormente) y asintomática (~10%, casos en los que la persona no muestra ningún síntoma).

Se informa que los casos sintomáticos representan alrededor del 38% de las transmisiones totales. También debe mencionarse aquí que, citando algunos estudios recientes, la OMS, ha afirmado que la transferencia asintomática es poco probable con un amplio nivel de interés en el anuncio de los gobiernos de todo el mundo a favor de la reapertura de la economías; sin embargo, debido a las importantes críticas de los expertos en salud pública de todo el mundo, la OMS ha cambiado de postura desde entonces y ha mantenido que el asunto aún no está cerca de un veredicto e incluso si hay pruebas débiles de transferencia asintomática, todavía existe la posibilidad de que suceda propagación. En lo que respecta a la propagación actual, la OMS ha categorizado la transmisión dentro de

los países como transmisiones "esporádicas", "basadas en grupos" o "basadas en la comunidad" y, por lo tanto, con la tendencia actual de los datos, Arabia Saudita, Somalia, Yemen , y Mognolia se clasifican como áreas de "transmisión esporádica", mientras que países como China, Pakistán, India, Australia, Rusia, Alemania, Italia y Portugal se clasifican como áreas de "transmisión basada en grupos". Las áreas restantes se clasifican en gran medida como áreas de "transmisión basada en la comunidad", incluidas las Américas, África y los países restantes de Europa.



El SARS-CoV-2 es muy vulnerable al alcohol y al cloro, el jabón es efectivo también para inactivarlo, aunque el jabón requiere mayor tiempo de contacto y la fricción es indispensable.

En términos de modelización de la epidemia, el "número de reproducción" medio informado (R_0) para la primera ola actual de la pandemia se ha estimado en 3,28 con un valor mediano de 2,79, que es sorprendentemente muy alto en comparación con las estimaciones de 1,25-2,5 dadas por la OMS al comienzo de la epidemia. Además, esta estimación también es más alta que ~ 2 reportada para el SARS-CoV-1. El elemento sorprendente detrás de la propagación sin precedentes de este coronavirus es su capacidad de transmisión presintomática ($\sim 48\%$, casos que muestran síntomas posteriormente) y asintomática ($\sim 10\%$, casos en los que la persona no muestra ningún síntoma).⁴⁴

1.10 Métodos diagnósticos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda, siempre que estén disponibles, realizar pruebas diagnósticas a todos aquellos individuos sintomáticos, con sospecha de infección y riesgo de exposición. También sugiere realizar estudios de escrutinio en sujetos asintomáticos con contacto cercano con un paciente con COVID-19, búsqueda de casos en poblaciones especiales (casas de retiro de personas adultas mayores, centros de cuidados especiales, etc.), identificación de paciente en lugares de alta prevalencia, como evaluación previa a cirugía ambulatoria o recibir terapia inmunosupresora. Por otro lado, la OMS sugiere no realizar exámenes en individuos asintomáticos con diagnóstico previo de

COVID-19 en los primeros tres meses posteriores a la infección, ya que la probabilidad de re infección es muy baja.⁴³

Las herramientas diagnósticas actuales son de dos tipos. La primera, es la detección directa de fracciones del virus. Esto se puede realizar mediante cultivo del virus, la búsqueda de una o más de sus proteínas, ya sea por la detección directa de sus ácidos nucleicos o por la amplificación de sus ácidos nucleicos (estudios moleculares). La segunda, es la búsqueda de la “consecuencia” de la infección del virus al hospedero, llamados estudios inmunológicos; que están enfocados en la detección de anticuerpos específicos contra el virus. La presencia de anticuerpos contra SARSCoV-2 nos indica COVID-19 reciente o previo (Figura 1.17)⁴³

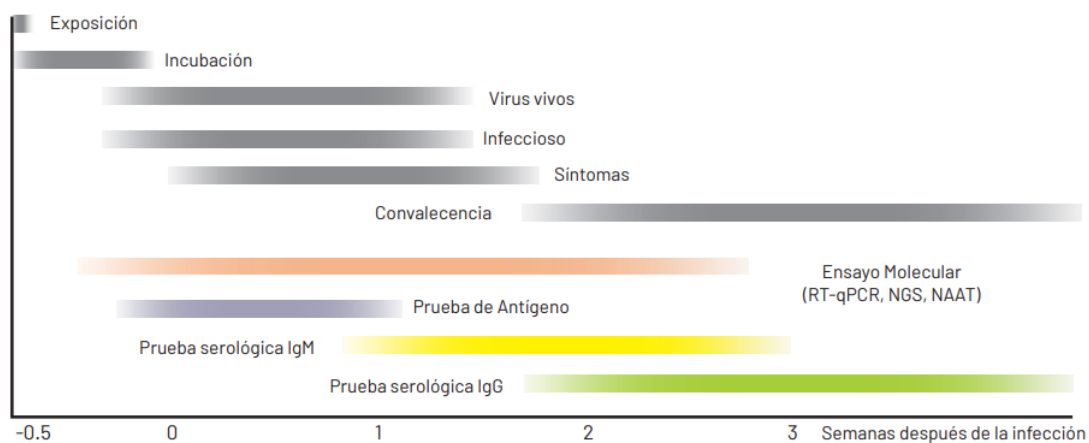


Figura 1.17 Posterior a la infección, el RNA genómico (curva amarilla), se incrementa rápidamente y llega a su pico máximo al inicio de los síntomas (aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos). Los niveles de proteínas virales también se incrementan rápidamente, pero con una curva menor (modificado).

El diagnóstico de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2 no difiere esencialmente del de otros virus (Figura 1.18). Las técnicas de análisis directo buscan el cultivo e identificación del virus, o la detección de componentes suyos específicos (antígenos y secuencias del genoma), en muestras del enfermo. Las técnicas de análisis indirectos se basan en la detección de los anticuerpos específicos que el individuo infectado produce en respuesta a la presencia en su medio interno de los antígenos virales.⁴⁵

1.10.1 Estudios moleculares

Los exámenes moleculares están considerados como el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. La amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), comúnmente reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR), deben considerarse como la primera opción diagnóstica. Existen dos tipos de NAAT, en

laboratorio y con pruebas rápidas por método isotérmico, esta última con menor sensibilidad. La OMS y la Secretaría de Salud en México recomiendan recolectar muestra de los siguientes sitios (preferentemente por personal de salud): hisopado de región nasal y faríngea, hisopado de ambas cavidades nasales, lavado y aspirado nasal, hisopado orofaríngeo posterior y muestra de saliva. En pacientes hospitalizados, los especímenes obtenidos del tracto respiratorio inferior tienen mayor sensibilidad, determinada por la alta replicación viral en dicha zona. Las muestras obtenidas de sangre, heces u otros líquidos corporales, tiene un papel limitado en el diagnóstico.

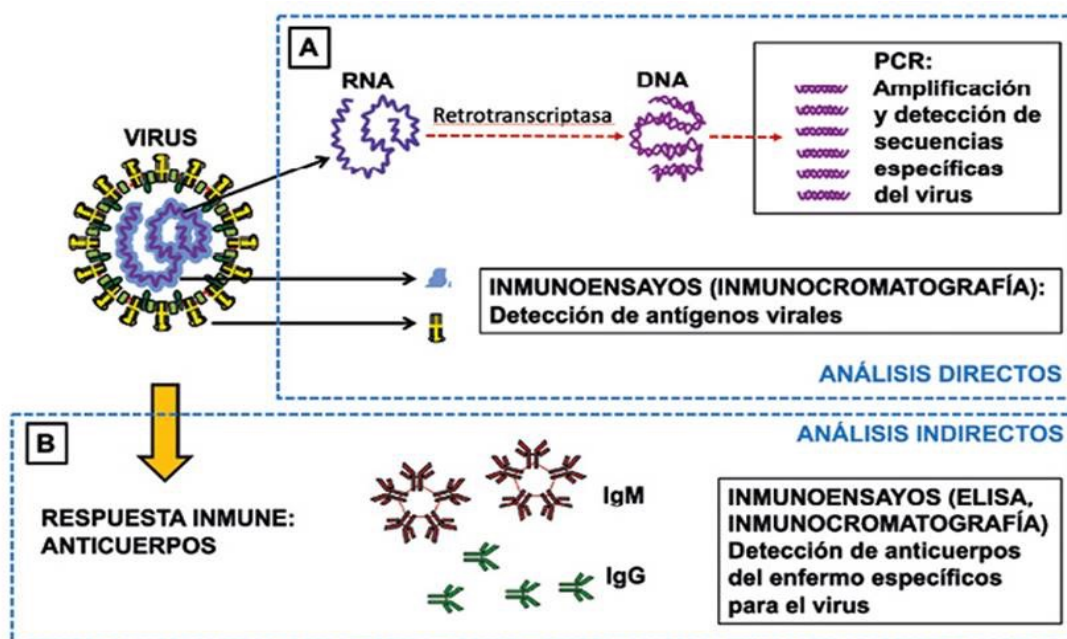


Figura 1.18. Diagnóstico de laboratorio. A, las técnicas de análisis directo detectan componentes del virus en la muestra del enfermo (secreciones respiratorias). La RT-PCR permite detectar secuencias específicas del genoma viral; los inmunoensayos identifican antígenos del virus, para lo que se usan anticuerpos monoclonales específicos. B, las técnicas de análisis indirectos buscan los anticuerpos específicos que el sistema inmune del enfermo produce en respuesta a los antígenos virales.

La amplificación de RNA de SARS-CoV-2 comúnmente por RT-PCR, detectan y amplifican diferentes regiones del genoma viral, e incluyen dos o más genes (para incrementar la sensibilidad de la prueba): nucleocápside (N), envoltura (E), espiga (S), genes ORF1 y polimerasas de RNA dependientes de RNA (también llamadas regiones de inicio de lectura genética; RdRp). Otros métodos de NAAT incluyen amplificación isotérmica, ensayos de ADN por método CRISPR y secuencia de siguiente generación (NGS).

Las NAATs tienen una sensibilidad analítica elevada (capacidad de detectar bajos niveles de RNA en el espécimen estudiado); los resultados falso-positivo son raros. La sensibilidad analítica de la prueba varía de acuerdo al tipo de la misma, sitio de toma de la

muestra y ciclo de la enfermedad al momento de la toma. Las muestras obtenidas por personal de salud tienen mejor desempeño diagnóstico, comparadas con las realizadas por el mismo paciente. El momento de la enfermedad es determinante en el resultado, ya que los estudios realizados entre los días 5 y 8 del inicio de los síntomas tienen una mejor sensibilidad, en comparación con los ensayos realizados el día de la exposición riesgo o posterior al día 20 de la enfermedad (figura 1.19).

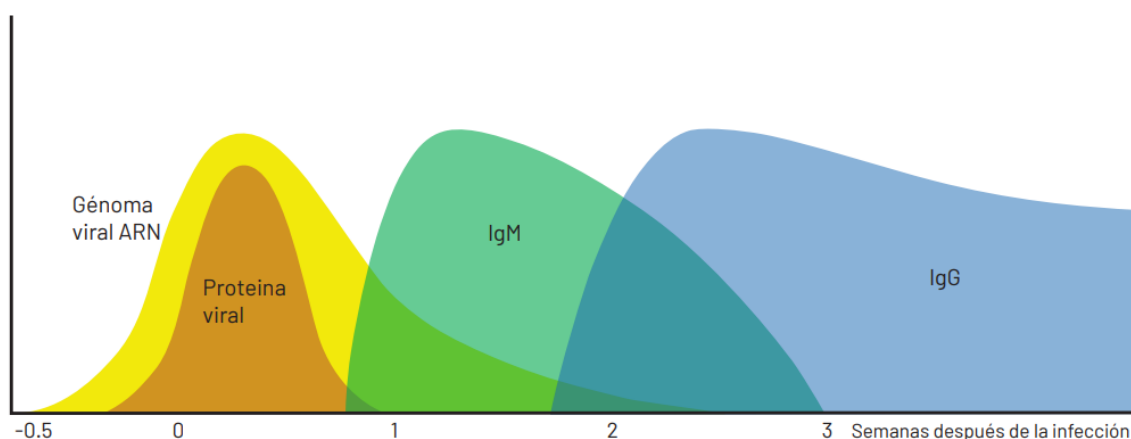


Figura 1.19 El RNA de SARS-CoV-2 puede ser detectado por ensayos moleculares como RT-qPCR. Los estudios serológicos detectan la existencia de anticuerpos IgM e IgG e indican infección previa por SARS-CoV2. RT-qPCR reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa cuantitativa; NAAT prueba de antígeno de ácido nucleico; NGS secuencia de siguiente generación (modificado).

La sensibilidad de una prueba, es la fracción de individuos con la infección que son identificados correctamente como positivos; una alta sensibilidad tiene pocos resultados negativos falsos, es decir, pocos individuos infectados escapan de la detección. La especificidad es la capacidad de identificar correctamente a personas que no tienen la infección. Una alta especificidad tiene pocos resultados positivos falsos, donde se diagnóstica erróneamente a un paciente con infección, cuando no existe tal. Sin embargo, a pesar de la sensibilidad y especificidad elevada de las pruebas, el desempeño clínico es variable. El valor clínico de estos métodos diagnósticos está determinado por varios factores: prevalencia de la infección, método empleado en la prueba, momento evolutivo de la enfermedad.

El resultado positivo de un estudio molecular por RT-PCR generalmente confirma el diagnóstico de COVID19. El RNA viral es detectable, en algunos casos, desde el primer día de los síntomas e inicia su disminución tres semanas después del inicio de la enfermedad. En casos severos y/o críticamente enfermos, puede permanecer positivo por

mayor tiempo, y esto indica la existencia de partículas de RNA; en esta situación clínica, el paciente no es infectocontagioso.

En la mayoría de los casos, un resultado negativo de RT-PCR es suficiente para excluir el diagnóstico. Sin embargo, si persiste la sospecha de COVID-19 (signos y síntomas sugestivos, sin otra causa aparente), y es importante descartar con seguridad la existencia de la enfermedad, se sugiere repetir el estudio con un periodo mínimo de 48 h; ya que existe la probabilidad de resultados negativos falsos. No se recomienda repetir el estudio en las 24 horas posteriores a la primera prueba.

Las pruebas de antígeno detectan la presencia de anticuerpos que se unen a la proteína de la espiga de SARS-CoV-2, detectados por inmunoensayo simple (como ensayo de flujo lateral); su resultado positivo indica la presencia de una proteína viral. Es un estudio costo-efectivo que se desarrolló para el escrutinio en puntos de atención (Point of Care, POC), con resultados obtenidos en 30 minutos, a bajo costo, y de manufactura a gran escala. Sus desventajas incluyen una menor sensibilidad y especificidad cuando se comparan con los estudios moleculares, y tienen una menor ventana de tiempo para detectar casos infectados.

Como prueba de escrutinio a nivel poblacional, permite el aislamiento de los casos, e inicio temprano de tratamiento, especialmente en pacientes de alto riesgo. El desempeño óptimo de la prueba requiere la existencia de infección activa y sintomática, su sensibilidad disminuye exponencialmente entre 7 y 10 días después del inicio de los síntomas. Las pruebas utilizadas en México autorizadas por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE), así como por la OMS son STANDARD™ COVID-19 Ag Test, Panbio™ COVID-19 Ag RAPID Test Device, y Sofia2 SARS Antigen FIA by Quidel Corporation.

En un paciente sintomático, una prueba de antígeno positiva confirma la enfermedad. En caso de sospecha de infección, pero la prueba es negativa, se recomienda confirmar por medio de RT-PCR en las siguientes 48 h posteriores, por el riesgo de tener una prueba negativa falsa. Si no existe disponibilidad de prueba molecular, se debe repetir al menos en dos ocasiones una prueba de antígeno con una diferencia de tres días entre cada prueba para confirmar el resultado negativo (Figura 1.20).

En sujetos asintomáticos, no vacunados, con exposición de alto riesgo (contacto cercano con un caso confirmado con infección por SARS-CoV-2), se recomienda realizar una prueba inmediata para confirmar el resultado negativo y repetir la prueba a los siete días posteriores, con el objetivo de suspender la cuarentena. Un estudio realizado en la Ciudad de México, observó que en pacientes adultos mayores sintomáticos, con prueba de antígeno negativa y RT-PCR positiva, desarrollaban una enfermedad más agresiva, en comparación con al resto de la población.

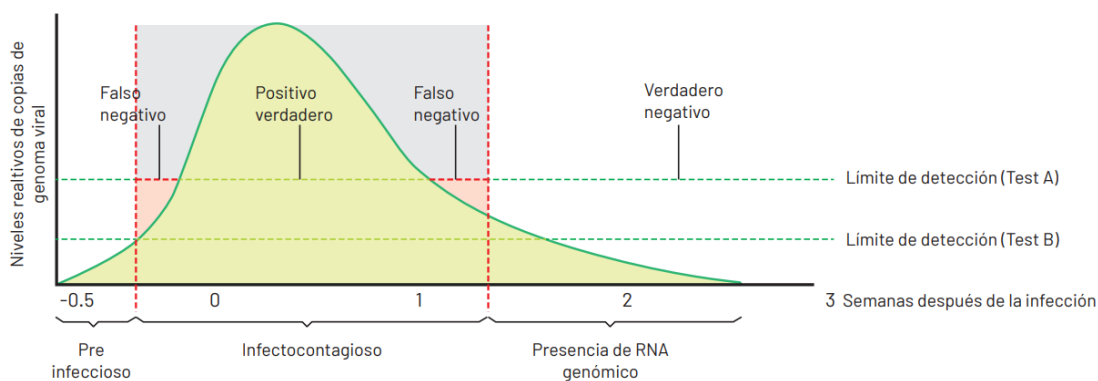


Figura 1.20. La sensibilidad de una prueba depende de la técnica utilizada y de la carga viral. Una prueba puede ser negativa a pesar de ser un paciente infeccioso (falso negativo, área de color rojo). Por otro lado, puede coexistir una prueba persistentemente positiva para RNA viral, pero el paciente no es infectocontagioso (falso positivo). El rápido incremento de la carga viral nos permite observar el siguiente fenómeno: una prueba más sensible (prueba B) tiene una ventana de detección mayor, en comparación con una prueba menos sensible (prueba A) (modificado).

1.10.2 Estudios inmunológicos

Los exámenes inmunológicos y serológicos se aplican principalmente en estudios de seroprevalencia, para evaluar la efectividad de las medidas de control y contención de COVID-19 a un nivel comunitario; incrementa nuestra comprensión de la inmunología detrás de la infección por SARS-CoV-2. Los estudios serológicos son altamente específicos, pero heterogéneos en la sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad. No todos los pacientes con COVID-19 desarrollarán anticuerpos contra SARS-CoV-2. Los estudios serológicos incluyen la determinación de anticuerpos IgM e IgG contra proteínas específicas: dominio del receptor de unión (RBD), espiga (S), nucleocápside (N), espiga y nucleocápside (NS); por técnicas de inmunoensayo de flujo lateral (LFIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) o por inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).

Ya que la elevación de los anticuerpos IgM e IgG se presenta después de la primera semana posterior al inicio de los síntomas, tienen una limitada utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda. La mayoría de los individuos infectados por SARS-CoV-2 tienen niveles elevados de IgG hasta ocho meses posteriores.

La determinación de anticuerpos totales por método de ELISA es el marcador serológico con mayor sensibilidad y especificidad, ya que se incrementan desde la segunda semana del inicio de los síntomas. Los niveles más elevados de IgM e IgG por este método se han documentado entre la segunda y tercer semanas de la enfermedad. Cuando se realizan dos semanas después del inicio de la enfermedad, son prueba RT-PCR previa, se incrementa la certeza diagnóstica. Típicamente, la mayoría de los anticuerpos se producen contra la proteína más abundante en el virus, que es N. Cuando se utiliza en forma concomitante el antígeno RBD, incrementa la sensibilidad de la prueba. Su empleo como escrutinio a gran escala en una población, permite medir la actividad de la enfermedad así como identificar individuos que pudiesen tener inmunidad contra la infección.⁴³

La búsqueda de anticuerpos específicos en suero o plasma de los pacientes presenta el inconveniente de que transcurre un tiempo de una semana o más entre el inicio de la infección y su aparición en niveles detectables por los inmunoensayos (Figura 1.21A). Durante este periodo, conocido como “ventana”, el individuo infectado es seronegativo (en cambio, la PCR y posiblemente la detección de antígenos serán positivas). Esta limitación se atenúa por el hecho de que el periodo de incubación, desde el momento del contagio hasta la aparición de los síntomas, se superpone en términos generales al periodo ventana. Por otra parte, los anticuerpos persisten durante bastante tiempo después de la curación (los individuos curados siguen siendo seropositivos cuando las pruebas directas ya se han negativizado); este inconveniente se contrarresta determinando la clase de inmunoglobulina a la que pertenecen los anticuerpos, ya que los de clase IgM, que son los primeros en aparecer, son gradualmente sustituidos por los de clase IgG (Figura 1.21A); por tanto, en los convalecientes y curados la IgM específica debe ser escasa o indetectable, siendo la IgG responsable de la seropositividad en estos casos. También hay que tener presente que los pacientes con inmunodeficiencias o inmunosuprimidos tendrán respuestas insuficientes⁶². Los inmunoensayos más utilizados para la detección de anticuerpos son las técnicas ELISA (Figura 1.21B) y las inmunocromatografías (Figura 1.21C), y ambas permiten detectar anticuerpos totales o individualizar las clases principales (IgM, IgA, IgG). Las técnicas ELISA ofrecen la ventaja de su fácil automatización, pero suelen ocupar más de una hora; las inmunocromatografías son rápidas, pero manuales. La búsqueda de anticuerpos totales

o de IgG puede utilizarse en estudios retrospectivos, para evaluar la incidencia de la infección, así como para localizar individuos que puedan donar anticuerpos neutralizantes con aplicación en terapia (experimental) o profilaxis.⁴⁵

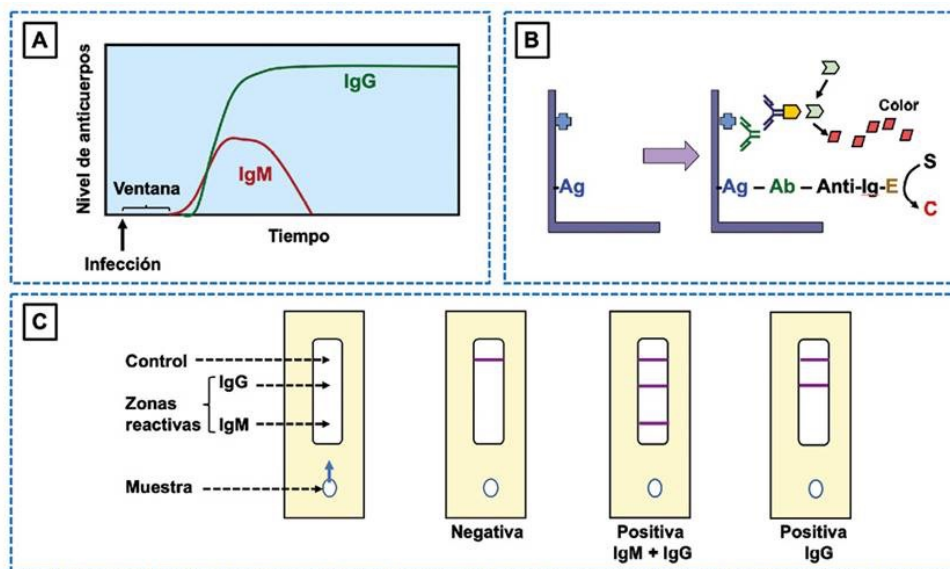


Figura 1.21 Detección de anticuerpos específicos de virus en suero o plasma del paciente. A), cinética de la respuesta primaria: los anticuerpos son detectables varios días después de iniciada la infección; el periodo entre el inicio de la infección y la aparición de anticuerpos detectables es el “periodo ventana”, durante el cual el paciente está infectado pero es seronegativo; los anticuerpos que aparecen al principio de la respuesta pertenecen a la clase IgM, pero pronto aparecen los de clase IgG; en los convalecientes, la IgM desaparece pero persiste la IgG. B), esquema de un ELISA para detección de anticuerpos: la fase sólida (paredes de los pocillos) están recubiertas de antígeno; al incubar el suero del enfermo, los anticuerpos específicos se unen al antígeno; se añade una anti-gamma-globulina humana (un anticuerpo, obtenido en un animal, que reacciona con las inmunoglobulinas humanas) marcada con un enzima; al añadir un sustrato sintético, la enzima lo convierte en un producto coloreado; la intensidad del color es proporcional a la cantidad de anticuerpos específicos presentes en el suero problema. C), inmunocromatografía para detección de anticuerpos: la muestra de suero reacciona con antígenos solubles en el extremo de la tira, y los inmunocomplejos migran por capilaridad hacia las zonas reactivas, donde son retenidos por anticuerpos específicos para la IgM o la IgG humanas.

1.11 Sintomatología

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son muy variadas, esto debido a que usa el receptor para ECA 2 para ingresar a las células y dicho receptor se encuentra expresado en varios órganos y sistemas. A continuación, se menciona la sintomatología que pueden presentar los pacientes: fiebre (83 a 94%), tos (59 a 82%), fatiga (44 a 70%), anorexia (40 a 84%), cefalea (34%), disnea (31 a 40%), dolor torácico (10%), artralgias/mialgias (45%), náuseas/vómito (12%), rinorrea (10%), congestión nasal (8 a 15%), diarrea (6%), anosmia/ageusia (5 a 65%), siendo estos últimos en algunos casos la presentación inicial de la enfermedad en ausencia de otros síntomas respiratorios. También

se han descrito principalmente en adultos mayores y en pacientes inmunocomprometidos síntomas neurológicos como pérdida del estado de alerta y síndrome confusional agudo. En menor frecuencia también se han descrito síntomas como; cardiológicos: arritmias, falla cardiaca, infarto agudo del miocardio, miocarditis, oftalmológicos: xeroftalmia, conjuntivitis, cutáneas: erupciones tipo rash en el tronco, lesiones acrocianóticas en dedos de manos y pies (principalmente en niños y adolescentes).

En base a las características clínicas, se ha clasificado a la enfermedad en varias etapas según la severidad de la sintomatología que presenten los pacientes, las cuales son: preasintomático, leve, moderado, severo y crítico. (En la tabla 1.6) Se mencionan las características clínicas más frecuentes en la presentación de los pacientes con enfermedad por COVID-19. Se han encontrado también algunas características de los pacientes que se han encontrado como factores de riesgo para desarrollar una enfermedad severa o crítica los cuales se enlistan (en la tabla 1.7)

Un estudio realizado en China reveló que cerca de 14% de los pacientes que se infectaron por COVID-19 desarrollará enfermedad grave y necesitará oxigenoterapia, de 4% a 14% recibieron ventilación con presión positiva no invasiva, 2.5 a 12% requirieron ventilación mecánica invasiva, 5% requerirá manejo en UCI. De todos los pacientes que desarrollaron infección crítica, 67% de los pacientes desarrollaron SDRA; de los pacientes que desarrollaron SDRA, 33% recibió aporte de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo.

Una herramienta que nos puede ayudar a valorar la función pulmonar en los pacientes que desarrollan SDRA de manera temprana, mínimamente invasiva, al lado del paciente y que además está al alcance de todo personal de salud puede ser utilizar el Índice Sa/Fi (saturación periférica obtenida por oximetría de pulso/fracción inspirada de oxígeno). El cual se obtiene del cociente entre saturación periférica de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (Tabla 1.8). Dicho índice nos puede orientar de acuerdo a su resultado para reconocer la presencia temprana de alguna complicación pulmonar que requiera atención hospitalaria y por consiguiente la derivación de estos pacientes a centros hospitalarios de manera inmediata para darles atención oportuna.⁴³







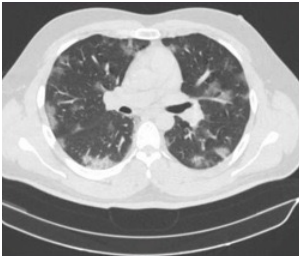

| | Asintomático / presintomático | Enfermedad leve | Enfermedad moderada | Enfermedad severa | Enfermedad crítica |
|-----------------------|---|---|---|---|--|
| Características | Ausencia de síntomas | - Fiebre - Artralgias - Mialgias - Fatiga - Tos - Astenia - Agenesia - Anosmia - Cefalea - Rinorrea - Diarrea - Náuseas - Conjuntivitis | Los de enfermedad leve más la presencia de - Infiltrados radiográficos en el tórax - < 50% - No hay disnea | - Frecuencia respiratoria > 30 rpm - Infiltrados pulmonares en > 50% | -Falla respiratoria - Hipotensión - Choque - Falla orgánica |
| Saturación de oxígeno | > 94% | > 94% | > 94% | > 94% | > 94% |
| Evolución | 1 día | 5 días | 7 días | 8 días | |
| Patogénesis | Replicación viral | Replicación viral | Replicación viral/ inflamación | Inflamación | Inflamación |
| | | | | | |
| | Enfermedad leve | | Enfermedad Moderada | | Enfermedad Severa |
| |  | |  | |  |
| | Pequeñas áreas focales con opacidad con patrón reticular | | Opacidades subpleurales, parches de consolidaciones mutisegmentarias | | Extensas áreas de opacidad y consolidaciones francas, afección bilateral con predominio en lóbulos inferiores |
| |  | |  | |  |
| | Presencia de parches en vidrio despulido de distribución difusa | | Parches en vidrio despulido de distribución subpleural | | Extensas áreas con parches en vidrio despulido, engrosamiento septal, áreas de consolidación de predominio en lóbulos inferiores |

Tabla 1.6 Características observadas en las diferentes etapas en pacientes con enfermedad por COVID-19.

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial sistémica • Obesidad • Diabetes mellitus • Tabaquismo • Sexo masculino • Edad mayor a 60 años | <ul style="list-style-type: none"> • EPOC, otras neumopatías • Nefropatías • Cardiopatías • Hepatopatías • Inmunocompromiso (VIH, uso de corticosteroides e inmunomoduladores) |
|--|---|

Tabla 1.7 Factores de riesgos asociados a enfermedad crítica.

| PaO ₂ /FiO ₂ (índice de Kirby) | SDRA | Sa/Fi |
|--|----------|--------------------------|
| < 400 | | 394 |
| < 300 | Leve | <317 |
| < 200 | Moderado | <237 |
| < 100 | Grave | <155 |
| (Se necesita gasometría) | | (No necesita gasometría) |

Tabla 1.8 Correlación del índice Sa/Fi en relación con el índice de oxigenación (Kirby).

2.0 Manifestaciones orales

Como se mencionó anteriormente, el virus SARS-CoV-2 ingresa al organismo de un individuo susceptible a través de la cavidad oral, nasal o de la mucosa conjuntival. En la cavidad oral una vez que el virus entra en contacto con las células epiteliales de un individuo susceptible por medio de la aspiración de microgotas, aerosoles, fómites o excretas; el virus buscará el receptor de la ECA 2 para que se una a su receptor correspondiente, en este caso la glicoproteína de superficie o proteína espiga, una vez realizado el ensamblaje de ambos receptores serán activados por la proteasa TMPRSS2 para darle ingreso a ese virión a la célula huésped.⁴⁴

Una vez dentro de la célula el virus inteligente se desnuda eliminando su cápside y nucleoproteínas de protección, para dejar el RNA viral libre en el citoplasma, a diferencia de otros virus el SARS-CoV-2 no necesita viajar hasta el núcleo para insertar su secuencia viral por el contrario utiliza al ribosoma para iniciar su replicación, transcripción y traducción de proteínas virales tanto estructurales como accesorias lo permitirá formar una nueva vesícula que conformara un nuevo virión, una vez conformado saldrá de la célula huésped por exocitosis listo para infectar más órganos u otros individuos hasta conformar

un número importante de copias virales que le conferirá una carga viral potencialmente infecciosa.^{34,44} Ver figura 2.1

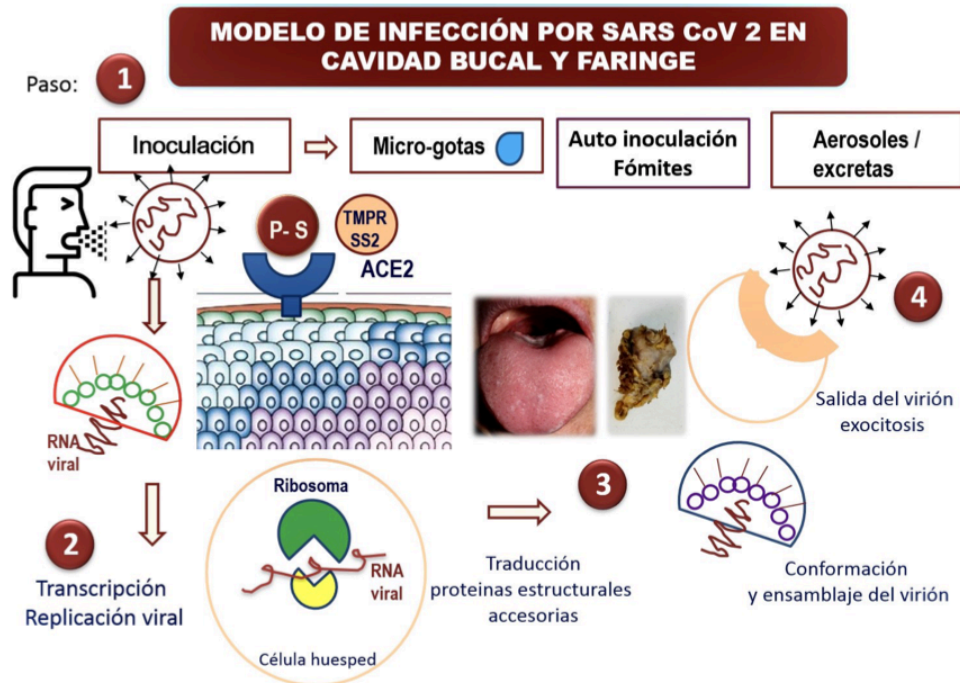


Figura 2.1. Modelos de infección por SARS-CoV-2 en cavidad bucal y faríngea.

En cuanto a las manifestaciones orales, una encuesta transversal en línea en donde se incluyó a 1480 pacientes con síntomas similares a los de la influenza, y en 59 de 102 pacientes que dieron positivo para COVID-19, 40 (68%) informaron pérdida del olfato y 42 (71%) informó pérdida o cambios en el gusto. Desafortunadamente, en este estudio no se informaron comorbilidades médicas y/u orales⁴⁶. Por otro lado, un estudio epidemiológico multicéntrico europeo, donde se analizó la prevalencia de disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica en una cohorte de 417 casos confirmados por laboratorio de COVID-19 con presentación leve a moderada de la enfermedad, se encontró que el 88.8% de los pacientes presentaban trastornos gustativos. Varios pacientes también presentaron varias comorbilidades, las más comunes incluyeron rinitis alérgica, asma, hipertensión e hipotiroidismo, pero el porcentaje de pacientes con estas afecciones fue bajo⁴⁷. En un meta-análisis de 9 estudios de Europa, América del Norte, China y Medio Oriente, se informó la presencia de disfunción gustativa (n= 1390) en 43.93% (IC_{95%} 20.46% a 68.95%) de los pacientes con COVID-19.⁴⁸

En este mismo contexto, en una revisión sistemática, donde se incluyeron 40 estudios publicados en cualquier idioma (33 transversales y 7 informes de casos) de 19 países, se analizaron 10228 pacientes con COVID-19. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para la detección de ARN viral y los ensayos serológicos para la detección de anticuerpos IgG / IgM fueron los métodos más empleados para la confirmación de COVID-19 en estos estudios. Se encontró que el deterioro gustativo fue la manifestación oral más común, con una prevalencia del 45% (IC_{95%}, 34% a 55%). Cuando se evaluó cada trastorno por separado, la prevalencia de disgeusia fue del 38% (IC_{95%}, 22% a 56%), 35% para hipogeusia (IC_{95%}, 21% a 51%); y 24% para ageusia (IC_{95%}, 15% a 35%). Otros estudios detallan de igual manera, que la alteración del gusto fue la manifestación oral más reportada y por lo tanto descrita durante el COVID-19 con un rango de prevalencia entre el 5.6%⁴⁹ y el 92.64%⁵⁰. Una investigación llevada a cabo en Milán, Italia, encontró que de 59 pacientes con SARS-CoV-2, el 34% tenía ageusia²⁰. Otros autores informaron que en el 11% de los casos los pacientes mencionaron la alteración del gusto como el primer síntoma de la infección por COVID-19⁵¹, mientras que otros reportes incluso describieron la alteración del gusto como el síntoma único o de inicio en la enfermedad leve o como síntoma inicial de pacientes que finalmente presentan insuficiencia respiratoria más grave debido a neumonía atípica^{52,53}. Otro resultado señala, que la resequedad de boca y ambligeusia, se manifestaron en una proporción relativamente alta en 108 pacientes con COVID-19 (47.2% y 46.3% respectivamente) y el 11.1% de los pacientes presentaron sequedad e inflamación de la boca⁵⁴.

La patogénesis de la disgeusia a causa del SARS-COV2 estaría explicada por tres posibles mecanismos: la alteración de receptores asociados a proteína G y a canales de sodio, presentes en las papilas gustativas; la afinidad del virus por los receptores para ácido siálico salival, involucrado en la señal gustativa; y una probable alteración de los nervios craneales relacionados con el gusto, lo que altera la transmisión y modulación del impulso nervioso para la generación de la percepción del sabor.

Recientemente, la xerostomía o síndrome de boca seca se ha relacionado con COVID-19, ya que se ha encontrado principalmente entre los pacientes con COVID-19. En un estudio de serie de casos en 128 pacientes ambulatorios no hospitalizados que fueron puestos en cuarentena, 72 pacientes (28 hombres, 44 mujeres) presentaron xerostomía, y se encontró una fuerte asociación con ardor en la boca y cambios en el gusto ($p = 0.002$, $p = 0.009$, respectivamente).⁵⁵

En cuanto a las lesiones de la mucosa oral, en una revisión de informes de casos, se describen presentando aspectos clínicos diversos, como úlceras, ampollas, máculas y placas, variando en cantidad, color, tamaño y localización (tabla 2.1).

La lengua, el paladar, los labios, la encía y la mucosa bucal se vieron afectados. En casos leves, las lesiones de la mucosa oral se desarrollaron antes o al mismo tiempo que los síntomas respiratorios iniciales; sin embargo, en aquellos que requirieron medicación y hospitalización, las lesiones se desarrollaron aproximadamente de 7 a 24 días después del inicio de los síntomas.

Otro estudio observó que en 666 pacientes con COVID-19 que tenían neumonía leve a moderada el 40.65% (304) presentaron una o más manifestaciones mucocutáneas. Los hallazgos en la cavidad oral se presentaron en 78 casos (25.7%), incluyendo papilitis lingual transitoria (11.5%), glositis con indentaciones laterales (6.6%) estomatitis aftosa (6.9%), glositis con depapilación irregular (3.9%) y mucositis (3.9%). Se notificó sensación de ardor en el 5.3% de los pacientes, y las alteraciones del gusto (disgeusia) se asociaron comúnmente.⁵⁶ (Figura 2.2)



Figura 2.2 Fotografías clínicas de los hallazgos de la mucosa oral asociados a COVID-19. (a) Glositis con hendiduras laterales y papilitis lingual transitoria anterior debido a hinchazón de la lengua y fricción con los dientes. (b) Glositis con depapilación parcheada. (c) y (d) hallazgos palmoplantares en pacientes con COVID-19. (c) Máculas acrales de color rojizo a marrón con una ligera descamación en los pies de un paciente. La patología excluyó la pigmentación racial y mostró un infiltrado linfocítico de leve a moderado que

rodea los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas ecninas. (d) Máculas acrales en la palma de un paciente con COVID-19 con la misma histopatología.⁵⁶

| Estudio | Signos y síntomas oarels | Localización en la mucosa oral | Diagnóstico reportado |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Amorin dos Santos (2020) Brazil. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Placa blanca. 2. Múltiples úlceras puntiformes amarillentas. 3. Nódulo. 4. Lengua geográfica severa más lengua fisurada. 5. Saliva extremadamente viscosa. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorso de la lengua. 2. Dorso de la lengua. 3. Labio inferior. | <ol style="list-style-type: none"> 1) Infección por hongos. 2) Lesión oral herpética recurrente. 3) Fibroma. 4) Lengua geográfica. <p>Los autores sugirieron que las lesiones orales, las coinfecciones y las manifestaciones secundarias pueden deberse a la condición sistémica del paciente.</p> |
| Ansari (2020) Iran. | Varias úlceras dolorosas, con márgenes irregulares y de tamaño variable, de fondo rojo y no hemorrágico. | <p>Caso 1. Paladar duro</p> <p>Caso 2. Región anterior de la lengua</p> | <p>Edema difuso con descamación, granulación y ulceración debajo de la mucosa, con invasión de células mononucleares y neutrofílicas, lo que indica una infección bacteriana secundaria. Pruebas serológicas negativas para el virus del herpes simple tipo 1 y 2.</p> <p>Los autores sugirieron que las lesiones bucales se deben a COVID-19.</p> |
| Cebeci Kahraman (2020) Turquía | <ol style="list-style-type: none"> 1. Superficie eritematosa. abarcando gran parte 2. Pocas petequias. 3. Numerosos enantema pustuloso (1 a 3 mm en diámetro). | <ol style="list-style-type: none"> 1. Orofaringe y paladar duro. 2. Línea media del paladar. 3. Cerca del borde del paladar blando, más prominente en el lado izquierdo | <p>Eritema orofaríngeo difuso, petequias y formación de pústulas.</p> <p>Los autores sugirieron que la mucosa oral puede estar involucrada en los síntomas de COVID-19.</p> |
| Chaux-Bodard (2020) Francia | Úlcera irregular. | Parte dorsal de la lengua | <p>COVID-19 está asociado con reacciones inflamatorias, tales como la inflamación vascular.</p> <p>La úlcera observada tras una lesión eritematosa macular podría explicarse por vasculitis.</p> <p>Los autores sugirieron que estas úlceras orales podrían ser un síntoma inaugural de COVID-19.</p> |
| Martin Carreras-Presas (2020) España | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor 2. Ampollas pequeñas 3. Gingivitis descamativa | <ol style="list-style-type: none"> 1. Lengua 2. Mucosa interna del labio 3. Encía | <p>Sugestivo de eritema multiforme.</p> <p>Los autores sugirieron que el SARS-CoV-2 puede provocar lesión exantemática.</p> |
| Putra (2020) Indonesia. | Estomatitis aftosa | No reportado | <p>Estomatitis aftosa.</p> <p>Los autores sugirieron un diagnóstico de enfermedad de mucosa oral.</p> |
| Soares (2020) Brasil | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ulceración dolorosa 2. Múltiples máculas rojizas de diferentes tamaños | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mucosa bucal 2. Dispersa a lo largo del paladar duro, lengua y labios. | <p>Infiltrado inflamatorio crónico difuso con áreas focales de necrosis y hemorragia en la lámina propia. Intensa infiltración linfocítica en glándulas salivales menores adyacentes.</p> <p>Reacciones IHC negativas contra HHV-1, HHV-2, CMV, treponema pallidum y EBV.</p> <p>Los autores sugirieron que la mucosa oral puede estar involucrada en los síntomas de COVID-19.</p> |

Tabla 2.1. Informes de casos de diferentes autores describiendo hallazgos de manifestaciones orales en pacientes con COVID 19.

En otra revisión narrativa de casos⁵⁸, se encontraron tres manifestaciones orales diferentes: alteración del gusto, ampollas y úlceras orales y lesiones orales asociadas con enfermedades similares a Kawasaki (eritema, sangrado de labios, “lengua de fresa”). (figura 2.3)



Figura 2.3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Kawasaki. Fotografías de la fundación Kawasaki.

A partir del análisis de la literatura, también se reportaron manifestaciones orales asociadas a otras alteraciones dermatológicas; tal es el caso de tres mujeres positivas para COVID-19, de entre 58 y 77 años, con máculas palatinas y petequias asociadas con una erupción similar al eritema multiforme. Se encontró que esta manifestación ocurría en promedio 19.5 días después de la presunta infección⁵⁸. Además, se registró un caso de estomatitis herpética de 100 pacientes intubados⁵⁷.

Uno de los temas de interés durante el brote de COVID es la posible asociación entre la enfermedad de Kawasaki (EK) y la infección CoV. La EK puede mostrar cambios en los labios y la cavidad oral, que incluyen eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento, sangrado de labios, "lengua de fresa".

Cuando la EK se presenta en asociación con COVID-19, sus manifestaciones clínicas son peores en comparación con las características clínicas informadas en la literatura por lo tanto, en estos casos, se informó como una enfermedad similar a Kawasaki⁵⁹.

Un estudio observacional mostró que, durante el brote de COVID-19, la EK tuvo una incidencia mensual al menos 30 veces mayor que la incidencia mensual de los 5 años

anteriores en el distrito de Bérnago. El estudio reportó 10 pacientes pediátricos afectados por esta condición, 5 de ellos presentaban la forma clásica y 5 la forma incompleta. El 80% de los pacientes diagnosticados de forma clásica presentaron alteraciones de los labios o de la cavidad bucal, o ambos y uno de ellos presentó adenopatías cervicales posteriores. La conjuntivitis no exudativa asociada con cambios en los labios y la mucosa oral se destacó en uno de los pacientes afectados por la forma incompleta de Kawasaki⁵⁹. Además, un reporte de caso de los Estados Unidos describió a un paciente de 5 años, diagnosticado con Kawasaki incompleto asociado con fiebre (hasta 39.4° C durante 8 días), labios secos, agrietados y eritematosos, conjuntivitis no exudativa y linfadenopatía sin erupción cutánea⁵⁷.

En el análisis de otra revisión⁶⁰, las manifestaciones orales incluyeron úlcera, erosión, ampolla, vesícula, pústula, lengua fisurada o depapilada, mácula, pápula, placa, pigmentación, halitosis, áreas blanquecinas, costra hemorrágica, necrosis, petequias, hinchazón, eritema y sangrado espontáneo. Los sitios más comunes de afectación en orden descendente fueron: lengua (38%), mucosa labial (26%), paladar (22%), encía (8%), mucosa bucal (5%), orofaringe (84%) y amígdalas (1%). Los diagnósticos sugeridos de las lesiones fueron estomatitis aftosa, lesiones herpetiformes, candidiasis, vasculitis, similar a Kawasaki, similar a eritema multiforme, mucositis, erupción farmacológica, enfermedad periodontal necrotizante, angina bullosa, queilitis angular, atípica, Síndrome de Sweet y síndrome de Melkerson-Rosenthal.

Las lesiones orales fueron sintomáticas en 68% de los casos y fueron casi iguales en ambos sexos (49% mujeres y 51% masculino). El tiempo de latencia entre la aparición de los síntomas sistémicos y las lesiones orales fue de 4 días antes hasta 12 semanas después del inicio de los síntomas sistémicos. En tres casos, las lesiones orales precedieron a los síntomas sistémicos y en cuatro casos aparecieron simultáneamente síntomas orales y sistémicos. Las lesiones orales cicatrizaron entre 3 y 28 días después de la aparición. Los pacientes de mayor edad y mayor gravedad de la enfermedad COVID-19 tenían lesiones orales más extensas y graves⁶⁰. La descripción de las lesiones fueron las siguientes: a) lesiones aftosas, aparecieron como múltiples úlceras superficiales con halos eritematosos y pseudomembranas de color blanco amarillento en las mucosas tanto queratinizadas como no queratinizadas. En un paciente, las lesiones orales aparecieron simultáneamente con síntomas sistémicos. Se observaron lesiones aftosas sin necrosis en pacientes más jóvenes con infección leve, mientras que las lesiones aftosas con necrosis y costras hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia en pacientes mayores con inmunosupresión e infección

grave. La regresión de las lesiones orales se asoció en paralelo con la mejora de la enfermedad sistémica^{60,61}; b) lesiones ulcerativas o erosivas, aparecieron como lesiones dolorosas con bordes irregulares en lengua, paladar duro y mucosa labial, después de un tiempo de latencia de 4 a 7 días y en un caso, las lesiones aparecieron 3 días antes del inicio de los síntomas sistémicos y se recuperaron después de 5 a 21 días^{60,62,63}; c) lesiones herpetiformes, se presentaron como múltiples úlceras dolorosas, unilaterales, redondas de color gris amarillento con un borde eritematoso en las mucosas queratinizadas y no queratinizadas. Las manifestaciones de estas lesiones precedieron, coincidieron o siguieron a los síntomas sistémicos. En un caso, la lengua geográfica apareció después de la recuperación de lesiones herpetiformes^{60,12,64,65}. Se reportó la presencia de placas o parches blancos y rojos en el dorso de la lengua, la encía y el paladar de pacientes con COVID-19 confirmado o sospechado^{60,12,66,67}; d) lesiones similares a eritema multiforme aparecieron como ampollas, gingivitis descamativa, máculas eritematosas, erosiones y queilitis dolorosa con costra hemorrágica en pacientes con lesiones cutáneas diana en las extremidades. Las lesiones aparecieron entre 7 y 24 días después del inicio de los síntomas sistémicos y se recuperaron después de 2 a 4 semanas^{57,60,68}; e) lesiones similares a la angina bullosa, se presentaron ampollas eritematosas violetas asintomáticas sin sangrado espontáneo en la lengua y el paladar duro en dos casos confirmados de COVID-19 ^{60,69}; f) enfermedad periodontal necrotizante (EPN): se informa de una mujer de 35 años con sospecha de COVID-19 que presentó fiebre, linfadenopatía submandibular, halitosis severa y lesiones orales las cuales incluyeron una encía dolorosa, eritematosa y edematosa generalizada con necrosis de las áreas interpapilares y sangrado. El diagnóstico sugerido fue gingivitis necrozante por coinfecciones bacterianas (especialmente *Prevotella intermedia*) junto con COVID-19⁷⁰. A este respecto, los análisis metagenómicos de las personas infectadas con el coronavirus 2 del SARS-CoV-2 con frecuencia detectan lecturas bacterianas anormalmente altas de *Prevotella intermedia* además de géneros patógenos comunes implicados en la aparición y progresión de enfermedades bucales como estreptococos, *Fusobacterium*, *Treponema*, y *Veillonella*. *P. intermedia* se considera una de las principales especies bacterianas etiológicas de varias lesiones periodontales agudas que, junto con las especies de *Fusobacterium* y *Treponema*, constituyen una gran proporción de la microbiota presente en las lesiones de EPN. Las EPN son más prevalentes en pacientes con VIH. De manera similar en términos mecánicos, la infección por SARS-CoV-2 puede predisponer a los individuos a EPN a través de la coinfección bacteriana propagada por *P. intermedia*⁷¹. En un estudio,

cuyo objetivo fue investigar la presencia de SARS-CoV-2 en el tejido periodontal realizando biopsia post-mortem en siete casos fatales de COVID-19, las siete autopsias estudiadas con pruebas de laboratorio positivas para COVID-19 incluyeron al 57.14% de los pacientes con una edad promedio de 47.4 (rango 8 a 74). En cinco casos, el tejido periodontal fue positivo para SARS-CoV-2 (RT-PCR). Los análisis histopatológicos mostraron alteraciones morfológicas en los queratinocitos del epitelio de unión, una vacuolización del citoplasma y núcleo y pleomorfismo nuclear; los hallazgos de este estudio muestran que el tejido periodontal parece ser un objetivo del SARS-CoV-2 y puede contribuir durante mucho tiempo a la presencia del virus en las muestras de saliva, observando que es posible que la respuesta del tejido periodontal sea diferente en individuos con COVID-19 que son asintomáticos o tienen solo síntomas leves. Estos hallazgos pueden indicar un nuevo enfoque para comprender el patrón de contaminación de COVID-19⁷²; g) vesículas y pústulas, se encontró un informe de una niña de 9 años que presentó fiebre, debilidad, dolor abdominal y diarrea que coincidió con un exantema papular eritematoso oral y acral. Las lesiones orales incluyeron erupciones vesiculares y erosiones en la lengua y la mucosa bucal. La prueba de PCR para COVID-19 fue positiva. Las lesiones curaron después de 1 semana⁶⁴. También hubo otro informe sobre un hombre de 51 años que presentó fiebre, fatiga, tos seca, disgeusia, anosmia y una serología positiva para COVID-19. Después de 10 días, apareció eritema generalizado en paladar duro y orofaringe con petequias y pústulas en el borde del paladar blando. El diagnóstico sugerido fue enantema por COVID-19 y las lesiones curaron a los pocos días⁶⁶; h) petequias, en algunos estudios, se notificaron en el labio inferior, el paladar y la mucosa de la orofaringe. El tiempo de latencia para los pacientes con petequias fue más corto en comparación con los pacientes con petequias y lesiones maculares^{57,67,73}; i) lesiones inespecíficas (mucositis), varios estudios se informaron máculas, placas, pápulas y placas eritematosas violáceas en la lengua, la mucosa de los labios, el paladar duro y la orofaringe^{57,63,69,70,74,75}; y j) pigmentación posinflamatoria, un informe de pigmentación en la encía adherida e interpapilar en una mujer de 40 años ⁶⁷.

A continuación se presentan imágenes ilustrativas de manifestaciones orales y generales por COVID 19, reportados en la literatura analizada.

1. Nuño GA y col., (2021) realizaron un estudio transversal para describir los hallazgos de las lesiones que se presentan en la mucosa oral encontrados en los pacientes ingresados por COVID 19 y su posible fisiopatología del SARS-CoV-2.⁷⁶ Se incluyeron los

casos con neumonía y PCR positiva o criterios diagnósticos radiológicos de COVID-19 y sin datos de neumonía de otro origen para un total de 666 pacientes.

En total, 78 pacientes (11,7%) presentaron alteraciones en la mucosa oral. La más frecuente fue una papilitis lingual transitoria anterior en forma de U, en 35 pacientes (11,5%); 20 de estos presentaban también edema lingual (6,6%) (Figura 2.4)



Figura 2.4 Pacientes con enfermedad por COVID-19 con un característico edema lingual o macroglosia, asociado a papilitis lingual transitoria en U . A) Ilustración de los cambios en la lengua con la marcación de las indentaciones en los laterales de la lengua e inflamación de las papilas anteriores probablemente por el roce. B-E) Pacientes con edema lingual y papilitis lingual transitoria en U durante la enfermedad

Los autores encontraron una inflamación característica de la lengua denominada glositis con depapilación en parches en 12 pacientes (3,9%) (Figura 2.5). En ellos se realizó cultivo para hongos, siendo todos negativos. También fue frecuente la estomatitis aftosa en 21 pacientes (6,9%) o mucositis en 12 (3,9%), boca urente o sensación de ardor lingual en 16 pacientes (5,3%), lengua saburral en 5 pacientes (1,6%) y enantema en 2 pacientes (0,5%).



Figura 2.5 Pacientes con enfermedad por COVID-19 con glositis con depapilación en parches. A) Ilustración de la glositis con depapilación en parches observada en pacientes COVID-19. B-D) Pacientes que presentaban glositis con depapilación en parches. Los cultivos para hongos y las serologías fueron negativos.

2. Cruz, T.y col., (2020)⁷⁷ reportaron en la literatura las lesiones clínico-patológicas de la mucosa oral en cuatro pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, utilizando las estrategias clínicas adecuadas para diferenciar estas lesiones de las atribuidas a un trastorno local o sistémico estableciendo asociación con la enfermedad COVID-19.

Los pacientes presentaron lesión tipo angina bullosa hemorrágica, trastorno vascular y estomatitis inespecífica, un paciente con análisis histológico demostró infiltrado linfocitario reactivo perivascular, trombosis capilar focal, y hemorragia. De acuerdo con la discriminación de otras condiciones locales y sistémicas y la aparición sincrónica de síntomas orales y sistémicos, se estableció el diagnóstico de lesiones orales probablemente asociadas a COVID-19. Los autores concluyeron que la infección por SARS-CoV-2 puede resultar en manifestaciones orales con diversas presentaciones clínicas, lo que presumiblemente apoya la hipótesis de formación de trombos y vasculitis; sin embargo, estos hallazgos necesitan más evidencia y un seguimiento a largo plazo de los pacientes para establecer con precisión la importancia de la afección de la mucosa oral en la enfermedad por COVID-19.

Caso 1. Mujer de 51 años de Bogotá, Colombia, se presentó con hipertensión arterial. El paciente presentó fiebre, mialgias, disfagia y dolor articular, por lo que debido a la gravedad de los síntomas fue hospitalizado y se confirmó prueba PCR para infección por SARS-CoV-2. El examen oral reveló una mácula morada difusa de tipo vascular en la mucosa palatina izquierda de 12 mm de tamaño y una pápula-placa de 8 mm en la mucosa palatina derecha, y las lesiones no sangraban y eran asintomáticas. Se consideró un trastorno vascular probablemente asociado con COVID-19. El paciente recibió Dexametasona 8 mg cada 24 h durante 3 días, Azitromicina 500 mg cada 24 h durante 5 días e Indometacina 0,1 mg/kg durante 48 h. Después de 6 días de hospitalización, el paciente fue dado de alta.



Figura 2.6 referente al caso 1

Caso 2. Un hombre de 42 años de la Ciudad de México, México, se presentó con mialgia, disgeusia, dolor de cabeza, fiebre y síntomas de ardor en la boca. El examen clínico de la cavidad oral mostró múltiples máculas rojizas e irregulares en el paladar duro de 3-4 mm de diámetro con consistencia indurada, considerándose una mucositis inespecífica. Debido a la aparición sincrónica de síntomas orales y sistémicos y la ausencia de factores etiológicos locales y secundarios en boca, se estableció el diagnóstico de vasculitis localizada inespecífica mucosa y trombosis asociada a COVID-19. El furoato de mometasona tópico al 0.1% en solución después de la higiene bucal y el colutorio de clorhexidina al 0.12% se establecieron como una intervención paliativa oral. El síntoma de ardor bucal y las máculas eritematosas se resolvieron a los 7 días de tratamiento.



Figura 2.7 Referente al caso 2.

Caso 3. Mujer de 41 años de Bogotá, Colombia, presentó fiebre, mialgia, disfagia e hiposmia, 8 días después de que se evaluó el ARN del SARS-CoV-2 por transcripción inversa en tiempo real (PCR) siendo positivo para COVID-19. Se sugirió aislamiento domiciliario y medicamentos como paracetamol 500 mg cada 6 h por 4 días y fexofenadina 180 mg cada 24 h por 10 días. Durante el tiempo de cuarentena, el paciente presentó molestias en el paladar, el examen clínico reveló bulla eritematosa de 6 mm de diámetro, asintomática con consistencia blanda no sangrante en el paladar duro sin asociación de trauma. Se consideró diagnóstico de angina ampollosa con lesión hemorrágica probablemente asociada a COVID-19 y se recomendaron medidas de autocontrol.



Figura 2.8 Referente al caso 3.

Caso 4. Mujer de 55 años de Belem, Brasil, sin enfermedad crónica, se presentó con fiebre, dolor de cabeza y congestión nasal. Se recomendó aislamiento domiciliario y paracetamol 500 mg cada 6 h condicionado a síntomas. Durante el tiempo de cuarentena, notó un agrandamiento en la lengua con 2 días de evolución. El examen clínico reveló una bulla púrpura asintomática de 8 mm de diámetro y consistencia blanda en el lado derecho de la lengua, y no se quejaba de otros signos orales o dermatológicos. Por lo tanto, se estableció la consideración clínica de lesión de tipo hemorrágico de angina bullosa probablemente asociada con COVID-19, y después de 5 días a lesión remitió completamente.



Figura 2.9 Referente al caso 4.

Los autores concluyen que la infección por SARS-CoV-2 puede resultar en manifestaciones orales con diversas presentaciones clínicas, lo que presumiblemente apoya la hipótesis de formación de trombos y vasculitis; sin embargo, estos hallazgos necesitan más evidencia y un seguimiento a largo plazo de los pacientes para establecer con precisión la importancia de la afección de la mucosa oral en la enfermedad COVID-19.

3. Villarroel D.M y col., (2021)⁷⁸ llevaron a cabo un trabajo con el propósito de caracterizar las alteraciones orales en un grupo de pacientes COVID-19. Para ello evaluaron 55 pacientes hospitalizados, confirmados COVID-19 en distintos estadios de severidad. Previo consentimiento informado, se examinó la cavidad oral y se registraron los hallazgos clínicos. El grupo de estudio estuvo conformado por 25 mujeres (45.5%) y 30 varones (54.5%), con edades comprendidas entre uno y 89 años. Un 40% de los pacientes mostraron alguna lesión bucal. Las lesiones más comunes fueron candidiasis y ulceraciones (7 pacientes cada uno) y en 2 pacientes se observó enantema. También se encontraron alteraciones de la normalidad como glositis migratoria y varicosidades linguales. Asimismo, se registraron alteraciones del gusto, xerostomía y dolor/ardor bucal en el 60.0, 27.3 y 36.4%, respectivamente. En los pacientes COVID-19 se observaron con frecuencia alteraciones y lesiones en la mucosa bucal. Finalmente, la disgeusia y el dolor y/o el ardor oral fueron los síntomas comunes en estos pacientes.

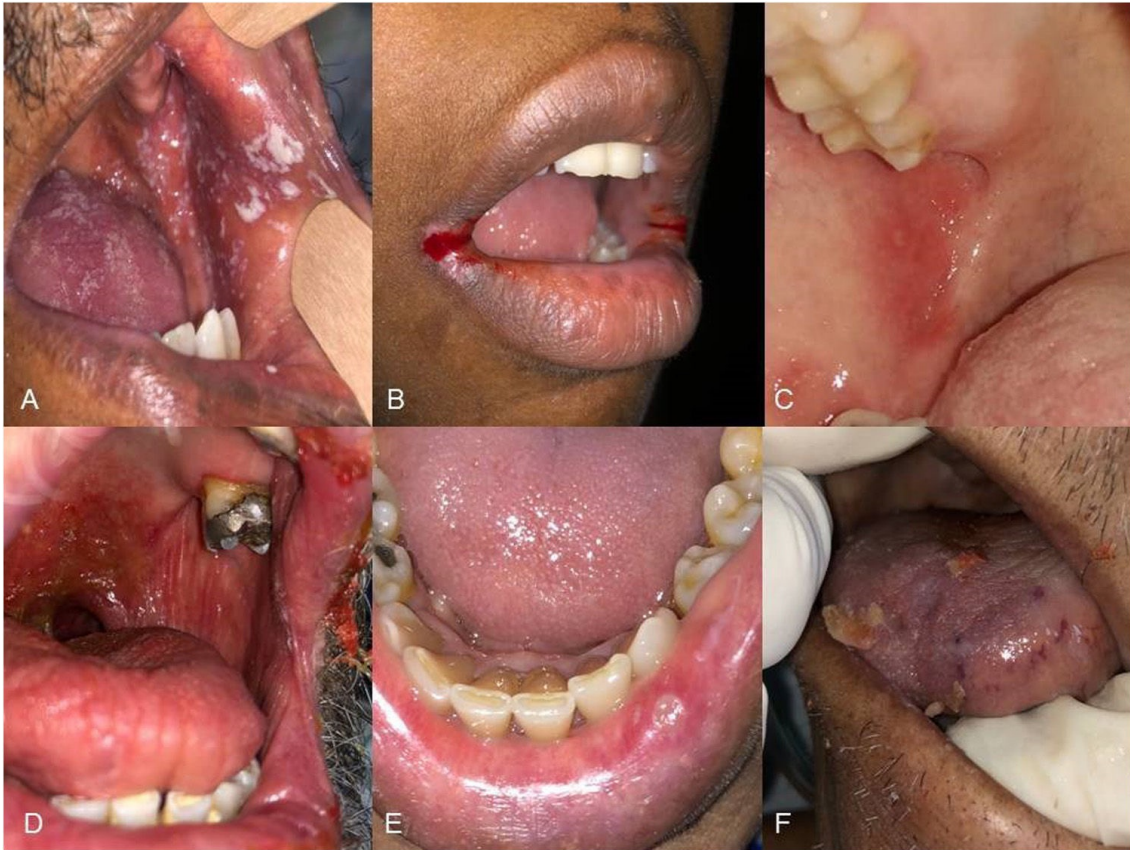


Figura 2.10 Lesiones orales en pacientes COVID-19. A) Candidiasis seudomembranosa. B) Queilitis angular. C) Enantema en carrillo. D) Úlceras en paladar blando y xerostomía. E) Úlcera labial «aftoide». F) Úlceras hemorrágicas en lengua.

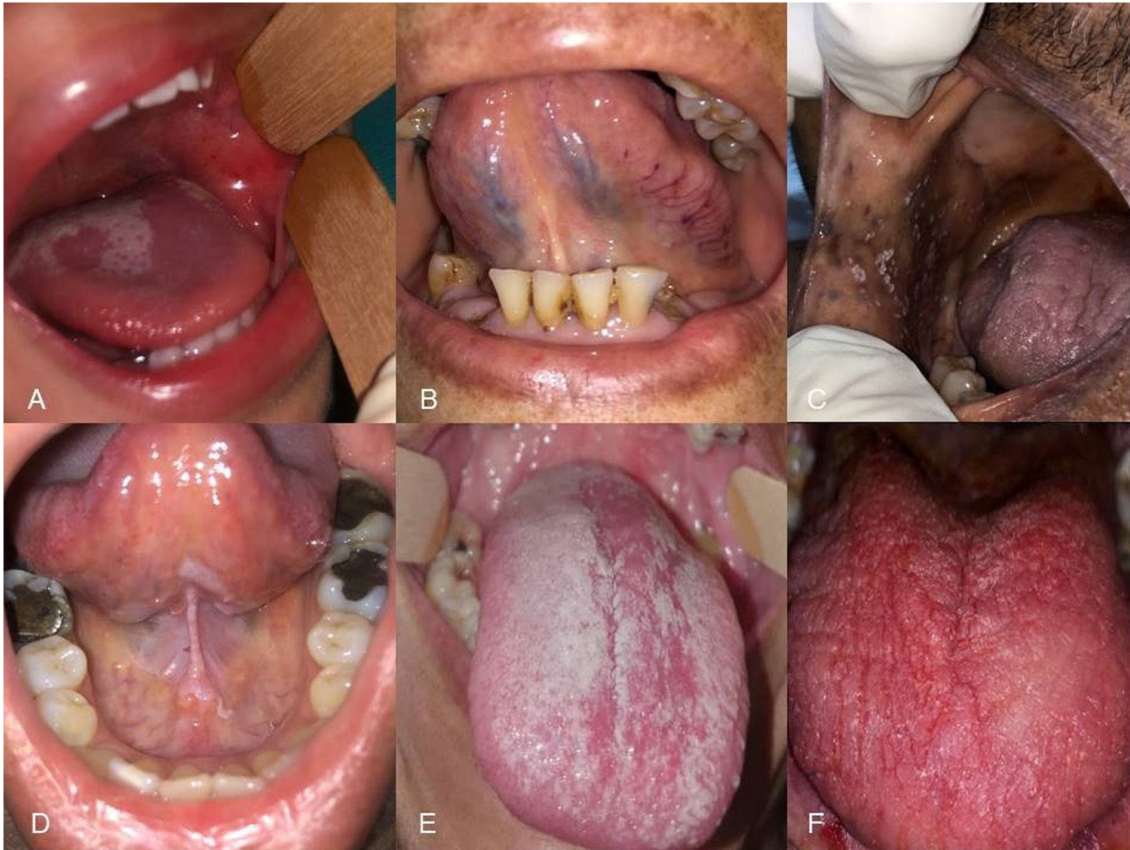


Figura 2.11 Lesiones orales en pacientes COVID-19. A) Glositis migratoria y petequias en carrillo. B) Varicosidades linguales unilaterales. C) Candidiasis seudomembranosa. D) Leucoplasia en piso de boca y cara ventral de lengua (paciente no fumador) E) Candidiasis seudomembranosa. F) Candidiasis eritematosa.

Galería de descripción de casos



Figura 2.12 Lesiones en la lengua asociadas a infección por coronavirus. A la izquierda: candidiasis atrófica en dorso lingual. Obsérvese la depapilación en el todo el dorso lingual. A la derecha: glositis migratoria benigna, donde se ven varias placas atróficas en dorso de lengua. (Fotos: Cortesía de Milagros Díaz).

Carreras PC y col., (2020)¹⁴ presentan tres casos: dos con sospecha de COVID-19 y un caso de infección confirmada. Todos los casos presentaron úlceras o ampollas en la cavidad oral, apareciendo y desarrollándose durante el periodo de aislamiento entre la última semana de marzo y la primera semana de abril de 2020. La examinación de las lesiones no fue directa debido al estado de alarma declarado desde el 14 de marzo, pero ofreció la posibilidad de videoconsultas.

Reporte 1: paciente varón de 56 años, sano, sin antecedentes médicos de interés, aislado con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Presentó astenia y fiebre durante 2 días, refiriendo hiposmia, disgeusia y adenopatías en cuello. No se realizaron pruebas de COVID-19 en el hospital debido a la falta de gravedad de su caso. Fue enviado a casa por su médico general. Se quejaba de dolor en el paladar y dolor de garganta. Le pedimos que nos enviara una fotografía (Figura 2.13). Las lesiones se asemejaban a una estomatitis recurrente herpética; sin embargo, era la primera vez que el paciente los tenía. Prescribimos valaciclovir 500 mg cada 8 h durante 10 días y antisépticos tópicos con clorhexidina y ácido hialurónico. Después de 10 días, hubo una recuperación completa de las lesiones orales. El paciente está actualmente a la espera de serología para confirmar si tenía o no una enfermedad COVID-19 no grave.



Figura 2.13 Múltiples úlceras de color anaranjado con halo eritematoso y distribución simétrica en paladar duro derecho del paciente.

Reporte 2: un paciente varón de 58 años con diabetes e hipertensión refirió dolor en el paladar. Asumió que era una infección bacteriana de un diente y se acercó a nosotros para hacer una cita. Su esposa había sido diagnosticada con COVID-19 y ambos estaban aislados en su casa. Pedimos una fotografía, y pudimos ver múltiples pequeñas úlceras en su paladar con afectación unilateral (Figura 2.14). El paciente no tenía antecedentes de infección herpética previa.



Figura 2.14 Múltiples úlceras puntiformes amarillentas con halo eritematoso en paladar duro izquierdo del paciente

Reporte 3: Paciente mujer de 65 años que presentó fiebre alta, diarrea y dolor en la lengua el 12 de marzo de 2020. Sufría de obesidad e hipertensión controlada con diuréticos e inhibidor de la ECA. Una semana después de desarrollar síntomas, se desmayó en su casa y fue llevada al hospital donde le diagnosticaron neumonía bilateral debido a la infección por SARS-CoV-2. Recibió antibióticos, corticoides y antivirales (lopinavir 200 mg, ritonavir 50 mg, hidroxicloroquina 200 mg). El 30 de marzo fue dada de alta. El 4 de abril, desarrolló una erupción debajo de los senos y otras partes de la piel, incluida la espalda y el área genital. Se había quejado de dolor en la lengua desde el principio, pero nos dijo que aún no le habían hecho un examen intraoral. La llevaron de regreso al hospital donde el dermatólogo realizó una biopsia y le recetó antimicóticos. Una semana después desarrolló ampollas en la mucosa labial interna y una gingivitis descamativa (Figura 2.15). Prescribimos colutorio de ácido hialurónico y clorhexidina. Su médico de cabecera le recetó prednisolona 30 mg al día. Sus lesiones mejoraron en 3 días y ahora se está recuperando aisladamente en su casa. El resultado de la biopsia reveló hallazgos morfológicos inespecíficos con algunos criterios sugestivos de exantema viral o dermatitis urticariforme con discreta extravasación de sangre.

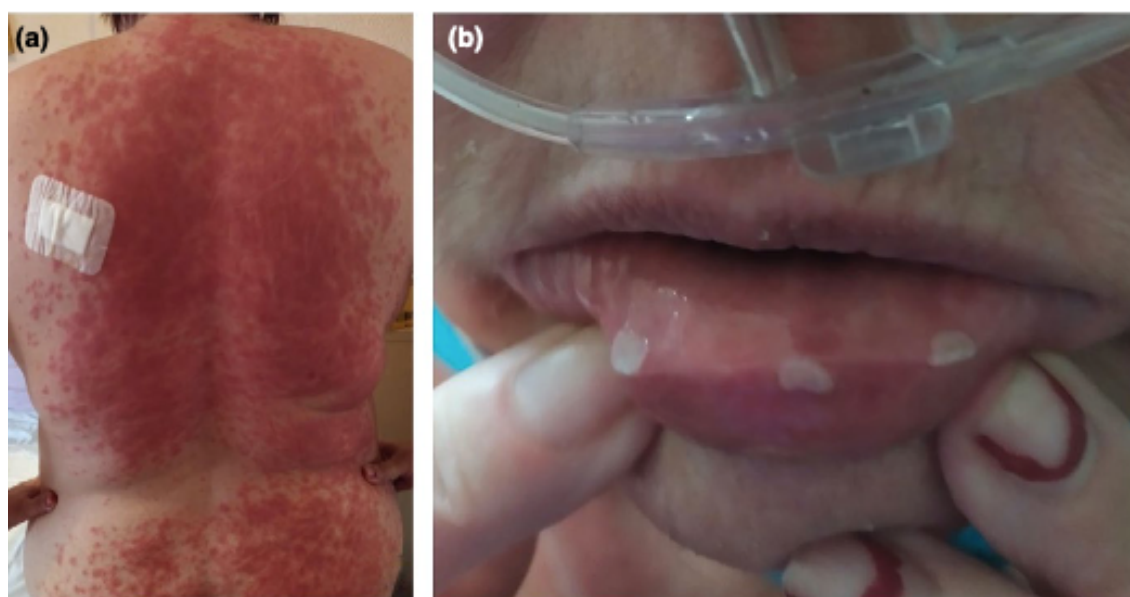


Figura 2.15 (a) El aspecto de la espalda del paciente el día que se realizó la biopsia en el hospital. El paciente refirió que las lesiones eran más pruriginosas que dolorosas. (b) El paciente presentaba 3 ampollas en la mucosa del labio interno. La ampolla ubicada más cerca de su comisura derecha estaba intacta y tensa. La bulla situada a la izquierda parecía estar rota. Las lesiones afectaban tanto a la mucosa intraoral como extraoral, y el paciente desarrolló costras en la mucosa labial externa 3 días después de la toma de esta fotografía.

3.0 Conclusiones

La investigación actual muestra que el daño del CoV en los órganos respiratorios y otros órganos podría estar relacionado con la distribución de los receptores de la ECA2 en el sistema humano. Se ha comprobado que la cavidad oral es el portal de ingreso perfecto para infección por SARS-CoV-2 por la especial afinidad del virus con los receptores ECA2 presentes en las células de la mucosa oral, lengua y glándulas salivales. Una vez instaurada la enfermedad, el virus tendría la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral e inmunosuprimir al paciente, permitiendo la posible aparición de infecciones oportunistas. Esto, combinado con la terapia farmacológica y trastornos de las glándulas salivales, contribuiría al desarrollo de trastornos sensoriales y a resultados adversos relacionados con la salud bucal.

La alteración del gusto se considera una de las manifestaciones orales más frecuentes directamente relacionado con la infección por SARS-CoV-2, con diferentes grados que varían desde ageusia, disgeusia, e hipogeusia. Las alteraciones del gusto pueden ser uno de los primeros signos de COVID-19 y puede ser el único síntoma de COVID-19 en formas asintomáticas y leves de la enfermedad aunque también se han considerado como un efecto secundario del tratamiento con COVID-19.

Aparte de la alteración del gusto, se detectaron varios casos de manifestaciones orales, las cuales causan controversia, ya que lo más probable es que se presenten como coinfecciones y manifestaciones secundarias con múltiples aspectos clínicos debidas a tratamientos para COVID-19 o relacionadas con una condición sistémica debilitada de los pacientes y no como un tipo de afección causada por el SARS-CoV-2; consideramos que sea una combinación de todos ellos.

No hay evidencia científica en la literatura que certifique qué síntomas orales puede causar realmente el SARS-CoV-2. De hecho, a partir del análisis de la literatura consultada, es difícil notar que las condiciones clínicas que manifiestan los pacientes se deben al SARS-CoV-2. La falta de higiene oral, las infecciones oportunistas, el estrés, las enfermedades subyacentes (diabetes mellitus, inmunosupresión, entre otras), el traumatismo (secundario a la intubación), el compromiso vascular y la respuesta hiperinflamatoria secundaria al COVID-19 podrían ser los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de lesiones orales en pacientes con COVID-19.

Otro punto de controversia que consideramos importante tomar en cuenta, es la prevalencia con que se presentan las manifestaciones orales, esto es debido a la alta heterogeneidad en la metodología de la literatura analizada, en la cual no obtuvimos un valor confiable al respecto. En la literatura la cifra de prevalencia varía entre un 11.7 % y un

95.4% de manifestaciones orales, además de que un 34% de los pacientes registró más de una manifestación oral simultáneamente, por lo que aún faltan investigaciones específicas sobre el tema, con tamaños de muestra, métodos de examen y una clasificación estandarizada.

En nuestra revisión, las alteraciones de la mucosa oral se presentaron en una alta frecuencia. Edema, úlceras y placas son las lesiones básicas más frecuentes, presentándose especialmente en lengua y labios. El origen de este edema, podría deberse a: inflamación de la mucosa oral producida por el SARS-CoV-2; sequedad de la mucosa provocada por el virus o la oxigenoterapia; o incluso una higiene oral deficiente debido a la condición en la que se encuentren los pacientes. En el caso de las úlceras, algunos autores les señalan un origen herpético o aftoso, aunque otros simplemente las designan como úlceras. La causa de las úlceras herpéticas podría ser una reactivación del Virus Herpes Simple, inmunosupresión o estrés producido por la infección por COVID-19. Por otro lado, el origen aftoso podría derivarse de la tormenta de citocinas producidas por el SARS-CoV-2, aunque también se cree que las generan factores predisponentes, como el estrés.

La xerostomía, corresponde al grupo de las alteraciones de las glándulas salivales más frecuente. Diferentes autores se refieren a xerostomía como sequedad bucal o boca seca, es por ello que es importante mencionarla como un síntoma subjetivo, ya que hiposalivación es el signo del flujo salival reducido. Esta xerostomía, debido a COVID-19, estaría explicada por diferentes grados de inflamación, incluso pudiendo generar sialodinitis crónica, lo que causaría fibrosis tanto en los acinos como en los conductos, causando hiposalivación. Aunque, existe otra línea que propone que la xerostomía puede deberse a los medicamentos del tratamiento para COVID-19.

En este trabajo de investigación, es importante reconocer algunas de las limitaciones como la alta heterogeneidad en la metodología de estos estudios (variación metodológica); las manifestaciones orales, en algunos artículos fueron poco definidas, algunos autores solo relataban la presencia de una lesión y otros las asociaban a alguna patología en particular.

Finalmente, consideramos que es importante contar con un equipo especializado en odontología dentro de los hospitales para comprensión y evaluación de signos y síntomas orales en pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 a fin de poder evidenciar si las manifestaciones orales forman parte de la semiología de la infección de este nuevo CoV.

4.0 Bibliografía

1. Moreno, S.F., Coss-Rovirosa, M.F., Alonso-de León, M.T., Elizondo-Ochoa, A. (2018). Las grandes epidemias que cambiaron al mundo. *An Med (Mex)*. 63(2):151-6.
2. Ramos, C. (2020). Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Púb Méx*, 62(2):225-7.
3. Torres, L.J. (2020). ¿Cuál es el origen del SARS-CoV2? *Rea Med Inst Mex Seguro Soc.*, 58(1):1-2.
4. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270-3.
5. Inzunza-Cervantes G, et al. Pandemia actual por SARS-CoV-2 (COVID-19).
6. Farook, F. F., Mohamed Nuzaim, M. N., Taha Ababneh, K., Alshammari, A., & Alkadi, L. (2020). COVID-19 Pandemic: Oral Health Challenges and Recommendations. *European J Dent.*, 14(S 01), S165–S170.
7. Xu, H. , Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.*, 12(1):8.
8. Herrera, D., Serrano J., Roldán S., Sanz M. (2020). Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Invest.*, 24:2925-2930.
9. Wang, C., Wu, H., Ding, X., Ji, H., Jiao, P., Song, H., Li, S., Dua, H. (2020). Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med Hypotheses.*, 140:109789.
10. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.*, 14(2):185–192.
11. Gaitán, L., Leyva, E., Cruz, R., Carmona, D., Ruiz, Rodríguez, M., Arenas, A. (2019). COVID-19 y el cirujano dentista. *Rev Odont Mex.*, 23(4):207-2015.
12. Amorim Dos Santos, J., Normando, A., Carvalho da Silva, R. L., De Paula, R. M., Cembranel, A. C., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *Int J of*

infectious diseases., 97, 326–328.

13. Cebeci, K.F., Çaçkurlu, H. (2019). Mucosal involvement in a COVID-19-positive patient: A case report. *Dermatol Ther.*, 4(6):E272-7.
14. Carreras, P.M., C., Sánchez, A.,J., López-Sánchez, A. F., Jané-Salas, E., Somacarrera Pérez, M. L. (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral diseases.*, 27(53):710-712.
15. Amorim dos Santos, J., Normando, A., Carvalho da Silva, R.L., Acevedo, A.C., De Luca Canto, G., Sugaya, N., Santos-Silva, A.R., Guerra E. (2021). Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dental Res*, 100(2): 141–154.
16. Cardoso, F.T., Lima, M.J., Cavlcante, C.M., Buzzati, P.L., Perez, O.S. (2020). COVID-19 e a Cavidade Bucal: Interações, Manifestações Clínicas e Prevenção. *ULAKES J Med 1 (EE)* 98-105.
17. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*,180(7), 934–943.
18. Struyf, T., Deeks, J.J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M.M.G., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Dittrich, S., Domen, J., Horn, S.R., Van den Bruel, A. (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of SystematicReviews 2020, Issue 7. Art. No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665. Accessed 12 March 2021.*
19. Gralinski, L.E., Menachery, V.D. (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 12, 135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>
20. Gutiérrez, F., Zambrano, R. (2020). Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema. *Odontol. Sanmarquina*, 23(4): 419-424.
21. Nemeth, M., Matus, C., Carrasco, R. (2020). Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomat.*, 14(4): 555-560.
22. Velázquez-Silva RI. (2020). History of coronavirus infections and

- epidemiology of SARS-CoV-2 infection. *Rev Mex Traspl*, 9(Suppl: 2):149-159.
23. Tyrrell DA, Bynoe ML. (1966). Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*,1:76–77.
 24. Hamre D, Procknow JJ. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*, 121:190–193.
 25. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 57:933–940.
 26. Almeida JD, Tyrrell DA. (1967). The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* ,1:175–178
 27. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, et al. (1975). Coronaviridae. *Inter- virology*, 5:76–82.
 28. Monto AS. (1974). Medical reviews: coronaviruses. *Yale J Biol Med*.
 29. McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, Hartley JW, Chanock RM. (1969). Antigenic relationships among the coronaviruses of man and between human and animal coronaviruses. *J Immunol.*, 102:1109–1118.
 30. Jeffrey S. Kahn, Kenneth McIntosh, MD. (2005) History and Recent Advances in Coronavirus Discovery *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 24, Number 11.
 31. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [?]see comment[?]. *N Engl J Med.*, 348:1967–1976.
 32. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan Ketal. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. (2003). *Lancet.* , 362 (9393): 1353-1358
 33. Kahn, Jeffrey S. MD, PhD; McIntosh, Kenneth MD. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. (2005). *The Pediatric Infectious Disease Journal.*, Volume 24 - Issue 11 - p S223-S227
 34. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, al Rabeah AA, Cummings DAT et al. (2013). Hospital outbreak of middle east respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.*, 369 (5): 407-416.

35. Zumla A, Hui DS, Perlman S. (2015). Middle East respiratory syndrome. *Lancet* (London, England)., 386 (9997): 995-1007.
36. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.*, 1-3.
37. Lam-Cabanillas, Eduardo, León-Risco, Anthony, León-Risco, Kevyn, Llamó-Hoyos, Gaby, López-Zavaleta, Rosa, Luzuriaga-Tirado, Estefanía, Mendoza-Blas, Alex, & Huamán-Saavedra, Jorge. (2021). Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 417-432. <https://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>
38. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.95025>
39. Santos, S.N., Salas, C.R. (2020). Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-19. *Medwave.*, 20(8):e8037 doi: 10.5867/medwave.2020.08.8037
40. Letko M, Marzi A, Munster V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.*, Apr;5(4):562-569.
41. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. (2020). Hosts and sources of endemic human, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544 Most recent update of the coronavirus taxonomy by the International Committee on Taxonomy of Viruses after the emergence of SARS-CoV-2. Coined the virus name SARS-CoV-2.
42. Oliva M.J. (2020). SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
43. Palencia, V. R., Palencia, D. R. (2022). Medicina de primer contacto en la atención del COVID-19. Edición editorial Paracelsus.
44. Chen J. (2020). Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* , 22(2):69–71.
45. Ruiz-Bravo, Alfonso, & Jiménez-Valera, María. (2020). SARS-Cov-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica* (internet), 61(2), 63-79. Epub 20 de julio de 2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>

46. Yan, C.H., Faraji, F., Prajapati, D.P., et al. (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with Influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.*,10(7):806-813.
47. Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., et al. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of coronavirus diseases (COVID-19): a multi-center European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 277(8), 2251–2261.
48. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. (2020). The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 163:3-11.
49. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77, 683–690.
50. Bénézit, F., Le Turnier, P., Declerck, C., Paillé, C., Revest, M., Dubée, V., ...RAN COVID Study Group. (2020). Utility of hyposmia and hypogeusiafor the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*,S1473-3099(20), 30297–30298.
51. Hjelmæsæth, J., Skaare, D. (2020). Loss of smell or taste as the onllysymptom of COVID-19. *J Norwegian Med Associat.*,140(7).
52. Jang, Y., Son, H. J., Lee, S., Lee, E. J., Kim, T. H., Park, S. Y. (2020). Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infec Control and Hospital Epidemiol.*, 41,1103.
53. Falcón, G.B., Falcón, P.G. (2021). Repercusiones en la Cavidad Oral Causadas por la Infección con COVID-19. *Int. J. Odontostomat.*,15(1):23-26.
54. Biadsee, A., Biadsee, A., Kassem, F., Dagan, O., Masarwa, S., Ormianer, Z. (2020). Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms—A Potential Pathway to Early Diagnosis*Otolaryngol Head Neck Surg.*, 163(4): 722–728.
55. Capocasale, G., Nocini, R., Faccioni, P., Donadello, D., Bertossi, D., Albanese, M., & Zotti, F. (2021). How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Experimental Dental Res*, 7(1), 101–108.
56. Nuno, G.A., Carrillo, M.P., Magaletsky, M.K., Ríos, C.M., et al. (2021). Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospitalin Spain: oral and

- palmoplantar findings. *British J Dermatol.*, 184 (1): 184–185.
57. Rivera, F.E.I., Santos, R., Simpson, S., Garg, P. (2020). Incomplete Kawasaki disease in a child with Covid-19. *Indian Pediatrics*, 57, 680–681.
58. Jimenez, C. J., Ortega, Q. D., Carretero, B. I., Suarez, V. A. , Saceda, C. D., Moreno, G.C., Fernandez, N D. (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: Clinical and histological findings. *Clin Experimental Dermatol.*, 45, 892–895.
59. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*, 395, 1771–1778.
60. Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., Zartab, H., & Aflatoonian, M. (2021). Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Therapy.*, 34(1), e14578.
61. Brandáo, T.B., Gueiros, L.A., Melo, T.S., et al. (2021). Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 131(2):e45-e51.
62. Chaux-Bodard, A.G., Deneuve, S., Desoutter, A. (2020). Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.*,2020;26(2):18.
63. Soares, C.D., de Carvalho, R.A., de Carvalho, K.A., de Carvalho, M.G., de Almeida, O.P. (2020). Letter to editor: oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*,25(4):e563.
64. Aghazadeh, N., Homayouni, M., Sartori-Valinotti, J.C. (2020). Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int J Dermatol.*, 59(9):1153-1154.
65. Kämmerer, T., Walch, J., Flaig, M., French, L.E. (2020). COVID-19 associated herpetic gingivostomatitis. *Clin Exp Dermatol.*,46(1):174-176.
66. Díaz, R.M., Jimenez, R. A., Villarroel M. (2020). Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis.*, 10.1111/odi.13555. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.13555>

67. Corchuelo, J., Ulloa, F.C. (2020). Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19. *Case Report Int J Infect Dis.*,100:154-157.
68. Labé, P., Ly, A., Sin, C., et al. (2020). Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 34(10):e539-e541.
69. Cruz, T.R.O., Peraza, L.A.J., Guimaraes, D.M., Matos, V.L.H. (2020). Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist.*, 40(6):555-60.
70. Patel, J., Woolley, J. (2021). Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.*, 27 Suppl 3:768-769.
71. Chakraborty, S. (2020). Metagenome of SARS-Cov2 patients. OSF Preprints. Retrieved from <https://osf.io/jegwq/>.
72. Fernandes M.B., Dolhnikoff, M., et al., (2020). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol.*, 13(1):1848135.
73. Jimenez, C.J., Ortega, Q.D., de Perosanz, L.D., et al. (2020). Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatol.* 2020;156(10):1134-6.
74. Malih, N., Hajinasrollah, G., Zare, M., Taheri, M. (2020). Unexpected presentation of COVID-19 in a 38-year-old male patient: a case report. *Case Rep Dermatol.* 2020;12(2):124-131.
75. Tomo, S., Miyahara, G.I., Simonato, L.E. (2020). Oral mucositis in a SARS-CoV2-infected patient: secondary or trulla associated condition? *Oral Dis.*, Letter to the eitor.
76. Nuño González, A., Magaletskyy, K., Martín Carrillo, P., Lozano Masdemont, B., Mayor Ibarguren, A., Feito Rodríguez, M., & Herranz Pinto, P. (2021). Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. ¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campaña. *Actas dermo-sifiliograficas*, 112(7), 640–644. Advance online publication.
77. Cruz, T.,R.,Peraza. L., A.,Magno, G.,M., Matos, V., L.(2020).Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist.* 40:555–560.
78. Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. (2022). Hallazgos bucales en pacientes COVID-19 [Oral Findings in Patients With COVID-19]. *Actas Dermosifilogr.* Feb;113(2):183-186. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.08.007. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34545255;

PMCID: PMC8444350.

79. Carreras. P.M., Sánchez, J.A., López-Sánchez AF, Jané-Salas E, et., al. (2021). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* Apr;27 Suppl 3:710-712. doi: 10.1111/odi.13382. Epub 2020 May 29. PMID: 32369674; PMCID: PMC7267423.