



Universidad  
Nacional de  
Cuyo

REVISTA



Volumen 14  
número

**2**

2020

ISSN-1667-4243  
ISSN-2428-538X  
ON LINE

Facultad de  
**Odontología**



**UNCUYO**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE CUYO



FACULTAD DE  
ODONTOLÓGIA

## SECRETARÍA DE CIENCIA Y TÉCNICA

### Centro de Investigaciones Odontológicas

El centro brinda soporte técnico y asesoramiento para la realización de:

- Microbiología
- Cultivo celular
- Biología Molecular
- Microscopía óptica y electrónica
- Servicio de Estudio de los Materiales



**Facultad de Odontología  
U.N.Cuyo**

Centro Universitario  
Mendoza, Argentina

+54 261 4135007 int 7539

Fax +54 261 4494142

Mail: [cio.fo.uncuyo@gmail.com](mailto:cio.fo.uncuyo@gmail.com)



**R E V I S T A**

# Facultad de Odontología

Volumen 14  
número

**2**

**2020**

ISSN-1667-4243

ISSN-2428-538X

ON LINE



Universidad Nacional de Cuyo

# Autoridades



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO

Mendoza, Argentina

Ing. Agr. Daniel Ricardo PIZZI  
**Rector**

Dr. Prof. Jorge Horacio BARÓN  
**Vicerrector**

### FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dra. María del Carmen Patricia DI NASSO  
**Decana**

Prof. Od. Carlos BOSSHARDT  
**Vicedecano**

Esp. Od. Patricia ECHAGARAY  
**Secretaría Académica**

Od. Nicolás MARÓN  
**Secretaría de Asuntos Estudiantiles**

Esp. Od. Laura CALATAYUD  
**Secretaría de Posgrado**

Esp. Od. Graciela GARCÍA CRIMI  
**Secretaría de Extensión Universitaria**

Prof. Od. María Inés BORJAS  
**Secretaría de Ciencia y Técnica**

Od. Nicolás IERVOLINO  
**Secretaría de Graduados**

Esp. Od. Adriana MARRA  
**Dirección Carrera de Odontología**

Od. Carolina TABERNARO  
**Dirección Tecnicatura Universitaria en Asistencia Odontológica**  
**Dirección Tecnicatura Universitaria en Prótesis Dental**

Mgter. Alejandra LÓPEZ  
**Secretaría General de Administración**

---

### Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo

Indexada en Latindex, EBSCO y próximamente en BVS y DIALNE

Publicación sometida a arbitraje nacional y extranjero.

Distribución gratuita semestral.

# Comité Editorial

Departamento de Publicaciones de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Creado por resolución N°31/99

**Consejo Asesor presidido por la Prof. Dra. Patricia DI NASSO**

Decana de la Facultad de Odontología. UNCuyo. Mendoza. Argentina

**Coordinación Editorial**

Prof. Od. María Inés BORJAS

## COMITÉ ASESOR FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dra. María del Carmen Patricia DI NASSO  
Pacientes Especiales

Dr. Alberto José MARTÍN  
Rehabilitación

Dr. Jorge PASCUCCI  
Periodoncia

Dra. Adriana POLETTO  
Diagnóstico por Imágenes

Dra. Elena VUOTO  
Odontopediatría

Dr. Walther ZAVALA  
Ciencias básicas

Dra. Graciela PEÑA  
Endodoncia

## PROFESORES EMÉRITOS UNCUYO

Prof. Esp. Carlos PRIGIONE  
Dra. Nélica PIZZI DE PARRA

## COMITÉ EDITORIAL

Dra. Noemí BORDONI  
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Dr. Jorge Gamonal ARAVENA  
Universidad de Chile, Chile

Dra. Verónica AUSINA  
Universidad Católica de Valencia, España

Dra. María del Carmen LÓPEZ JORDI  
Universidad de la República, Uruguay

Dr. Roberto Beltrán NEIRA  
Universidad Cayetano Heredia, Perú

Esp. Francisco ERASO  
Universidad de Indiana, EEUU

## GESTIÓN EDITORIAL

Lic. Ester PERETTI  
Directora de Biblioteca - Facultad de Odontología

Florencia BERENGUA  
Traductora Pública de inglés

## Staff

**Publicación editada por la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo.**

Centro Universitario,  
Ciudad de Mendoza, Argentina  
prensa@fodonto.uncu.edu.ar  
Tels. +54 (261) 4135007- Int. 2814  
Fax. 4494142

## Edición y diagramación:

Teresa Salamunovic  
Patricia Calderón  
teresalamun@gmail.com

## Edición Diciembre 2020

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.  
Impreso en Argentina  
ISSN 1667 - 4243  
ISSN- 2422 - 538X  
ON LINE

# Sumario / Normas para los autores

<b>EDITORIAL</b>	<b>5</b>
<b>45° ANIVERSARIO</b>	<b>9</b>
<b>INVESTIGACIÓN</b>	
<b>Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites</b>	<b>11</b>
Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado	
<b>COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica</b>	<b>17</b>
Esp. Od. Sonia Lucía Marón	
<b>Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia Covid-19</b>	<b>26</b>
Dra María de los Angeles Giaquinta; Dr. Jorge Pascucci	
<b>COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?</b>	<b>31</b>
Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores	
<b>Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.</b>	<b>41</b>
Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera	
<b>Hidroxycloquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19</b>	<b>53</b>
Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser	
<b>XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología.</b>	<b>59</b>
Prof. Dra. Emilce Rivarola. Ph.D.	
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	
<b>Influencia de los factores de riesgo en la expresión clínica de los desórdenes potencialmente malignos. A propósito de un caso.</b>	<b>61</b>
Od. Gabriela Mainero; Yamila Sarin; Od. Agustina Arcuri; M. Eugenia Mugaovero; M. Eugenia Rodríguez.	
<b>Coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria: reporte de un caso clínico</b>	<b>63</b>
María Jimena; Alicia Carolina Innocenti Badano; Emilce Rivarola	
<b>Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos</b>	<b>67</b>
Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte	
<b>Hiperplasia gingival inducida por fármacos</b>	<b>73</b>
Od. Sebastián Pablo Masetti	
<b>Osteonecrosis maxilar por medicamentos</b>	<b>76</b>
Esp. Od. María Eugenia Ingrassia; Od. Jorge Gutiérrez	
<b>EDUCACIÓN</b>	
<b>Enseñando-aprendiendo en virtualidad. Ciencias de la Salud Integradas II: Medicina bucal. Odontología-UNRN</b>	<b>79</b>
Sandra J. Renou; Mariana Preliasco; Vanina Greco	
<b>INVESTIGACIÓN</b>	
<b>Várices bucales y su relación con Hipertensión Arterial: Trabajo preliminar.</b>	<b>81</b>
Od. Juan Cruz Romero Panico; Dr. Jerónimo Lazos	
<b>Biblioteca</b>	<b>85</b>

## PUBLICACIÓN:

La revista de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo, Argentina, es una publicación semestral y considera para su publicación comunicaciones originales de interés odontológico y/o áreas afines. Podrás publicar en ella autores nacionales o extranjeros teniendo en cuenta que los conceptos, juicios y opiniones son responsabilidad de los autores y que solo se aceptarán trabajos que no hayan sido publicados con anterioridad en otra revista.

**Proceso de revisión:** Todo artículo será revisado y evaluado por el comité editorial podrá aceptarlo, enviarlo a una nueva corrección o rechazarlo.

**Carácter de la publicación:** Se aceptarán artículos en las categorías:

- Investigación
- Actualización
- Casos clínicos
- Institucional.

**Aspectos bioéticos:** Todos los artículos que involucren estudios con seres humanos, órganos y/o tejidos, deben cumplir con las normas vigentes en el marco de la declaración de Helsinki. Deberán especificar en la metodología la obtención del consentimiento informado de los participantes en el estudio y la aprobación de comité de ética de la institución correspondiente.

**Presentación:** Los manuscritos serán enviados al departamento de publicaciones de la Facultad de Odontología UNCUYO en formato papel y una copia en CD o enviar por correo electrónico a [premsa@fodonto.uncu.edu.ar](mailto:premsa@fodonto.uncu.edu.ar), deben ser escritos en formato Word, hoja A4, márgenes de 25 ml. Letra Arial 11 o Times New Roman 12, interlineado de 1,5.

Debe contener:

- **Título:** Claro y conciso en Español e Inglés.
- **Autores:** Nombre completo de cada uno de los autores, institución donde se realizó el trabajo, dirección postal, correo electrónico y el grado académico o profesional. Si correspondiera aclarar la fuente de financiamiento y aprobación del comité de bioética. Si existieran coautores deberán consignarse los mismos datos.
- **Abstract o resumen:** No debe tener una extensión mayor a 150 palabras en Español e Inglés destacando objetivos, métodos y conclusiones.
- **Palabras claves:** En Español e inglés no mayor a 5 serán los términos más representativos del trabajo.
- **Estructura:** Los trabajos de investigación deben constar de: Introducción y antecedentes, métodos, resultados, discusión, conclusiones y referencias.

Los artículos de revisión bibliográfica o actualización constarán de: Introducción, revisión, método utilizados para la obtención de datos, desarrollo, discusión, conclusiones y referencias.

La presentación de casos clínicos constará de: Introducción, antecedentes, descripción del caso, discusión, conclusiones y referencias.

• **Ilustraciones:** Los esquemas, gráficos, tablas, dibujos o fotografías deben incluirse en el manuscrito y tener resolución 300 dpi. En formato jpg. O tiff. Deben ser numeradas en forma secuencial y estar citadas en el texto entre paréntesis.

• **Referencias, bibliografía:** Deben citarse a medida que aparecen en el texto con números arábigos entre paréntesis, se presentarán de la siguiente manera:

**Revistas:** Apellidos, iniciales del nombre, título del artículo, año, volumen, y número de fascículo entre paréntesis, número de página inicial y final.

**Libros:** Autores del título del libro, número de edición, lugar de edición, editorial, año de publicación.

**Capítulos de libro:** Autor del capítulo, títulos del capítulo, autores del libro, título del libro, número de edición, lugar de edición, editorial, año de publicación, página inicial y final del capítulo.

## Editorial

### Educación odontológica en Pandemia: Fortalezas!!

El 15 de Marzo de 2020, la situación de pandemia por Covid19 hizo que las actividades asistenciales, educativas, administrativas y de posgrado que se desarrollan en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo de adaptarán a una nueva realidad.

La virtualidad se hizo presente en la mayoría de los aspectos institucionales universitarios. La comunidad educativa se fue a casa y desde allí, los profesores enseñaron, los alumnos aprendieron y el personal adecuó sus actividades al formato telemático. Los Profesionales de los Servicios a la Comunidad comenzaron a conectarse con los pacientes en forma virtual. Fue rápida la instalación de un formato diferente para ejercer nuestras funciones. En principio pensamos que eran 15 días, luego fueron otros 15, y luego un par de meses y así llegamos a más de 8 meses de esta nueva realidad. Pudimos aceptar las actividades académicas, las clases, los exámenes y pensar otras estrategias didácticas que permitieran lograr el proceso de enseñanza – aprendizaje.

Recien empezaba el ciclo académico, por lo cual no fue difícil virtualizar los primeros teóricos. Siempre pensamos que volvíamos a la presencialidad pronto, pero llegamos al receso invernal y la situación continuaba. Todos los espacios curriculares se dictaron en forma virtual, los contenidos teóricos se impartieron con esa modalidad. Algunos Profesores incorporaron trabajos prácticos en el hogar y así transcurrimos el año. Las asignaturas troncales que tienen prácticas clínicas con pacientes o aquellas que resultan ser básicas para la formación del futuro profesional dejaron pendientes esas actividades para la vuelta a la presencialidad.

Contamos con Plataforma Moodle para la enseñanza y muchos de nuestros Profesores están familiarizados en el uso de herramientas digitales para la enseñanza.

La organización académica fue compleja. Aparecieron factores de los Profesores y los Estudiantes que hubo que flexibilizar: conectividad, equipamiento tecnológico, familias numerosas, coordinar horarios, adaptar materiales educativos, etc. Las Autoridades de la FO acompañamos el gran esfuerzo de los Profesores y de los Estudiantes respondiendo a los requerimientos y dificultades que aparecían. A medida que el tiempo pasaba, los estudiantes necesitaron interactuar con sus Profesores, hablar con ellos, preguntarles, escucharlos. Así aparecen las Plataformas Zoom, Meet, etc. que permitieron achicar las distancias digitales.

Fue una experiencia inolvidable y un desafío institucional responder a estos requerimientos.

Las instancias prácticas se planificaron en una propuesta de retorno gradual, paulatino muy cuidado donde se priorizaron actividades de los últimos años de acuerdo a las normas vertidas desde la Secretaría de Políticas Universitarias. Se confeccionó un Protocolo General de la Facultad. Se armaron burbujas de alumnos y docentes que trabajan en la clínica diariamente.

El proceso de retorno se inició con la seguridad que los alumnos y profesores había adquirido las competencias y circuitos de bioseguridad acordados. Cada día de este regreso lo validamos. Pacientes con turnos previos, triage a la entrada, estudiantes

## Editorial

distanciados y profesores que realizan el seguimiento de los estudiantes en cada paso de sus actividades.

Además se habilitaron Salas de trabajos prácticos y de Simulación y robótica para actividades preclínicas. Hemos aprovechado esta ventana epidemiológica donde los casos han disminuido y se encuentra un amesetamiento de la curva para adelantar competencias clínicas que habían quedado pendientes.

A medida que se adquiere confianza en los procedimientos más Profesores se suman a volver. Se agruparon Docentes de asignaturas afines que pudieran colaborar en el acompañamiento de estudiantes. El proceso es lento y muy cuidado, con circuitos seguros, elementos de protección individual y turnos de en clínicas con intervalos para ventilación e higiene de espacios y equipamiento.

Hemos evaluado que los indicadores de deserción no se dispararon. El seguimiento de los estudiantes permitió ir al rescate en situaciones difíciles.

Balance 2020: Excelente.

Nos pudimos adecuar a la realidad, fue con mucho esfuerzo afrontando problemáticas, buscando soluciones, y resolviendo dificultades. No fue fácil, debemos FELICITAR a los PROFESORES, ESTUDIANTES y PERSONAL que hicieron todo lo posible para sobrellevar la situación y sostener la Educación Superior. Nuestros docentes fueron creativos, flexibles, y siempre estuvieron abiertos a innovar y probar estrategias didácticas.

El 2021 se muestra con una nueva incertidumbre, ¿Como seguirá la pandemia?, ¿Habrá rebrotes?, ¿Llegará la vacuna? El 2021 aparece con una cuota muy grande de experiencia.

Será un nuevo desafío!!!!

**Dra. Patricia DI NASSO**

Decana



## Editorial

### Dental Education in Pandemic: Strengths !!

*On March 15, 2020, the pandemic situation caused by Covid19 made the assistance, educational, administrative and postgraduate activities that are developed in the Faculty of Dentistry of the National University of Cuyo to adapt to a new reality.*

*Virtuality was present in most of the university institutional aspects. The educational community went home and from there, the teachers taught, the students learned, and the staff adapted their activities to the telematic format. Community Service Professionals began connecting with patients virtually. The installation of a different format to perform our functions was quick. At first we thought it was 15 days, then it was another 15, and then a couple of months and thus we reached more than 8 months of this new reality. We were able to oil academic activities, classes, exams and think of other teaching strategies that would allow us to achieve the teaching-learning process.*

*The academic cycle was just beginning, so it was not difficult to virtualize the first theorists. We always thought that we would return to the presence soon, but we reached the winter break and the situation continued. All curricular spaces were taught in virtual form, the theoretical contents were taught with this modality. Some teachers incorporated practical work at home and so we spent the year. The core subjects that have clinical practices with patients or those that turn out to be basic for the training of the future professional left those activities pending for the return to the presence.*

*We have a Moodle Platform for teaching and many of our Teachers are familiar with the use of digital tools for teaching.*

*The academic organization was complex. Factors of the Teachers and Students appeared that had to be made more flexible: connectivity, technological equipment, large families, coordinating schedules, adapting educational materials, etc. The FO Authorities accompany the great effort of the Professors and Students responding to the requirements and difficulties that appeared. As time passed, the students needed to interact with their Teachers, talk to them, ask them, listen to them. This is how Zoom, Meet, etc. platforms appear. that made it possible to reduce digital distances.*

*It was an unforgettable experience and an institutional challenge to respond to these requirements.*

*The practical instances were planned in a proposal of gradual return, very careful, where activities of the last years were prioritized according to the norms issued by the Secretariat of University Policies. A General Protocol of the Faculty was drawn up. Bubbles of students and teachers who work in the clinic were created daily.*

## Editorial

*The return process began with the assurance that students and teachers had acquired the agreed biosecurity skills and circuits. Every day of this return we validate it. Patients with previous shifts, triage at the entrance, distanced students and teachers who monitor the students at each step of their activities.*

*In addition, rooms for practical work and simulation and robotics were set up for preclinical activities. We have taken advantage of this epidemiological window where cases have decreased and there is a smoothing of the curve to advance clinical skills that had been pending.*

*As confidence is gained in the procedures, more Professors will return. Teachers of related subjects who could collaborate in the accompaniment of students were grouped. The process is slow and very careful, with safe circuits, individual protection elements and shifts in clinics with intervals for ventilation and hygiene of spaces and equipment.*

*We have evaluated that the dropout indicators did not skyrocket. The monitoring of the students allowed to go to the rescue in difficult situations.*

*Balance 2020: Excellent.*

*We were able to adapt to reality, it was with a lot of effort facing problems, looking for solutions, and solving difficulties. It was not easy, we must CONGRATULATE the TEACHERS, STUDENTS and STAFF who did everything possible to cope with the situation and sustain Higher Education. Our teachers were creative, flexible, and always open to innovate and test teaching strategies.*

*2021 is shown with a new uncertainty, how will the pandemic continue? Will there be outbreaks? Will the vaccine arrive? 2021 appears with a very large share of experience.*

*It will be a new challenge !!!!!*

***Dra. Patricia DI NASSO***  
***Dean***



# 45° aniversario



# 45° aniversario



## Educación

# Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

### *Teaching dentistry in times of pandemic: virtuality, opportunities and limits*

AUTORAS

**ESP. OD. PATRICIA ECHAGARAY**

Facultad de Odontología- Universidad Nacional de Cuyo. Secretaria Académica.  
pechega@fodonto.uncu.edu.ar

**MGTER. MÓNICA CORONADO**

Facultad de Odontología- Universidad Nacional de Cuyo. Pedagoga.  
mcoronado@fodonto.uncu.edu.ar

**ESP. OD. ADRIANA MARRA**

Facultad de Odontología- Universidad Nacional de Cuyo. Coordinadora de la Carrera de Odontología.  
amarra@fodonto.uncu.edu.ar

#### RESUMEN

El objetivo de este trabajo es dar cuenta de los procesos pedagógicos y didácticos acontecidos en torno a la enseñanza de la Odontología en la virtualidad, en situación de emergencia sanitaria.

Como consecuencia de la pandemia, la enseñanza de la Odontología tuvo que ser adaptada y adecuada al entorno virtual. Este proceso requirió por parte de los equipos de gestión, las cátedras y el cuerpo docente, como del personal de apoyo, tanto como el desarrollo de nuevas capacidades.

Para ello se considerarán los registros de logros y avances, como también de las inquietudes e intentos, reportados por los docentes en su adecuación a un escenario complejo e incierto, que requirió un intenso trabajo en equipo, formación en servicio y mucha flexibilidad.

De la experiencia realizada surgen múltiples aciertos, como también dudas, que como aprendizajes, tendrán continuidad en el futuro de la formación odontológica.

Palabras clave: Enseñanza. Odontología, Pedagogía. Didáctica. Pandemia. Virtualidad

#### ABSTRACT

*The objective of this work is to give an account of the pedagogical and didactic processes that have taken place around the teaching of Dentistry in virtuality, in a health emergency situation.*

*As a consequence of the pandemic, the teaching of Dentistry had to be adapted to the virtual environment. This process required on the part of the management teams, the chairs and the teaching body, as well as the support staff, and the development of new capacities.*

*For this, the achievements and advances will be considered, as well as the concerns and attempts, reported by teachers in their adaptation to a complex and uncertain scenario, which required intense teamwork, in-service training and a lot of flexibility.*

*From the experience carried out, multiple successes arise, as well as doubts, that as learning, will have continuity in the future of dental training.*

*Key words: Teaching. Dentistry, Pedagogy. Didactics. Pandemic. Virtuality*

## Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado

### INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de la pandemia, la enseñanza de la Odontología tuvo que ser adaptada y adecuada al entorno virtual. Este proceso requirió por parte de los equipos de gestión, las cátedras y el cuerpo docente, como del personal de apoyo, el desarrollo de nuevas capacidades.

Axel Rivas (1) plantea, en función del contexto mencionado, que se trata de una “pedagogía de la excepción”. En efecto, el carácter excepcional de lo sucedido ha requerido idear un conjunto de respuestas pedagógicas y didácticas, referidas al enseñar, al aprender, al desarrollo del currículum, y a las formas de relacionarnos con nuestros estudiantes. Respuestas que se han modificado y mejorado en función de las experiencias y aprendizajes realizados por los docentes, que afrontaron el nuevo escenario, de forma creativa y flexible, no sin vacilaciones y dudas, pero convencidos de que era necesario.

Para CEPAL/UNESCO (2) se trata de una crisis sin precedentes, a nivel global, mundial que ha exigido la suspensión de las clases presenciales para millones de estudiantes en el mundo y, así, ha dado origen a tres campos de acción principales: “el despliegue de modalidades de aprendizaje a distancia, mediante la utilización de una diversidad de formatos y plataformas (con o sin uso de tecnología); el apoyo y la movilización del personal y las comunidades educativas, y la atención a la salud y el bienestar integral de las y los estudiantes”.

Estas son precisamente las tres dimensiones a las que la Facultad de Odontología de la UNCuyo ha prestado especial cuidado, dado que se trata de una institución, que por su trabajo en el campo de la salud, tiene una perspectiva amplia e integral de la misma.

Institucionalmente se afrontó el desafío de sostener la calidad de la formación, de garantizar el logro de las competencias básicas que conducen al logro del perfil profesional de egreso, de aprender a moverse en un nuevo entorno, de acompañar las trayectorias estudiantiles, muchas de ellas afectadas por las profundas desigualdades que se pusieron en evidencia en estas épocas, y de evaluar los aprendizajes de forma confiable y pertinente.

Numerosas prácticas de enseñanza y de evaluación, surgidas en la virtualidad, interpelaron diversos aspectos o dimensiones del quehacer docente, promoviendo una reflexión profunda sobre la didáctica de las diversas disciplinas que confluyen en el campo odontológico, como también advertir los límites infranqueables que demandan la presencialidad y el trabajo clínico en sus entornos habituales.

Respecto a la virtualidad, Canelotto (en Dussel, Ferrante y Pulfer; 3) plantea que se trató de una «educación remota de emergencia», que en Argentina “se inició con el Decreto presidencial N° 260/2020 del 12 de marzo”. Las normas ministeriales, posteriores, que surgieron para sostener la continuidad pedagógica sugerían y habilitaban a las universidades a hacer las adecuaciones para la implementación “transitoria de modalidades de enseñanza a través de los campus virtuales”, además de reprogramar el calendario académico (Res. N° 104-ME-2020).

Ante la presunta transitoriedad de la primera etapa y la profunda incertidumbre ante el devenir académico en pandemia, las frecuentes reuniones intracátedra y de las cátedras afines, con los equipos de gestión, permitieron calibrar el proceso, y organizar los marcos normativos internos necesarios para legitimar un conjunto de prácticas que

iban surgiendo ante la necesidad de dar respuesta a la formación mediada por tecnologías, a distancia o virtual.

Cada cátedra conformó un equipo de trabajo, que permitió que se desarrollaran materiales, acciones tutoriales, mediaciones didácticas y se construyeran, y reconstruyeran en función de los nuevos aprendizajes, espacios de trabajo, tales como un aula en la plataforma, foros, espacios de consulta, reuniones sincrónicas y prácticas clínicas virtuales. A lo largo de todo el proceso fue clave el acompañamiento del área de educación a distancia, que administró este nuevo entorno, capacitó en servicio y gestionó que las cátedras se apropiaran de sus espacios en la plataforma institucional.

Respecto a la cuestión metodológica, es decir, respecto a la modalidad de trabajo adoptada institucionalmente para promover y acompañar a los equipos docentes en este proceso, se destaca un modelo de gestión participativo y abierto, que permitió el diálogo y la elaboración de consensos, la formulación progresiva de normas, la exploración de alternativas y la socialización continua de experiencias.

Resulta importante dejar un registro de lo acontecido y del proceso experimentado, para ello son fundamentales las notas tomadas en las reuniones realizadas, que permiten advertir las etapas o fases que se han ido sucediendo a lo largo de este ciclo lectivo en desarrollo.

### MÉTODO UTILIZADO

Para elaborar este texto se han considerado las notas tomadas por el equipo de la Secretaría Académica desde el mes de marzo hasta octubre de 2020. Dichas notas fueron registradas por tres integrantes del mismo, cotejadas y sistematizadas.

Las reuniones a las que hacen referencia

## Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado

fueron convocadas y coordinadas desde el Decanato y la Secretaría Académica, con grupos de docentes organizados en función de diversos criterios: por ciclo (básico y de formación profesional), por trayectos de formación, equipos de cátedras afines, cátedras preclínicas y clínicas, etc. Así, los docentes o los miembros de los equipos de cátedra, pudieron asistir a diversas reuniones de trabajo.

Cada una de éstas tuvo una duración promedio de una hora y media a dos horas y media, y tuvo como objetivo considerar lo trabajado hasta la fecha de realización de la misma, revisar lo actuado, compartir experiencias, plantear inquietudes y proponer alternativas de trabajo con relación a problemas emergentes y proyecciones hacia el futuro inmediato.

### DISCUSIÓN

A lo largo de este ciclo lectivo 2020, que aún no finaliza se ha sostenido la trama institucional a través de encuentros o reuniones de trabajo mediante Zoom, tanto de las cátedras, como desde la gestión académica. En las mismas se ha tratado todas las temáticas que han ido surgiendo a lo largo de la experiencia realizada.

Las notas tomadas en cada una de ellas reflejan, sucesivamente, lo siguiente:

1. La incertidumbre inicial, el carácter aparentemente provisorio que tuvieron las primeras medidas que se tomaron para dar continuidad a las clases, en un entorno que para muchos docentes era absolutamente desconocido. La respuesta de resistencia o de expectativa de una próxima vuelta a la "normalidad". La primera construcción de marcos normativos para adecuar el régimen académico.

2. El arduo proceso de adaptación y la expectativa de "volver" luego de las vacaciones de julio, de forma coincidente con los exámenes parciales que se es-

peraba tomar en la presencialidad, La emergencia de experiencias de logro de algunas cátedras que reportaban avances en la elaboración de materiales y en las estrategias de seguimiento y acompañamiento de los estudiantes. Los aprendizajes de los primeros exámenes finales en la virtualidad, que tuvieron un ensayo y preparación previa.

3. La reformulación del proceso, a partir de la constatación de la continuidad, incierta, de la situación de virtualidad, con la expectativa de realizar las prácticas requeridas en los últimos meses del año. La consolidación de la realización de evaluaciones de proceso o formativas virtuales con sus logros y errores, sus aprendizajes y el desarrollo de diversas alternativas.

4. La valoración de lo aprendido y la percepción de solvencia creciente de las cátedras en el afrontamiento de los desafíos de la virtualidad, el impacto de compartir experiencias e inquietudes comunes, de socializar estrategias y de delimitar los alcances de la formación en la virtualidad.

En el mes de octubre se organizó, en la semana de la Odontología, unas jornadas para compartir experiencias pedagógicas a las que se presentaron casi todas las cátedras de la Facultad. En las mismas compartieron logros, mostraron materiales de aprendizaje, explicitaron las dinámicas de trabajo implementadas y comentaron la respuesta de los estudiantes a las mismas. Resultó sumamente significativo para todos los participantes de las mismas el nivel de calidad de las propuestas, el desarrollo de estrategias didácticas y la satisfacción con el trabajo realizado, en muchos casos, a partir de la ausencia de toda experiencia en la virtualidad.

En cuanto al sostén normativo e estas prácticas, cabe destacar que las resoluciones surgidas desde el ámbito ministerial, como de la Universidad y de la misma Facultad, en consonancia, in-

tentaban acompañar el proceso, ya que Como refiere Canellotto (3), "se tenía conciencia de que la velocidad con la que las universidades, los profesores y los estudiantes tuvieron que mudarse hacia la formación en línea no tenía precedentes", como tampoco estaba contemplada en el reglamento interno o en el régimen académico de la Facultad.

Respecto al punto 3., se registra en una las notas de las reuniones realizadas en el mes de junio, una intervención de la Dra. Di Nasso, Decana de la Facultad (4) que manifiesta la importancia clave de sostener a nuestros estudiantes, como también la necesidad de "enseñar y evaluar de otra forma". No se trata de transponer la presencialidad en la virtualidad, de modo forzado, sino de repensar las formas, los modos, las estrategias de enseñanza. Asimismo destaca, la necesidad de cuidar la salud mental, tanto de los mismos docentes como de los estudiantes. Ante la extensión incierta del tiempo en la virtualidad sugiere a los docentes asumir una postura calma y paciente, pues todos como comunidad, estamos aprendiendo. Propone trabajar con convicción y esperanza y afrontar las evaluaciones desde un lugar que priorice su carácter formativo. Otro eje de análisis de estos registros se refiere a las acciones emprendidas por las cátedras para el aseguramiento de las trayectorias estudiantiles, en las que ha sido fundamental el trabajo del SAPOE y la Secretaría de Asuntos Estudiantiles.

1. Detección temprana del grupo de estudiantes con problemas de conectividad a fin de informar a las cátedras para que puedan tomar las medidas correspondientes. Desarrollo de acciones para subsanar estas dificultades.

2. Definición del grupo objetivo de estudiantes activos en la cátedra y desarrollo de estrategias tutoriales de seguimiento.

## Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado

3. Acciones de acompañamiento por parte de las cátedras a los estudiantes que ya han cursado el espacio curricular afrontaban los exámenes finales en la virtualidad.

4. Participación de los estudiantes en la evaluación del proceso llevado a cabo por la cátedra en la virtualidad.

Resulta particularmente significativo este último punto, ya que muchas cátedras refieren que modificaron sus prácticas de enseñanza a partir de la retroalimentación ofrecida por los estudiantes, cuando los docentes les ofrecieron la oportunidad de hacerlo.

En cuanto a la evaluación se puede advertir en los registros realizados lo siguiente:

1. Muchas dudas respecto a qué y, sobre todo, cómo evaluar los aprendizajes en la virtualidad con los recursos tecnológicos disponibles.

2. Preocupación por los aspectos metodológicos y la confiabilidad de los resultados. Consultas frecuentes y sistemáticas al área de Educación a Distancia de la Facultad e interconsultas entre cátedras respecto a las modalidades utilizadas.

3. Experiencias compartidas de evaluaciones realizadas de forma sincrónica y asincrónica que fueron satisfactorias. Detección de algunas dificultades y de situaciones complejas en torno a la evaluación. Desarrollo de normativa específica.

4. Socialización de actividades de evaluación de proceso y finales que fueron consolidando una modalidad de evaluación transparente, objetiva y confiable. Cabe referir al respecto que en el punto 2. de este proceso, se sugirió a los docentes realizar "ensayos". En efecto, ante la proximidad de los exámenes parciales y las dudas surgidas respecto a la metodología, se propuso a los docentes llevar a cabo ensayos, pruebas con los estudiantes para que tanto ellos, como éstos, se sintieran cómodos y confiados

en el proceso de evaluación.

Respecto a las prácticas clínicas se fue configurando progresivamente una perspectiva respecto a su realización:

1. Desarrollo de propuestas tentativas para la virtualidad; exploración de alternativas.

2. Elaboración de materiales y de estrategias didácticas (estudio de casos, revisión bibliográfica y aplicación a casos concretos, aula invertida, microexperiencias con entornos y materiales alternativos, etc.).

3. Delimitación de las competencias clínicas que se pueden desarrollar en la virtualidad y de las que requieren, necesariamente, de la presencialidad, de un entorno adecuado, de supervisión docente y de trabajo con pacientes.

4. Planificación de las actividades a desarrollar en la presencialidad, cuando la misma sea segura y posible.

En cuanto a este último punto se destaca la revisión curricular que implicó distinguir en las competencias clínicas, aquellas que pueden adquirirse en un entorno virtual y aquellas que no. Si bien es un principio de la formación odontológica la articulación entre teoría y práctica, se comenzó trabajando con el propósito de no disociarlas, por lo cual se realizaron actividades en la virtualidad que apuntaban a algunas de dichas competencias. No obstante, a medida que transcurrió el proceso incierto de adecuación a la virtualidad, se fueron definiendo aquellas que quedarían en suspenso, en espera de la vuelta a la presencialidad. Esto implicó una reformulación no solo curricular, sino en el calendario académico y en la temporalidad del ciclo lectivo 2020 que aún no se resuelve.

En cuanto a las vivencias de los docentes en este trayecto se puede destacar lo siguiente:

1. Incertidumbre, ansiedad y mucha preocupación por dar respuesta a la emergencia, en la mayoría de los casos,

sin contar con los saberes requeridos o la experiencia previa.

2. Dudas y experiencias. Apoyo en el equipo interno, consultas a los equipos asesores (temas tecnológicos, didácticos, referidos a los estudiantes o a los alcances de las normativas) y realización de experiencias cada vez mejor logradas de enseñanza. Desarrollo de reglas para la interacción con estudiantes y organización de los tiempos de trabajo.

3. Confianza creciente en las propias capacidades y las del equipo docente. Generación de una sinergia interna en las cátedras, en donde se valoraron las diversas habilidades y, de algún modo, el lazo intergeneracional, entre docentes más jóvenes (y familiarizados con el entorno) y los de más experiencia en la disciplina pero menos en cuanto a los escenarios virtuales.

4. Valoración de los logros realizados, satisfacción con algunos resultados, reconocimiento de aprendizajes realizados y de aspectos o dimensiones de su desarrollo profesional y como cátedras que se capitalizarán en cualquier contexto futuro. Desarrollo de materiales de aprendizaje, sistematización de la enseñanza, elaboración de secuencias didácticas, construcción de aulas virtuales, seguimiento de estudiantes, etc. Este proceso no solo afectó a los docentes, sino a toda la comunidad educativa. Canelotto (3) comenta que "la desorientación de los primeros días, producto de la velocidad que impuso la emergencia, fue dando paso, progresivamente, a la reorganización de las condiciones administrativas y académicas". Este autor identifica tres etapas: la primera, que abordó la quincena inicial, provisoria; la segunda, de afianzamiento de la situación de aislamiento, que fue más extensa y que dieron origen a las primeras comunicaciones y normativas ministeriales, con un horizonte de retorno tras el receso invernal; y la, supuestamente, última etapa que esta-

## Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado

mos transitando, en que se analizan los procesos de acreditación de saberes y las proyecciones a modalidades mixtas o bimodales en el futuro inmediato.

En lo que se refiere a la dimensión tecnológica, surge de los registros de las diversas reuniones realizadas, algunos problemas derivados de la precariedad de la plataforma, ante la gran demanda y el alto tránsito de estudiantes y docentes en la misma. Dado que la misma colapsó cada tanto, fue preciso que los equipos docentes reformularan algunas prácticas o tuvieran en cuenta otras alternativas. El uso de videollamadas o de Zoom o Meet para reuniones sincrónicas fue gestionado con mayor frecuencia a medida que se avanzaba en el proceso, con algunas variantes que resulta interesante considerar, tales como la distribución de estudiantes en pequeños grupos con docentes con funciones tutoriales.

Uno de los aspectos más complejos de resolver y, cabe señalar, más dolorosos, de todo este proceso fue el grupo de estudiantes sin conectividad, o con una conectividad débil o intermitente, que no pudieron dar continuidad a sus estudios. En algunos casos, las políticas de acompañamiento implementadas desde la Facultad, pudieron moderar esta situación, no obstante, si bien el número fue relativamente pequeño dentro de la población estudiantil, el tema fue objeto de consideración en todas las reuniones con docentes que propusieron alternativas para los mismos.

Para finalizar, las notas de las últimas reuniones y de las jornadas de presentación de experiencias reflejan con claridad los siguientes logros:

1. Capacidad de respuesta y flexibilidad ante la inmersión abrupta en la virtualidad, con una mejora constante y sostenida de los espacios en la plataforma que perdurarán tras la emergencia.
2. Desarrollo o sistematización de materiales de aprendizaje, elaboración de

módulos de aprendizaje o secuencias didácticas, de sistematizaciones para estudios de casos clínicos.

3. Valoración de una mayor horizontalidad en el trabajo en equipo, como también del apoyo profesional y emocional que la cátedra ofrece a sus docentes en el trabajo colaborativo.

4. Revisión de los criterios de formación práctica y de su desarrollo en instancias virtuales.

5. Uso variado y creciente de diversos recursos TIC, desde la plataforma, grupos de Whatsapp, canales de YouTube, etc., como también de estrategias didácticas y de tutorías.

6. Revisión de los criterios de evaluación, como también de los instrumentos y de los principios de objetividad, confiabilidad y transparencia.

7. Revisión de la propuesta integral de la cátedra, de su programa analítico, sus unidades de aprendizaje y de los contenidos, de lo esencial y lo superfluo.

8. Apoyo a estudiantes que cursaron los espacios curriculares en la presencialidad repasen para sus exámenes finales con los materiales y recursos alojados en la plataforma.

9. Reconocimiento del desarrollo profesional como proceso de aprendizaje continuo; a la par de los estudiantes; en la virtualidad; valoración de la formación en TIC que ofrece nuestra Universidad.

10. Redefinición de las competencias clínicas necesarias para el logro del perfil profesional, en función de los diversos entornos y alternativas de aprendizaje (presencialidad/virtualidad).

11. Importancia del trabajo institucional colaborativo, del intercambio de estrategias, recursos, saberes y prácticas.

12. Desarrollo de normativas al servicio de la resolución de problemas que afectan la enseñanza y el aprendizaje, la evaluación y el seguimiento de estudiantes.

## CONCLUSIONES

Queda pendiente de análisis las últimas reuniones de este año y de este ciclo lectivo tan intenso y significativo, en muchos sentidos, en el cual hubo que afrontar la incertidumbre y reformular constantemente la estrategia de trabajo. No obstante, y de forma provisoria, se puede destacar que esta inmersión forzada y abrupta en la virtualidad, si bien generó mucha sobrecarga en los equipos docentes, ya aceptada como extensa y casi indeterminada, fue asumida como un desafío y una oportunidad.

La capacidad de adaptación, de transformación y de reinversión de los docentes ha sido clave en este proceso, como también el sostén y acompañamiento de sus pares en estas reuniones, y del equipo de gestión, como también la actuación del Consejo Directivo en las cuestiones que hacen a la toma de decisiones que regulan los procesos emergentes de esta educación en la excepcionalidad.

Como refiere Canellotto (3) "la emergencia disparó la necesidad de responder con rapidez a situaciones institucionales novedosas e imprevistas". La prolongación indefinida del tiempo de aislamiento, hizo que los procesos pedagógicos y didácticos avanzaran a saltos, como se ha expuesto, en tramos de expectativas de próximo retorno seguidas de extensiones tentativas, que a su vez volvían a alargarse, generando nuevas adaptaciones. Para este autor, "la excepcionalidad, la transitoriedad y la variabilidad del contexto que produjo la pandemia afectaron centralmente a la enseñanza, a la evaluación y a la acreditación de las asignaturas. Sin embargo, sus efectos se extendieron también a las actividades académicas y administrativas y a la vida institucional en su conjunto". En este sentido la autonomía de las universidades y la capacidades de gestión de sus unidades académicas, especialistas en su campo

## Enseñar odontología en tiempos de pandemia: virtualidad, oportunidades y límites

Esp. Od. Patricia Echagaray; Esp. Od. Adriana Marra; Mgter. Mónica Coronado

disciplinar, permitieron generar o flexibilizar su propio un régimen académico conforme a las circunstancias.

En cuanto a lo metodológico, las notas de las reuniones, consideradas desde tres perspectivas, permiten hacer una lectura fina del proceso, como también recuperar algunos momentos de crisis o de ruptura, en la cual los docentes se fueron desprendiendo de expectativas y reformularon su contrato educativo con sus pares y con los estudiantes. Estos últimos hicieron un aporte significativo a la

mejora de la enseñanza en la virtualidad, cuando se les dio el lugar, ofreciendo retroalimentación valiosa y significativa sobre algunas prácticas. De hecho, muchos docentes comentaron en las reuniones finales que las observaciones, aportes, reacciones y sugerencias de los estudiantes les permitieron introducir cambios relevantes en su trabajo, que mejoraron, en consecuencia, los resultados.

La enseñanza de la Odontología tiene rasgos y singularidades propias, únicas, respecto a otras carreras universitarias,

aún del campo de la salud. Si bien gran parte de su enseñanza se puede resolver en un entorno virtual, los aspectos medulares de la misma, que hacen al campo clínico y a las prácticas con pacientes, no pueden ser reemplazadas, ni simuladas, ni omitidas. Requieren necesariamente de la presencialidad. De allí que el nuevo desafío para estos meses que quedan de este ciclo lectivo y del siguiente sea resolver satisfactoriamente esta cuestión conforme a los protocolos correspondientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- RIVAS, A. (2020)** *Pedagogía de la Excepción ¿Cómo educar en pandemia?. Documento de trabajo. 1ª. Edición. Buenos Aires: Santillana.*
- CEPAL (2020)** *La educación en tiempos de pandemia COVID-19. Informe COVID-19- CEPAL/UNESCO. Recuperado el 04/10/2020 en: [https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45904/1/S2000510\\_es.pdf](https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45904/1/S2000510_es.pdf)*
- CANELOTTO (2020)** *Universidades viralizadas: la formación en y post pandemia. En: Dussel, I.; Ferrante, P.; Pulfer, D. (comp.) (2020) Pensar la educación en tiempos de pandemia: entre la emergencia, el compromiso y la espera. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: UNIPE: Editorial Universitaria. Recuperado el 05/10/2020 <https://abacoenred.com/wp-content/uploads/2020/08/pensarlaeducacion.pdf>*
- DI NASSO, P. (2020)** *Reunión con docentes de primero y segundo año. Fecha de realización: 01/06/20.*

## Investigación

# COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica Revisión Sistemática

### *COVID-19 and the elderly people a dental look*

AUTORA

#### **ESP. OD. SONIA LUCÍA MARÓN**

Cátedra de Odontogeriatría - Centro de Atención al Adulto Mayor. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.  
*smaron@fodonto.uncu.edu.ar*

#### **RESUMEN**

La infección por Coronavirus ha sido considerada por la OMS como una pandemia. El primer brote de neumonía por COVID-19 se originó en la ciudad de Wuhan, a finales de diciembre de 2019. Desde entonces, la infección se ha extendido rápidamente al mundo. Los estudios epidemiológicos demuestran que la población de mayor riesgo en cuanto a síntomas y complicaciones son los mayores de 60 años, aunque la población que hace de vector de la infección en mayor medida es la que está entre 25-30 años. La pandemia visibilizó a un grupo de riesgo vulnerable comprendido por las personas mayores. Fue necesaria la aparición del virus para que reflexionáramos sobre ellos. Surgen muchos interrogantes desde la odontología, tales como mitos de la vejez, abordaje odontológico, las implicancias de las enfermedades bucales en la comorbilidad, mortalidad y/o vulnerabilidad. La presente revisión tiene como objetivo abordar el rol que cumple el odontólogo en la salud y calidad de vida de los adultos mayores ante la contingencia del COVID-19.

Palabras clave: COVID19- Envejecimiento - Personas Mayores - Odontología

#### **ABSTRACT**

*Coronavirus infection has been considered by the WHO as a pandemic. The first outbreak of pneumonia due to COVID-19 originated in Wuhan's city in late December 2019. Since then, the infection has spread rapidly to the world. Epidemiological studies show that the population at most significant risk in terms of symptoms and complications is those over 60 years of age, although the population that acts as the vector of the infection to a greater extent is between 25-30 years. The pandemic made visible a vulnerable risk group comprised of older people. The appearance of the virus was necessary for us to reflect on them. Many questions arise from dentistry, such as old age myths, dental approach, the implications of oral diseases on comorbidity, mortality, and/or vulnerability. This review aims to address the role of the dentist in the health and quality of life of older adults in the face of the COVID-19 contingency.*

*Keywords: COVID19 - Aging - Older adults - Dentistry*

#### **INTRODUCCIÓN**

Debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fe-

cundidad, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo

de edad en casi todos los países. El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

pública y el desarrollo socioeconómico, pero también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad (1).

Este grupo etario heterogéneo si bien vive más años estos suelen estar acompañados de enfermedades crónicas como consecuencia del proceso natural de envejecimiento en el cual ocurren cambios o modificaciones a nivel molecular, celular, tisular y orgánico que contribuyen a la progresiva disminución de la capacidad del organismo para mantener su viabilidad (1,2).

La aparición del virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) desencadenó la COVID-19, considerada por la OMS una pandemia que puede afectar a toda la población sin embargo hay grupos que manifiestan complicaciones graves y son considerados de riesgos entre ellos se encuentran las personas mayores (2,3).

Desde el punto de vista de las profesiones más expuestas a COVID-19, con mayor riesgo de contagiarse y contagiar está la Odontología. Por ello con este trabajo se intenta en base a la bibliografía disponible abordar el rol que cumple el odontólogo en la salud y calidad de vida de los adultos mayores ante la contingencia del COVID-19 (4).

### METODOLOGÍA:

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de un total de 29 referencias bibliográficas. Se utilizaron artículos científicos en inglés y español en formato electrónico, disponibles en las bases de datos SNRD (Sistema Nacional de Repositorios Digitales), PubMed, SciELO, y en el motor de búsqueda Google Académico, además se exploró en páginas web de los ministerios de salud, OMS, sociedades científicas y páginas web nacionales e internacionales. Se analizó la calidad, fiabilidad y va-

lidez de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión.

### DESARROLLO: COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus humano (SARS-CoV-2) que actualmente se propaga principalmente de persona a persona y representa el agente causante de una enfermedad potencialmente mortal que constituye un gran problema de salud pública mundial. El primer brote de neumonía por COVID-19 se originó en la ciudad de Wuhan, a finales de diciembre de 2019. Desde entonces, la infección por neumonía se ha extendido rápidamente desde Wuhan a más de 140 países, Argentina entre ellos (4).

Los principales mecanismos de transmisión descritos en la literatura son a través las gotas de Pflügge, aerosoles y el contacto directo con superficies contaminadas. (por ello la odontología es una de las profesiones de mayor riesgo de contagiar y contagiarse). El periodo de incubación está estimado en una media de 5-6 días, aunque existe evidencia de periodos cercanos a los 14 días. En la mayoría de los casos, la COVID-19 produce síntomas leves como tos seca, cansancio y fiebre. Otros síntomas son: dolor, congestión nasal, rinorrea, dolor de garganta o diarrea. Algunas personas que se infectan también pueden ser asintomáticas. En el caso de las personas mayores la presentación podría ser inicialmente sin fiebre y estar asociada a decaimiento, desorientación y agitación, además de la sintomatología ya descrita. Al igual que con otras enfermedades respiratorias, como la influenza, las personas mayores y personas con condiciones médicas preexistentes requieren de monitoreo activo ya que pueden ser vulnerables a enfermarse más severamente con el virus, por lo que es importante que los lugares a los que asisten o donde residen personas mayores sigan

algunas indicaciones generales y específicas de acuerdo con cada caso. Los estudios epidemiológicos demuestran que en la población de mayor riesgo en cuanto a síntomas y complicaciones se encuentran los mayores de 60 años y las personas que padecen enfermedades cardíacas, respiratorias y diabetes. Siendo la población que hace de vector de la infección en mayor medida la que está comprendida entre 25-30 años (2-4).

### Envejecimiento positivo, vejeísmo, vejez y personas mayores

El envejecimiento humano es un proceso que altera los principales sistemas fisiológicos, lo que hace que las personas mayores sean más frágiles y susceptibles al deterioro de su capacidad física y funcional. Aunque el envejecimiento no es sinónimo de enfermedad, con la edad avanzada, las personas se vuelven más vulnerables y, por lo tanto, tienen mayores necesidades sociales, físicas y psicológicas (4,5).

La vulnerabilidad social puede entenderse como multidimensional, afectando a individuos, grupos y comunidades de diferentes maneras e intensidades, y en diferentes niveles de su bienestar. Resulta de factores como la jubilación, la reducción de ingresos, la discriminación, el aislamiento social y familiar y una deficiencia en las políticas públicas para apoyar a estas personas mayores. Como se considera dinámico, implica no solo la pobreza relacionada con los ingresos, sino también una comprensión de los eventos que perjudican las relaciones sociales, culturales, políticas y económicas. Mejorar esta comprensión puede contribuir a reducir la vulnerabilidad de los ancianos, ya que está relacionado con los factores estructurales de la sociedad (5,6).

Afirmar que la edad no constituye un diagnóstico pues nadie está enfermo "de viejo", es un consenso cultural reciente y no fácil de asimilar. Somos testigos y padecemos incluso en nuestras aulas, de

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

“viejismo”, concepto acuñado en 1965 por Butler para referirse al proceso de elaboración de estereotipos y discriminación sistemática contra las personas, sólo por el hecho de ser mayores. Este proceso puede adoptar muchas formas, desde actitudes prejuiciosas entre personas, hasta implementación de políticas y prácticas institucionales discriminatorias que perpetúan clichés sobre los adultos mayores, quienes son muchas veces representados descansando en sillas mecedoras, con problemas auditivos y físicamente restringidos. El viejismo o “edadismo”, se puede apreciar en innumerables áreas de nuestra sociedad, incluso desde una plataforma humorística, pensando equivocadamente que el humor contrarresta todo efecto negativo hacia el adulto mayor. Empero, es conocido que además del componente cronológico, existen componentes fisiológicos y sociales que guardan relación con la vejez. Para gran parte de las personas mayores (PM), la edad por sí sola ya no es un elemento certero para determinar ni su envejecimiento, ni la calidad de vida asociada a este fenómeno. El problema no es sólo la edad y en el ámbito sanitario, el factor de riesgo que de ella se puede derivar (inflammaging: conexión entre los procesos que provocan el envejecimiento y un tipo de inflamación crónica de baja intensidad); lo que hoy se preconiza es que la persona pueda mantener una buena calidad de vida, es decir, que no solamente se asegure un envejecimiento “saludable” y “activo”, sino que en consonancia con la Organización Mundial de la Salud (OMS), experimente un “envejecimiento positivo”. Como concepto, el envejecimiento positivo contiene en sí mismo, las significaciones del envejecimiento saludable y activo, que integran aspectos sociales y sanitarios en la promoción del buen envejecer. El desarrollo de estos enfoques ha sido secuencial y acumulativo, de tal forma que el nuevo paradigma incorpora los postulados anteriores en vez de reem-

plazarlos. El envejecimiento positivo agrega al envejecimiento saludable y activo, una preocupación explícita por el bienestar subjetivo de las PM posicionándolos como sujetos de derechos (5,7,8).

El derecho de la vejez, vigente en la República Argentina, exige establecer mecanismos de protección diferenciados para el colectivo de los mayores. El artículo 75 inciso 23 de la Constitución Nacional impone la obligación de asegurar la igualdad de oportunidades y de trato de las personas situadas en contextos vulnerables, entre las cuales se encuentran precisamente, los mayores. Asimismo, nuestro país ha ratificado la Convención Interamericana sobre la protección de los derechos humanos de las Personas Mayores, por la Ley 27.360, y le ha otorgado así jerarquía supralegal. Este tratado internacional, único en su especie en todo el mundo, prohíbe enfáticamente la discriminación por razones de vejez y reconoce el derecho al bienestar, a la salud y a los cuidados de las personas mayores, cualesquiera sean las circunstancias de vida (9).

En concordancia a lo expuesto hay que agregar que los lineamientos consensuados por la Organización Mundial de la Salud respecto del Decenio del Envejecimiento Saludable (2020-2030) incluye entre sus principios “la urgencia de adoptar medidas y alinear las actuaciones e inversiones para mejorar la vida de las personas mayores, sus familias y comunidades”. En esta línea plantea la necesidad de que los Estados miembros elaboren planes para contingencias en caso de emergencias humanitarias a fin de garantizar una respuesta humanitaria para todas las edades. Al mismo tiempo, será necesario incrementar la estrategia de atención primaria de salud para aplicar la atención integrada para personas mayores, en particular, en casos de una emergencia humanitaria (9,10).

Es imprescindible poder, en este contexto, sensibilizar sobre las necesidades sa-

nitarias de las poblaciones que envejecen y las personas mayores, para reducir el nivel de “viejismo” en las intervenciones sociales y sanitarias (8,10).

Hay que destacar la importancia de atender y escuchar a las propias personas mayores, para que indiquen sus preferencias y perspectivas con respecto a la prestación de salud, y dar resonancia a sus opiniones (9,10).

Actualmente la tipificación de tercera edad resulta ser un indicador cronológico acotado y restrictivo, muy sesgado por influencias de variables culturales, entre ellas las económicas como “edad de jubilación”, “sustentabilidad de sistema de pensiones”, etc. Se hace necesario proponer a luz de la prolongación de la vida bajo conceptos de envejecimiento ya expuestos, una nueva escala de tipificación o taxonomía cronológica de las personas, frente a la mayor expectativa de vida que se les presenta al cumplir 60 años. En pleno siglo XXI, en nuestra sociedad, la validez y/o pertinencia de una clasificación para PM de 60 o 65 años, sinonimia de jubilación, retiro, enfermedad y aún más, de vulnerabilidad, no se condice con los indicadores socio-sanitarios, así como con las cada día más amplias expectativas de longevidad vigentes en gran parte del mundo. Además, la categoría tercera edad está “cargada” negativamente con prejuicios sociales que también afectan al ámbito de la salud. En 2005, la Academia Latinoamericana de Medicina del Adulto Mayor (ALMA), alertaba al respecto: “El “viejismo” contamina toda la estructura sanitaria e impide, o al menos dificulta, el acceso de los adultos mayores a lo que ellos más valoran: la salud y la autonomía personal”. Por tanto, urge centrar gran parte de nuestro análisis y que hacer, en la denominada 4ta edad, que resulta ser aquella población más vulnerable y que representa socio-culturalmente, el mayor desafío. Al respecto, una de las clasificaciones más aceptadas en el ámbito gerontológico es la de Hernández y col. que

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

subdivide al adulto mayor en: a) viejos-jóvenes (de 60 a 74 años), b) viejos-viejos (de 75 a 89 años), y c) viejos-longevos (de 90 a más años) (5).

En el mundo en desarrollo, particularmente en América Latina, hay evidencia de grandes inequidades en el acceso y uso de servicios dentales entre grupos sociales, étnicos, y económicos, afectando en gran medida a las personas mayores (León et al.2018). Estas inequidades, sumadas a la situación actual impuesta por la pandemia COVID-19, será aún más crítico para personas mayores que residen en instituciones de cuidados de larga estancia con problemas cognitivos o deterioro funcional (5,9,11).

### Envejecimiento biológico. Inmunosenescencia

Un cambio fisiológico importante por el proceso de envejecimiento en los adultos mayores es que presentan un sistema inmunológico menos eficiente y por lo tanto son más susceptibles a las enfermedades infecciosas emergentes.

En consecuencia, no es sorprendente que los datos han demostrado que los adultos mayores tenían más riesgo de infección por COVID-19. Adicionalmente, los que tienen comorbilidades son con un mayor riesgo de resultados fatales por infección COVID-19.

El concepto de inmunosenescencia refleja cambios relacionados con la edad en las respuestas inmunitarias, tanto celulares como serológicas, que afectan el proceso de generación de respuestas específicas a antígenos extraños y propios. El deterioro del sistema inmunológico con la edad se refleja en una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, una peor respuesta a la vacunación, una mayor prevalencia de cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades crónicas. Tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa se ven afectadas por el proceso de envejecimiento; sin embargo, la respuesta adaptativa pa-

rece verse más afectada por los cambios en el sistema inmunológico relacionados con la edad. Además, los individuos de edad avanzada tienden a presentar un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se ha implicado en la patogenia de muchas enfermedades relacionadas con la edad (aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis y diabetes). Sin embargo, algunas personas llegan a edades avanzadas sin ningún problema de salud importante, lo que se conoce como envejecimiento saludable. La disfunción del sistema inmunológico parece estar mitigada de alguna manera en esta población, probablemente debido a factores genéticos y ambientales (12–14). La senescencia inmunológica predispone a los ancianos a las infecciones y a una recuperación más retardada o ineficaz. Tanto las formas innatas como adquirida de la respuesta inmunológica están afectadas por los cambios del envejecimiento. Se observa una alteración de la función de los macrófagos, esencialmente la fagocitosis y la presentación de antígenos. El número de células dendríticas disminuye, pero su función no se ve afectada. En presencia de infección, las funciones de la vía del complemento a través de citólisis, la opsonización y la activación de la inflamación muestran una respuesta atenuada. La función de las células B y T, que configuran el sostén principal de la inmunidad adaptativa, también está afectada por la edad. Al nacer, comienza la involución del timo que a los 60 años llega al 90%. La función de las células T-helper no alcanza su máxima eficacia ya que existe una desregulación de la diferenciación y una menor capacidad para proliferar ante una amenaza. La respuesta humoral mediada por las células B también está alterada (13,15).

Otros aspectos de la inmunidad que se alteran con la edad son la función y regulación de las citoquinas. A pesar de una activación más inespecífica, hay una menor capacidad para generar me-

diadores importantes como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleucina 1 y el óxido nítrico. Tales cambios aumentan el riesgo de reactivación de las infecciones virales y micobacterianas latentes y predispone a nuevas infecciones exógenas. Con los años, la autoinmunidad se torna más pronunciada, y con mayor frecuencia se observa la producción de anticuerpos contra antígeno órgano específicos y órganos inespecíficos (13,14).

La presentación clínica de COVID-19 entre los adultos mayores incluye algunos de los mismos síntomas que se han descrito para la población en general, como dificultad respiratoria, fiebre y tos seca. Sin embargo, pueden tener presentaciones clínicas atípicas, incluyendo síntomas no específicos, como un mareo vago, delirio, deterioro funcional y caídas. La existencia de múltiples comorbilidades con síntomas similares puede enmascarar síntomas de COVID-19. Los trastornos cognitivos y / o la discapacidad sensorial podría limitar la capacidad de ancianos frágiles y funcionalmente dependientes para informar correctamente sus síntomas. La identificación adecuada de problemas es especialmente desafiante para las personas mayores con demencia. Por tanto, los Protocolos de detección de COVID-19, basados en síntomas típicos por sí solos, parecen ser insuficientes para diagnosticar correctamente la infección por COVID-19 (4).

Hay discusión en la literatura y se cuestiona si los adultos mayores se beneficiarán de Vacunas COVID-19, porque tiene un sistema inmunológico menos eficaz y menos coordinado. Parece que sus respuestas a El SARS-CoV-2 no realiza una transición funcional de inmunidad innata a adaptativa, resultando en poca o ninguna producción de anticuerpos. En consecuencia, para que una vacuna sea eficaz entre los adultos mayores es necesario incorporar adyuvantes apropiados para la edad para estimular respuestas de anticuerpos apropiadas (12).

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

Pero no solo las condiciones de salud y el envejecimiento ponen en peligro a las personas mayores. La soledad como emoción y el aislamiento como condición estructural en la que viven muchas de ellas juegan un papel importante frente a su capacidad de responder a la enfermedad. La falta de respuesta de los sistemas de salud también puede ser un factor coadyuvante para empeorar la situación (9–11).

La OMS (2020) insiste en que hay que garantizar que las personas mayores sean protegidas de COVID-19 sin estar aisladas, estigmatizadas, dejadas en una situación de mayor vulnerabilidad o sin poder acceder a las disposiciones básicas y a la atención social. Este consejo cubre el tema de recibir visitantes, planificar suministros de medicamentos y alimentos, salir de forma segura en público y mantenerse conectado con otros a través de llamadas telefónicas u otros medios. Es esencial que las personas mayores reciban el apoyo de sus comunidades durante el brote de COVID-19 (9,10).

### Odontología geriátrica

La boca también envejece. El envejecimiento bucodental se comporta de manera más lenta y, en la mayoría de las veces, puede pasar desapercibido e inobservable para las otras personas, sin embargo produce en la cavidad oral una serie de cambios graduales, irreversibles y acumulativos, a nivel de mucosa bucal, lengua, saliva, periodonto y tejidos dentales, lo que la vuelve más vulnerable a los agentes traumáticos e infecciosos, presentando una gran variedad de problemas bucales tales como caries dental, enfermedad periodontal, pérdida dentaria, lesiones en mucosa, cáncer bucal y xerostomía. Pese a todos los mitos existentes, el envejecimiento en sí no induce a la pérdida de las piezas dentales. La pérdida de la salud bucal no debe considerarse como inevitable de la vejez sino es una consecuencia y reflejo de factores

que intervinieron durante toda la vida (historia familiar, socioeconómica y cultural) agregándose los cambios propios de la biología del envejecimiento (1,16).

Los adultos mayores arriban a la vejez sometidos a un gran número de factores de riesgo y a enfermedades bucodentales prevenibles que devienen un importante problema de salud por su alta prevalencia, su demanda pública y el fuerte impacto sobre las personas y la sociedad en términos de dolor, malestar, limitación y discapacidad social y funcional, así como también por su efecto sobre la calidad de vida de la población (1,16).

La salud bucal es parte integrante de la salud general pues un individuo no puede considerarse completamente sano si existe presencia activa de enfermedad bucal, evidencias sólidas demuestran la asociación de salud bucal y condiciones sistémicas (17,18).

Las enfermedades bucales pueden desencadenar procesos inflamatorios e infecciosos a nivel sistémico que complican la condición de los pacientes con enfermedades crónicas, que agravarán las perspectivas ya sombrías para los sistemas de salud a nivel mundial. Se sabe que las personas mayores son el grupo de mayor riesgo dentro de la pandemia COVID-19, atribuible en gran parte a la alta prevalencia de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, enfermedades neurológicas EPOC) y al debilitamiento del sistema inmunológico debido a la inmunosenescencia. De ahí que los escasos datos disponibles indican que la edad avanzada y las comorbilidades ponen a los adultos mayores en el mayor riesgo de mortalidad si se infectan con COVID-19 (13,14,17,19).

### Diabetes, COVID-19 y enfermedad periodontal (EP)

La diabetes mellitus, es un factor de riesgo para la enfermedad de las encías y es necesario prestar atención a las posibles complicaciones bucales en las primeras

etapas. La hiperglucemia causa daño al tejido conectivo en la cavidad oral con síntesis reducida de fibroblastos de las encías, lo que resulta en la pérdida de fibras periodontales y hueso alveolar. Además, se ha observado un deterioro de la actividad fagocítica de las células mononucleares y polimorfonucleares, lo que conduce al desarrollo de una flora subgingival patógena agresiva. Por lo tanto, la infección periodontal puede inducir inflamación sistémica, que a su vez aumenta o refuerza la resistencia crónica a la insulina. Se desarrolla un círculo vicioso de hiperglucemia, periodontitis y degradación del tejido conectivo, inflamación (oral y sistémica) y resistencia a la insulina, que es prácticamente incontrolable para todos los trastornos sin una intervención eficaz (20).

Un estudio a largo plazo publicado recientemente proporcionó pruebas impresionantes del valor del cuidado bucal en la prevención primaria de la neumonía en personas con diabetes. Los investigadores analizaron esta asociación en 98 800 personas en Taiwán durante un período de 12 años. Los autores concluyeron que los pacientes que recibieron tratamiento periodontal intensivo tenían un riesgo promedio 66% menor de neumonía. Los pacientes con diabetes tenían un 78% más de riesgo de desarrollar neumonía en comparación con el grupo de control. Estos hallazgos indican que el paciente con diabetes y periodontitis como comorbilidad tienen un riesgo alto de neumonía incluso sin la infección por SARS-CoV-2 (20).

La asociación entre diabetes y aumento de la mortalidad por COVID-19 puede estar relacionada con los aspectos descritos anteriormente, pero también con los efectos sistémicos adicionales de la periodontitis. La enfermedad periodontal afecta los niveles de azúcar en sangre y deteriora el sistema inmunológico innato. La periodontitis también aumenta la inflamación sistémica, ya que los media-

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

dores de la enfermedad periodontal y la destrucción tisular derivados del huésped (p. Ej., Citocinas y metaloproteinasas) se liberan del tejido periodontal inflamado al sistema circulatorio. Se sabe que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades orales concomitantes, mientras que los pacientes con periodontitis tienen un riesgo demostrablemente mayor de diabetes. En este contexto, los biomarcadores como la metaloproteinasas de matriz activada 8 (disponible como prueba rápida de laboratorio o de saliva) ofrecen la posibilidad de identificar a los pacientes con riesgo de diabetes y así hacerla accesible para una prevención dirigida. La EP se ha asociado ampliamente con diversos trastornos como diabetes, HTA, obesidad, ECV, entre otros. Por tanto, la EP podría ser indicativa de salud sistémica. Además, estas comorbilidades y factores adicionales son factores de riesgo comunes en pacientes con enfermedad grave por COVID-19. Dado que no se ha evaluado el estado de salud periodontal en pacientes con enfermedad COVID-19, es difícil determinar esta asociación. Sin embargo, es posible que estén implicados factores inflamatorios, microbianos y ambientales. Una barrera epitelial gingival intacta puede ayudar a evitar que los virus y bacterias patógenos de la cavidad bucal ingresen al torrente sanguíneo. Esto significa que el cepillado diario regular de los dientes con una aplicación adicional de enjuague bucal desinfectante hasta la faringe posterior, especialmente en pacientes con diabetes, podría ayudar a reducir las posibles consecuencias sistémicas de las infecciones por el virus del SARS-CoV-2 (20,21).

COVID-19 no se detiene en las fronteras; es un desafío mundial y las soluciones a esta pandemia requerirán una alianza interdisciplinaria de expertos en todos los campos, incluida la odontología (20,21). Salud bucal, personas mayores y acceso a la atención odontológica

Existen disparidades en la salud bucal en la población que envejece con respecto a la caries dental no tratada, periodontitis y edentulismo relacionado con ingresos, sexo, raza y etnia, y nivel educativo. El acceso a la atención dental en los adultos mayores puede verse complicado por varios factores, entre ellos finanzas; transporte; complejidades médicas y psicológicas; y actitudes de los pacientes, cuidadores y profesionales. Disparidades en las políticas públicas con respecto a la salud bucal de los adultos mayores a nivel nacional puede agravar las desigualdades sociales (22).

Una proporción significativa de población adulta mayor vive de forma independiente en la comunidad y puede acceder a la atención de la salud bucal de manera similar a los jóvenes adultos, son funcionalmente independientes y a menudo están medicados para controlar sus comorbilidades comunes relacionadas con la edad, como diabetes, hipertensión, osteoartritis y osteoporosis. Sin embargo, hay otro grupo que requieren cuidados de salud bucal y pueden acceder a la atención en la comunidad, pero tienen historias médicas y farmacoterapias más complejas y se los llama adultos mayores frágiles. Y también existe un tercer grupo de personas mayores institucionalizadas o confinados en casa que son funcionalmente dependientes y la atención es en su entorno.

Con la aparición de COVID-19, han surgido nuevos desafíos para el acceso a la atención de la salud bucal de los adultos mayores, especialmente los frágiles y los funcionalmente dependientes. El problema es causado por el efecto sinérgico de varios factores: 1] edad avanzada y presencia de comorbilidades, que se han relacionado claramente a resultados fatales de la infección por COVID-19 muchos procedimientos dentales producen aerosoles, que es la forma en que el SARSCoV-2 transmite la infección. y 3- La necesidad de equipos de protección personal (EPP) adicional durante los proce-

dimientos puede comprometer la comunicación, la cercanía, y cumplimiento en pacientes que tiene deterioro cognitivo, físico discapacidad o demencia. Por ejemplo, personas mayores con discapacidad auditiva le resultará más difícil entender un odontólogo que usa EPP (23,24).

Las restricciones en el acceso a la atención de la salud bucal debido a la pandemia COVID-19 agregarán más barreras a las ya existentes para personas los mayores, especialmente aquellas con problemas cognitivos o deterioro funcional que viven en residencias de larga estancia. Las consecuencias esperadas de la falta de atención dental agravarán las condiciones orales, imponiendo una nueva carga para los escasos dentistas que se especializan en odontología geriátrica, subrayando la necesidad para la formación en esta área (16,23,24).

Se hace evidente, por tanto, la necesidad de contar con odontólogos formados en el pregrado para la atención de la población autovalente y a nivel de postgrado, de especialistas que puedan cubrir las demandas de la población mayor dependiente (11).

Se espera que en el marco de la pandemia la falta de acceso a servicios médicos y odontológicos para el manejo de enfermedades crónicas deteriorará aún más la salud oral y salud sistémica en este grupo poblacional. La formación de profesionales odontólogos en el área de la odontogeriatría debe plantearse con una mirada interdisciplinaria, donde se incorporen aquellos académicos con experiencia desde las distintas disciplinas, como la geriatría, gerontología, antropología y sociología, entre otras; que permitan una provisión de servicios integrales para los adultos mayores, apuntando a mejorar su calidad de vida (9,11,25).

### Estrategias y protocolos para atención odontológica

Las pandemias son catalizadores de cambio social, si el VIH modificó el compor-

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

tamiento sexual y el uso de preservativos se volvió normal, porque no se puede pensar que el Coronavirus no pueda serlo también, generando el acostumbramiento a lavarse las manos durante 20 segundos, el cambio de las personas y las instituciones en adoptar prácticas nuevas de bioseguridad, teletrabajo, teleconferencia, video clases, y otras (26).

En “la nueva normalidad” o pospandemia, la odontología en general y la odontogeriatría en particular deberán adherirse a nuevos protocolos de flujo de trabajo para la atención de salud bucal, que incluyan pre-evaluaciones, distanciamiento social y nuevos procedimientos de control de infecciones destinados a prevenir la propagación de patógenos respiratorios (23).

La crisis mundial generada por la pandemia ofrece una oportunidad única para remodelar el enfoque tradicional de la profesión odontológica. Las personas mayores institucionalizadas, especialmente aquellos con leve a grave deterioro cognitivo o demencia, y/o movilidad reducida no puede recibir atención dental convencional (23).

Surgen algunas estrategias como posibles soluciones para brindar atención dental a los adultos mayores durante la pandemia COVID-19 pandemia y en el futuro la teleodontología (teledentistry) y la odontología de mínima intervención (MID)

La teleodontología permite el asesoramiento a distancia a las personas que no pueden acudir a una clínica dental u otro centro de atención médica. Con el uso creciente y extendido de teléfonos celulares y computadoras y más acceso a Internet, las personas que viven bajo estricto confinamiento o en las zonas rurales y remotas pueden recibir asistencia por un odontólogo vía teledentistry. Incluso antes la crisis actual, la salud bucal para personas mayores en América Latina fue sujeto a inequidades. Usando una simple tecnología, como una fotografía digital, chat, o mensaje de texto, con teledentis-

try se puede reducir las inequidades en la atención de la salud bucal, otorgando acceso a la atención a millones de personas que no pueden ser vistas por un odontólogo. A pesar de la ventaja de usar teledentistry, el triage puede ser un desafío cuando se trata a personas mayores con deterioro cognitivo o demencia. El dolor puede no ser reportado y la interacción con los cuidadores será crucial para identificar la inflamación facial, fracturas dentarias o cambios en los patrones de alimentación. La teleodontología se puede utilizar para ofrecer una amplia gama de medidas para mejorar la salud oral sin necesidad de asistencia, tales como asesoramiento nutricional, estimulación salival, prescripción de pastas dentales fluoradas preventivas o terapéuticas, instrucciones sobre higiene para los cuidadores, residentes o personal disminuyendo la carga bacteriana y la riesgo resultante de neumonía por aspiración en la población severamente dependiente (23,24,27).

Por otro lado, MID (Minimal Intervention Dentistry) es una filosofía en odontología que va más allá el alcance de la odontología restauradora. MID tiene como objetivo preservar lo que hemos llamado el “activo biológico”, a lo largo de la vida (23,24,28,29).

Adoptar la filosofía MID es evitar el ciclo restaurativo, por el cual pequeñas restauraciones tempranas son continuamente reemplazadas por cada vez más grandes restauraciones, que conducen a la pérdida de dientes y tejidos. La preservación de la función oral y el activo biológico en todo el curso de la vida debe ser el objetivo general de la profesión dental (23,24,28,29).

Dadas las restricciones al convencional cuidado dental durante la pandemia por COVID-19 y potencialmente después de ella o incluso durante la emergencia de nuevos virus que amenazan al mundo, MID puede convertirse en el nuevo estándar de cuidado, al menos para adultos mayores dependientes e institucional-

izados. En la odontología restauradora, bajo las técnicas MID no se genera la propagación de virus por aerosoles, permitiendo así atención con riesgo mínimo de contagios. Las técnicas de restauración atraumáticas (ART), con el uso de instrumentos de mano y/o rotatorios de baja velocidad para eliminación de tejido cariado y de los cementos de ionómero de vidrio, es probable que se vuelvan más rutinarias y se puedan promover e implementar, incluso dentro de las casas y residencias para cuidados de las personas mayores. También hay evidencias científicas disponibles sobre enfoques no invasivos autoadministrados mediante el uso de pastas dentales con alto contenido de fluoruro para tratar las lesiones de caries en adultos mayores. Asimismo, el tratamiento periodontal se puede administrar a través del enfoque MID, mediante un adecuado plan de mantenimiento, autocuidado y control de tabaco (23,24,28,29).

Además de abordar los factores biológicos, la prevención moderna y el tratamiento de las enfermedades bucodentales debe implicar una visión más holística de las personas. La política pública no puede tratar a los adultos mayores de forma estandarizada y las medidas de protección deben ser individualizadas a través de una evaluación integral de los pacientes, sus hábitos, tradiciones y creencias además de niveles social, cultural y educativo (23,24).

Los desafíos de la pandemia COVID-19 estimulan para una nueva odontología que utiliza diferentes enfoques para proporcionar una atención eficaz a un costo más bajo y mayor alcance. Asimismo, los escenarios futuros subrayan la necesidad de reevaluar la formación en las universidades, incorporar la odontología a los equipos interdisciplinarios de salud y reforzar habilidades y competencias comunicativas para promover eficazmente la salud, inducir cambios de comportamiento, detener la progresión de la enfermedad y mejorar

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

la calidad de vida de los adultos mayores (11,23–25).

### CONCLUSIONES:

Sin dudas, si algo tiene de bueno la COVID-19 es que nos interpela en torno al valor de la vida humana en su ciclo completo y en particular, a nuestras significaciones de la vejez y puede servir también como punto de referencia para una nueva odontología que asegure salud bucal y calidad de vida para todos.

La población mundial está envejeciendo y más adultos mayores mantienen sus dientes a medida que envejecen. Por tanto, hay un aumento en la necesidad de proporcionar cuidados para la salud bucal de esta creciente población.

En “la nueva normalidad” o pospandemia, la implementación de teledentistry y MID por los odontólogos, puede ser clave para reducir las graves desigualdades en el acceso a la salud bucal de las personas mayores. Nuevos paradigmas y necesidades aso-

man en la odontología, potenciados por COVID-19. Cambios en sistemas de salud, del modelo curativo a la prestación de cuidados integrales, modificaciones en las currículas universitarias, la odontogeriatría en el grado y posgrado, salud comunitaria, equipos interdisciplinarios, educación para la salud.

### Agradecimientos:

Se agradece a Echagaray, Patricia; Fazio, Paula; Secchi, Paola y Valenzuela, Hilda por la lectura crítica del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

### 1. CABO GARCÍA R., GRAU LEÓN I., LORENZO URIBAZO

A. *Apuntes sobre el envejecimiento del sistema estomatognático. Revisión de la literatura. MediSur.* 2016 Jun; 14(3):307–12.

2. HUENCHUAN S. **COVID-19: Recomendaciones generales para la atención a personas mayores desde una perspectiva de derechos humanos.** 2020 Apr 6; Available from: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/45316>

3. HUENCHUAN S. *El derecho a la vida y la salud de las personas mayores en el marco de la pandemia por COVID-19.* 2020 May 4; Available from: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/45493>

4. ROSAS LMV, ORTEGA CET, PALLASHCO EGV. *Revisión bibliográfica, médica y odontológica de covid-19.* *prosciences.* 2020 May 29;4(34):58–69.

5. CRUZ RR DA, BELTRAME V, DALLACOSTA FM, CRUZ RR DA, BELTRAME V, DALLACOSTA FM. *Aging and vulnerability: an analysis of 1,062 elderly persons.* *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia [Internet].* 2019 ;22(3). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1809-98232019000300204&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1809-98232019000300204&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

6. CANCHARI CRA, ARRIETA RDCQ, CASTILLON KMH. *COVID-19 y su relación con poblaciones vulnerables.* *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2020 May 11;19(0):3341.

7. SAAVEDRA HERNÁNDEZ D, GARCÍA VERDECIA B. *Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune.* *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2014 Dec;30(4):332–45.

8. DABOVE MI. *Derecho de la vejez en tiempos de pandemia.* 2020 Jul [cited 2020 Aug 27]; Available from: <http://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/111069>

9. DABOVE MI. *Derecho de la vejez en tiempos de pandemia.* *Revista de la*

*Facultad de Derecho.* 2020 Jul 14;(49):e20204910–e20204910.

10. DABOVE I, ODDONE J. *Vejez en tiempos de pandemia: una cuestión de derechos.* *Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria [Internet].* Available from: [http://www.sagg.org.ar/wp/?page\\_id=6436](http://www.sagg.org.ar/wp/?page_id=6436)

11. LEÓN S, GIACAMAN RA. *Reality and challenges of the oral health for older adults in Chile and the role of a new discipline: geriatric dentistry.* *Revista médica de Chile.* 2016 Apr;144(4):496–502.

12. FRANCESCHI C, BONAFÉ M, VALENSIN S, OLIVIERI F, DE LUCA M, OTTAVIANI E, ET AL. *Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.* *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244–54.

13. CASTELO-BRANCO C, SOVERAL I. *The immune system and aging: a review.* *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jan;30(1):16–22.

14. NAVARATNARAJAH A, JACKSON SHD. *The physiology of ageing.* *Medicine.* 2013 Jan 1;41(1):5–8.

15. FLORIBEL FERMAN-CANO. *El timo como probable órgano de protección ante COVID-19.* Emiliano Tesoro-Cruz, Sandra A. Rojas-Osorio, Fernando Padilla-Santamaría, Lucero Maya-Franco, editors. *Revista Cadena de Cerebros [Internet].* 2020;3(Suplemento 1). Available from: <https://www.cadenadecerebros.com/art-sup-3-01>

16. BOLAÑOS OMM. *Envejecimiento bucodental.* 1. 2010;6(6):59–67.

17. CONTRERAS RENGIFO A. *La promoción de la salud general y la salud oral: una estrategia conjunta.* *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral.* 2016 Aug;9(2):193–202.

18. GRAZIANI F, BETTIN L, PETRINI M. *The systemic benefits of periodontal health: quality of life.* *Periodoncia Clínica.* 2017;

19. STEPHEN G. BAUM MD. *How Comorbidities Affect CO-*

## COVID-19 y Personas Mayores, una mirada odontológica

Esp. Od. Sonia Lucía Marón

## BIBLIOGRAFÍA

- VID-19 Severity in the U.S. *NEJM Journal Watch* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Aug 26];2020. Available from: <https://www.jwatch.org/NA51296/2020/04/03/how-comorbidities-affect-covid-19-severity-us>
20. PFÜTZNER A, LAZZARA M, JANTZ J. Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?—A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul 1;14(4):769–71.
21. PITONES-RUBIO V, CHÁVEZ-CORTEZ EG, HURTA-DO-CAMARENA A, GONZÁLEZ-RASCÓN A, SERAFÍN-HIGUERA N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*. 2020 Nov 1;144:109969.
22. FRIEDMAN PK, KAUFMAN LB, KARPAS SL. Oral Health Disparity in Older Adults: Dental Decay and Tooth Loss. *Dental Clinics of North America*. 2014 Oct 1;58(4):757–70.
23. MARCHINI L, ETTINGER RL. COVID-19 and Geriatric Dentistry: What will be the new-normal? *BDS*. 2020 Jun 12;23(2):7 p-7 p.
24. LEÓN S, GIACAMAN RA. COVID-19 and Inequities in Oral Health Care for Older People: An Opportunity for Emerging Paradigms. *JDR Clinical & Translational Research* [Internet]. 2020 Jun 8; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2380084420934742>
25. BRONDANI M, DONNELLY L. COVID-19 pandemic: Students' perspectives on dental geriatric care and education. *Journal of Dental Education* [Internet]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jdd.12302>
26. COPPOLA L. El COVID-19 y el sistema de salud argentino. *The COVID-19 and the Argentine health system* [Internet]. 2020 May 18; Available from: <http://ri.unlu.edu.ar/xmliui/handle/rediunlu/743>
27. TELLES-ARAUJO G DE T, CAMINHA RDG, KALLÁS MS, SANTOS PS DA S, TELLES-ARAUJO G DE T, CAMINHA RDG, ET AL. Teledentistry support in COVID-19 oral care. *Clinics* [Internet]. 2020;75. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1807-59322020000100513&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1807-59322020000100513&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
28. LANATA EJ. Nuevos conceptos en operatoria dental. *Revista Científica Odontológica* [Internet]. 2020 Jun 10;2(1). Available from: <http://revistacientifica.uaa.edu.py/index.php/ReCO-UAA/article/view/918>
29. FRENCKEN JE, PETERS MC, MANTON DJ, LEAL SC, GORDAN VV, EDEN E. Minimal intervention dentistry for managing dental caries - a review: report of a FDI task group. *Int Dent J*. 2012 Oct;62(5):223–43.

# Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia COVID-19

## Revisión Sistemática

### *Contribution of bioethics to public health in the face of the pandemic COVID-19*

#### AUTORES

##### **DRA. MARÍA DE LOS ANGELES GIAQUINTA**

Doctora en Odontología Universidad Nacional de Córdoba Argentina; Magister en Bioética Universidad Nacional de Cuyo OPS-OMS; Magister en Comunicación y Educación Universidad Autónoma de Barcelona España; Especialista en Salud Pública Universidad Nacional de Cuyo; Especialista en Docencia Universitaria Universidad Nacional de Cuyo; Profesora Adjunta Periodontología I, II y III Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.

*mariagiaquinta@hotmail.com*

Departamento de Periodontología y Prevención, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo, Parque Universitario Ciudad de Mendoza Argentina.

##### **DR. JORGE PASCUCCI**

Doctor en Odontología Universidad Nacional de Córdoba; especialista en Periodoncia Sociedad Argentina de Periodontología Asociación Odontológica Argentina; Especialista en Docencia Universitaria Universidad Nacional de Cuyo; Profesor Titular Periodontología I, II y III Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.

#### **RESUMEN**

Analizaremos la contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia COVID-19. Para ello, la consideración de las intervenciones no farmacéuticas como medidas colectivas de protección de las personas para minimizar el impacto de la pandemia es fundamental, unido a la responsabilidad social y participación activa. Las decisiones éticas difíciles en tiempos de pandemia son relevantes e incluyen la organización de la asistencia e ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI), considerando como ejes a las organizaciones sanitarias, la persona en su integridad y la ética de las decisiones. Palabras clave: COVID-19; bioética; salud pública

#### **ABSTRACT**

*We will analyze the contribution of bioethics to public health in the face of the COVID-19 pandemic. For this, the consideration of non-pharmaceutical interventions as collective measures to protect people to minimize the impact of the pandemic is essential, together with the social responsibility and active participation. Difficult ethical decisions in times of pandemic are relevant and include the organization of care and admission to intensive care units, considering the health organizations, the person in its integrity and the ethics of decisions as axes.*

*Keywords: COVID-19; bioethics; public health*

#### **INTRODUCCIÓN**

Se presenta un nuevo desafío para la humanidad: la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 y su nueva enfermedad resultante COVID-19. Países de los cinco con-

tinentes toman medidas para paliar los efectos en la sociedad en su conjunto. Se requiere colaborar mutuamente para paliar los efectos devastadores ante la crisis. Minuto a minuto se actualizan las cifras

de nuevos casos, fallecidos y recuperados, por país, región y ciudad. Recibimos información de diferentes fuentes y por distintos canales acerca de cómo realizar la higiene de las manos, de nuestro ho-

## Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia Covid-19

Dra. María de los Angeles Giaquinta; Dr. Jorge Pascucci

gar, qué hacer con las mascotas, medidas de protección para los adultos mayores, etc. Se difunden recomendaciones de científicos, profesionales de la salud, docentes, y participan artistas, funcionarios, políticos y usuarios, aquellos ciudadanos comunes que están transitando por la enfermedad o han tenido a algún familiar o amigo que la ha vivido.

Nos preguntamos entonces: ¿qué podemos hacer como humanidad? ¿Cuáles son los retos que tenemos en esta época que vivimos?

### DESARROLLO

Para comprender mejor esta problemática, abordaremos dos aspectos relevantes: las intervenciones no farmacéuticas y las decisiones éticas difíciles en situaciones excepcionales de crisis como lo es la pandemia COVID-19.

#### 1. Intervenciones no farmacéuticas

La Organización Panamericana de la Salud OPS, en su documento del 25 de marzo del 2020 (1) plantea las líneas prioritarias ante la pandemia COVID-19. El primer objetivo es asegurar el suministro de información en tiempo real y una coordinación eficiente de las operaciones de respuesta en los niveles nacional y regional. El segundo objetivo es limitar la transmisión de persona a persona, lo que incluye reducir las infecciones secundarias entre contactos estrechos y los trabajadores de la salud y prevenir los eventos que amplifican la transmisión.

Para colaborar con el cumplimiento de los objetivos planteados por la OPS, se consideran las intervenciones no farmacéuticas descritas por Stern y Markel (2), que incluyen el aislamiento y la cuarentena, el cierre de escuelas y las medidas de distanciamiento social, como la cancelación de eventos públicos y el transporte restringido ante casos de pandemia. Hay quienes presentan resistencia a recomendar estas medidas, pero la protección de las personas como misión de la salud pú-

blica y común denominador de la bioética imponen actuar ante la muerte. Tal como expresa Stern, la pasividad implica serios problemas. Las intervenciones no farmacéuticas desarrollan estrategias para limitar el contacto individual y crear distancia social (3).

Estas intervenciones no farmacéuticas colaboran en la promoción de la salud, la protección de las personas y reducen la mortalidad acumulativa pues proporcionan tiempo para la producción de vacunas y medicamentos antivirales, disminuyen la carga sobre los servicios de atención médica y la infraestructura de los hospitales (4).

¿Cuál es la aplicación de estas intervenciones de parte de las comunidades?, la respuesta es maximizar el bien común, reducir las consecuencias sociales y económicas negativas. Las intervenciones no farmacéuticas ante la pandemia trabajan con el mayor beneficio y el menor malestar cuando son voluntarias, depende de la autonomía individual y apelan a la responsabilidad individual y colectiva (2). El aislamiento en domicilio se fundamenta en la protección de la salud colectiva, protegiendo a la persona individual, disminuyendo el contacto social presencial para disminuir la circulación del virus. Esto implica cambios en la vida diaria que, como ciudadanos responsables, tenemos que asumir. Una cooperación ética y voluntaria de intervenciones no farmacéuticas mitiga los efectos de transmisión del virus y reduce la tasa de mortalidad, con el impacto que esto produce a nivel social, económico, familiar y en el sistema de salud (2).

Las intervenciones no farmacéuticas tienen varias premisas: están basadas en la ciencia, y se fundamentan en la coordinación y cooperación en salud pública. No se basan en la aplicación de la ley. Se aplica el principio de daño cuando se cierran las escuelas o se establece cuarentena. Se deben hacer cumplir los principios de reciprocidad, transparencia, no discrimina-

ción y rendición de cuentas (2).

Las intervenciones no farmacéuticas deben cumplir con la proporcionalidad, es decir que la restricción a la libertad individual no excede para responder al riesgo evaluado de una comunidad (5). Para ello es necesaria la deliberación pública, para establecer acuerdos y consensos que garanticen el bien común. Hay que garantizar que se cumpla una serie de pautas de salud pública en un momento de crisis como la que estamos transitando (6).

Los responsables políticos juegan un rol crucial en el establecimiento de un marco en el que las personas y comunidades actúan de modo empoderado para protegerse ante la pandemia. La colaboración de la comunidad para el cumplimiento de estas medidas de protección permite destacar el rol fundamental de la voluntariedad dentro de las intervenciones no farmacéuticas y la preparación ante la catástrofe (2).

La red de salud se pone a prueba ante la pandemia. El sistema de salud mundial necesita que el equipo de salud concebido como capital humano, se prepare científica, técnica, psicológica y moralmente ante la pandemia, para que no colapse (7). Y este colapso no solo implica el recurso tecnológico adecuado e insumos suficientes, sino también que el equipo de salud refuerce sus acciones con sostenimiento de la protección personal individual y colectiva para atender los requerimientos de los pacientes enfermos y de la comunidad (8).

La Organización Mundial de la Salud establece una serie de consideraciones éticas en el desarrollo de una respuesta de salud pública ante una pandemia (9)(10). Estas consideraciones son: aumentar la sensibilización pública sobre los riesgos relacionados a la enfermedad. Aumentar y sostener la confianza pública. Fomentar la participación pública y colectiva. Proporcionar estrategias de retroalimentación acerca de la información. Promover la observancia pública y mitigar el temor

## Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia Covid-19

Dra. María de los Angeles Giaquinta; Dr. Jorge Pascucci

a lo desconocido ante la posibilidad de alteración social (9). La vigilancia de la salud pública es reconocida como un bien público y contribuye al logro de la equidad (11).

### 2. Decisiones éticas difíciles en situaciones de crisis

Las decisiones éticas en situaciones de crisis, como lo es la pandemia COVID-19, pone a prueba al equipo de salud, los decisores políticos, las instituciones de salud y a la sociedad en su conjunto (12). Las recomendaciones del equipo de trabajo de Bioética de la SEMIYCIUC (13) se fundamentan en el deber de planificar, en el principio de justicia distributiva y la maximización del beneficio global. Es necesario tener consciencia de la justa asignación en la distribución de los recursos en salud, que son limitados. La pandemia conlleva un desequilibrio entre las necesidades de UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y los recursos disponibles en la fase más avanzada de la enfermedad. Para ello es necesario que el equipo de salud planifique por consenso, desde lo científico técnico y ético, el triaje al ingreso, donde el principio es privilegiar la mayor esperanza de vida, planteando criterios precisos y claros, basados en el principio de la proporcionalidad y de la justicia distributiva, para maximizar el beneficio al mayor número de personas posibles.

Para ello los objetivos que este equipo de Bioética (13) recomienda ante esta situación de crisis son: 1) apoyar a los profesionales en el proceso de toma de decisiones, facilitando criterios colegiados que permitan compartir la responsabilidad en situaciones de gran carga emocional. 2) explicitar criterios de idoneidad de asignación de recursos en esta situación de excepcionalidad y escasez.

Las recomendaciones generales relacionadas con las decisiones éticas difíciles y la adecuación de la intensidad asistencial/ ingreso en las UCIs en situaciones excepcionales de crisis están organizadas en

tres bloques definidos: relacionadas con la organización/recurso; relacionadas con las características de la persona/situación global; y relacionadas con la ética de las decisiones (13). Se expone una síntesis.

a) Relacionadas con la organización/recurso

Es necesario disponer de un plan de contingencia territorial de emergencia, priorizando la solidaridad y la posibilidad de transferencia o derivación de los enfermos a otros centros que tengan posibilidades. Además de ampliar la capacidad de las UCIs locales organizando las áreas habilitadas para esta pandemia con recursos adecuados.

Optimizar y organizar los recursos implica optimizar la dotación del personal asistencial en la medida de lo posible.

Se necesita un consenso de los criterios a aplicar: ante la limitación de los recursos es imprescindible disponer de una serie de criterios técnicos y éticos comunes. Para ello se requiere de un comité de expertos territoriales con la participación de los comités de bioética locales y los profesionales asistenciales de los hospitales y comunitarios (13)(14).

El sistema debe planificar alternativas asistenciales de calidad, que cubran las necesidades básicas y esenciales de las personas y sus familias incluyendo soporte emocional y control sintomático (13).

b) Relacionadas con las características de la persona/situación global

Valoración de la persona implica valorar al paciente de forma integral y no la enfermedad aislada. Para ello puede ser necesario contactar al equipo de atención primaria de la salud. En el caso de personas mayores, la valoración no solo implica la edad biológica sino una valoración geriátrica integral incluyendo índices de fragilidad.

Considerar los valores y preferencias de la persona consultando si dispone de un documento de voluntades anticipadas o

un plan de cuidados anticipados (13).

Priorización de las personas según sus características y la situación actual: se propone clasificar a las personas según el modelo de cuatro prioridades clásico de la UCI (15), priorizando el ingreso a UCI de aquellos pacientes clasificados como Prioridad 1 "pacientes críticos e inestables, necesitan monitorización y tratamiento intensivo que no puede ser proporcionado fuera de la UCI" (13).

Se establece la adecuación de la intensidad terapéutica según la evolución, por medio de un plan consensuado por el equipo de salud y documentado en la historia clínica (13). En caso de complicaciones, plantear una adecuación terapéutica y priorizar medidas paliativas con acompañamiento de soporte emocional y control sintomático (16).

c) Relacionados con la ética de las decisiones

Resultados: se aboga por priorizar la maximización de la supervivencia al alta hospitalaria; la maximización del número de años de vida salvados; la maximización de las posibilidades de vivir de cada una de las etapas de la vida. La edad cronológica, en ningún caso, debería ser el único elemento a considerar en las estrategias de asignación (13).

Triaje basado en la justicia distributiva (13) basado en el principio coste/oportunidad.

Aplicar los criterios estrictos de ingreso a UCI (17): maximizar el beneficio del bien común.

Estos criterios se deberían aplicar de manera uniforme a todas las personas y no de forma selectiva a los de perfil geriátrico o con patologías crónicas (18).

Principio de proporcionalidad: no ingresar a personas que se prevé un beneficio mínimo, como fallas multiorgánicas establecidas, riesgo de muerte, situaciones funcionales muy limitadas, condiciones de fragilidad avanzada. Valorar cuidadosamente el beneficio de ingreso de pa-

## Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia Covid-19

Dra. María de los Angeles Giaquinta; Dr. Jorge Pascucci

cientes con expectativa de vida inferior a 1-2 años (13).

Transparencia y confianza: comunicar a los pacientes/familiares la extraordinariedad de la situación y justificación de las medidas propuestas (19). Estas decisiones deben ser consensuadas en la medida de lo posible y defendibles públicamente, de ser necesario (13).

Los valores éticos tales como maximizar los beneficios, tratar a todas las personas por igual, promover y recompensar el valor instrumental y dar prioridad a los más desfavorecidos, orientan recomendaciones para asignar recursos médicos en la pandemia: maximizar los beneficios; priorizar a los trabajadores de la salud; no asignar las camas por orden de llegada; responder a la evidencia científica; reconocer la participación en la investigación y aplicar los mismos principios a todos los pacientes con COVID-19 y sin COVID-19 (20). Para Szljajen y col (21) se plantean principios que resguardan la dignidad humana: respeto y protección de la vida

y la integridad física; principio de totalidad o terapéutico; respeto por la libertad del individuo y las responsabilidades en el obrar; principio de justicia; principio de subsidiariedad. E incluyen un anexo especial traje COVID-19: buscar la mejora continua de la calidad de atención; mantener al paciente debidamente informado; producir el mayor beneficio neto para todos los afectados; no se pospondrá la instrumentación médica a un paciente necesitado de ella "a favor de otro ulterior que eventualmente tenga mayor viabilidad o bien pudiera encontrarse más grave".

Ante la situación de dos pacientes con igual posibilidad de sobrevida que llegan al hospital al mismo tiempo y el médico solo puede atender a uno de ellos, el equipo de salud debe discernir y encontrar el factor desestabilizante que sirve como parámetro de guía para dar prioridad, pero nunca dejarlo al azar (21). Desde la ética, no puede dejarse morir a un paciente por otro (21).

La ética no proporciona prescripciones de políticas. Las consideraciones éticas están modeladas por el contexto y la cultura local, concebida como una matriz de valores. Los principios de equidad, eficiencia, libertad, reciprocidad y solidaridad son útiles en el contexto de la planificación para la pandemia (9).

### CONCLUSIONES

La responsabilidad social, la participación activa y colaborativa de la sociedad en su conjunto incluye el reconocimiento del problema, el afrontamiento del mismo con intervenciones no farmacéuticas que contribuyen a disminuir los efectos de la pandemia.

La colaboración colectiva en minimizar el impacto económico, social, sobre la salud y pérdidas de vidas humanas que acarrea esta pandemia, solicitan una reflexión y deliberación pública urgente para consensuar acciones concretas, participativas y transparentes que sostengan al equipo de salud y a la sociedad en su conjunto.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1. OPS-OMS.** Respuesta al brote de COVID-19 en la Región de las Américas. Llamamiento a donantes. Versión 2. Marzo 2020.
- 2. STERN AM Y MARKEL H.** *Influenza pandemic. In: From birth to death and bench to clinic: The Hastings Center Bioethics briefing book for journalists, policymakers and campaigns.* The Hastings Center, Garrison NY. 2009.
- 3. VENKATAPURAM S.** *COVID-19 and the global ethics freefall.* The Hastings Center. 2020.
- 4. KINLAW K, LEVINE R.** *Ethical Guidelines in pandemic influenza.* Center for Disease control EEUU. 2007.
- 5. MARKEL H, LIPMAN HB, NAVARRO JA ET AL.** *Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic.* JAMA 2007 Nov 21; 298(19):2264.
- 6. OPS** Respuesta al brote de COVID-19 en la Región de las Américas. 2020 marzo
- 7. THOMPSON A ET AL.** *Pandemic influenza preparedness: An ethical framework to guide decision-making.* BMC Med. 2006 Ethics 7.
- 8. BERLINGER N, WYNIA M, POWELL T ET AL.** *Ethical framework for health care institutions responding to novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).* The Hasting Center, 2020.
- 9. OMS.** *Consideraciones éticas en el desarrollo de una respuesta de salud pública a la gripe pandémica.* 2009.
- 10. WHO** *Ethical Guidelines in pandemic influenza 2007*
- 11. OPS** *Pantallas de la OMS sobre la ética en la vigilancia de la salud pública 2017*
- 12. ORGANIZATION, W. H.** *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks.* World Heal. Organ. 62 (2016).
- 13. RUBIO SANCHÍZ O Y COL.** *Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia covid-19 en las unidades de cuidados intensivos.* 2020. [www.semicycuc.org](http://www.semicycuc.org).
- 14. LEONG I, ET AL.** *The challenge of providing holistic care in a viral epidemic: Opportunities for palliative care.* Palliat. Med. (2004) 18, 12–18.
- 15. WHITE DB, ET AL.** *Who should receive life support during a public health emergency? Using ethical principles to improve allocation decisions.* Ann. Intern. Med. (2009) 150, 132–138.
- 16. DOWNAR J, ET AL.** *Palliating a Pandemic: 'All Patients Must Be Cared For'.* J. Pain Symptom Manage. (2010) 39, 291–295.

**Contribución de la bioética a la salud pública ante la pandemia Covid-19**

Dra. María de los Angeles Giaquinta; Dr. Jorge Pascucci

**BIBLIOGRAFÍA**

17. FALVEY JR, ET AL. *Frailty assessment in the ICU: translation to 'real-world' clinical practice*. *Anaesthesia* (2019) 74, 700–703.
18. GRASSELLI G, PESENTI A, CECCONI M *Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy*. *JAMA* (2020) March 13.
19. SAXENA, A. ET AL. *Ethics preparedness: Facilitating ethics review during outbreaks Recommendations from an expert panel*. *BMC Med. Ethics* (2019) 20, 1–10.
20. EMMANUEL E, PERSAD G, UPSHUR R ET AL *Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19*. *N Engl J Med* (2020) 382:21 2049-2055.
21. SZLAJEN F, REVELLO R, SARWAR GILL IM, BALLARINI G, DE HOYOS ESTRADA B. *Marco bioético de las religiones monoteístas en ocasión del COVID-19*. 13 de mayo 2020. [www.centrodebioetica.org](http://www.centrodebioetica.org)

## Investigación

# COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento? Revisión Sistemática

**COVID-19: molecular aspects of the disease, diagnosis and treatment. What do we know so far?**

AUTORA

**DRA. CORINA VERÓNICA SASSO**

Centro de Investigaciones Odontológicas,  
Facultad de Odontología. Universidad Nacional  
de Cuyo.

AUTOR CORRESPONDIENTE

**DR. RODOLFO MATÍAS ORTIZ FLORES**

Cátedra de Microbiología,  
Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.  
E-mail: rortiz@fodonto.uncu.edu.ar.

### RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un tipo de neumonía viral originada en Wuhan, China, en diciembre de 2019, que es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La aparición del SARS-CoV-2 se ha marcado como la tercera introducción de un coronavirus altamente patógeno en la población humana después del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el siglo XXI. Hasta el momento el SARS-CoV-2 ha causado casi 63 millones de infectados a nivel mundial, y más de 1,5 millones de muertes, provocando una crisis global tanto sanitaria como económica. En esta revisión abordaremos las características moleculares del virus, de la patogenia, y discutiremos los tipos de diagnóstico y tratamiento de acuerdo a los reportes científicos disponibles hasta el momento.

Palabras Claves: COVID-19; SARS-CoV-2; Proteína S; ACE-2; RT-PCR

### ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a type of viral pneumonia originating in Wuhan, China, in December 2019, which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The emergence of SARS-CoV-2 has been marked as the third introduction of a highly pathogenic coronavirus to the human population after the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in the XXI century. The COVID-19 epidemic was declared by the World Health Organization (WHO) as a public health emergency of international concern on January 30, 2020. SARS-CoV-2 quickly began to spread globally, and on March 11, 2020, the WHO officially declared the disease a pandemic. So far SARS-CoV-2 has created around 63 million infected worldwide, and almost 1.5 million deaths. In this review we will address the molecular characteristics of the virus pathogenesis, and we will determine the types of diagnosis and treatment according to do to the scientific reports available so far.*

### INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha representado una gran

amenaza a la salud mundial, siendo más severa que la causada por otros coronavirus tales como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV)

y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Durante la epidemia en 2002, el SARS-CoV infectó más de 8000 personas en todo el mundo,

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

causando 800 muertes, lo que representa una tasa de mortalidad del 10%. Mientras que el MERS-CoV en 2012 infectó a 857 personas y causó 334 muertes, provocando una tasa de mortalidad del 35%[1]. Hasta la fecha en que se ha redactado este artículo (21 de julio de 2020) se han reportado 14.729.037 de infectados en todo el mundo, abarcando 188 países. El total de muertes a nivel global asciende a 610.565, lo que representa una tasa de mortalidad del 4% [<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>]. En Argentina hasta la fecha hay 130.774 casos confirmados y 2426 muertes. Y particularmente en Mendoza, hasta el momento hay 517 casos confirmados, y 17 fallecidos [<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario/julio2020>]. Actualmente los casos siguen en aumento, causando una crisis global tanto sanitaria como económica, y representando un gran desafío para los gobiernos y la sociedad. El SARS-CoV-2 fue aislado e identificado por primera vez en diciembre de 2019, en pacientes que habían sido expuestos en un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China[2]. La epidemia de COVID-19 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020. Rápidamente el SARS-CoV-2 comenzó su dispersión a nivel global, y el día 11 de marzo de 2020 la OMS declaró oficialmente a la enfermedad como pandemia. En esta revisión abordaremos las características moleculares del virus y la patogenia, y discutiremos los métodos de diagnóstico y los tratamientos de acuerdo a los reportes científicos disponibles hasta el momento.

### CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DEL SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los coronavirus, que son un grupo altamente diverso de virus envueltos de ARN simple cadena[3]. Estos virus pertenecen a

la familia Coronaviridae, los viriones son pleomórficos y tienen un tamaño de 118-136 nm por lo que se los considera virus "grandes y pesados". La estructura de la partícula viral consiste en una nucleocápside formada por el genoma viral al que se encuentran unidas múltiples copias de la proteína N o proteína de nucleocápside. La nucleocápside adopta una estructura helicoidal y presenta forma de ovillo. Como puede verse en la figura 1, rodeando esta estructura se encuentra la envoltura compuesta de una bicapa lipídica en la que se insertan las proteínas virales: S (espícula), E (envoltura) y M (membrana), lo que hace que se trate de un virus envuelto. El virus posee un genoma ARN simple cadena de polaridad positiva, de 26-32 kb de longitud. A partir de esta molécula se sintetizan el total de proteínas necesarias para cumplir el ciclo de replicación completo. El genoma viral codifica al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales: S, E, M y N[4].

Estos virus causan diversas enfermedades que afectan a los sistemas respiratorio, digestivo y neurológico, con una severidad variable en humanos y animales. Las infecciones por coronavirus han causado tradicionalmente un bajo porcentaje de infecciones respiratorias anuales.

(Figura 1).

En las últimas dos décadas, han surgido dos novedosos coronavirus que han causado enfermedades severas en los humanos: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)[5,6]. La secuencia genética del SARS-CoV-2 muestra un 80% de similitud con el SARS-CoV y un 50% con el MERS-CoV[7,8], siendo el origen de estos últimos dos virus en murciélagos[9]. Por ello es probable que el SARS-CoV2 se haya originado en murciélagos, aunque aún se desconoce cuál fue el animal hospedador intermediario que causó la infección en humanos. Por

lo tanto, la evidencia del análisis filogenético indica que el SARS-CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus, que incluye al SARS-CoV, y que pueden infectar a humanos, murciélagos y animales salvajes[2].

La proteína de envoltura spike o espícula (S) es una glicoproteína presente en la membrana del virus, y es la responsable de la entrada a las células. La unión de esta proteína a un receptor presente en las células hospedadoras es el primer paso para una infección viral, seguido por la fusión con la membrana celular. La proteína S se proyecta en forma de espículas y es la responsable de la apariencia en forma de corona. En el caso de SARS-CoV-2 es de mayor longitud, ya que tiene entre 16 a 21 nm. Se ha descrito que en el caso de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 la proteína tiene entre 1104 a 1273 aminoácidos y comprende una subunidad (N)-terminal denominada S1 y una subunidad C-terminal denominada S2. El dominio S1 es responsable de la unión al receptor; y el dominio S2, provoca la fusión con la membrana celular[10]. Se ha reportado que la transmisión en los humanos del SARS-CoV-2 ocurre por la unión entre la proteína S y el receptor denominado enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE-2). Esta enzima es una aminopeptidasa que puede estar unida a la membrana celular o en forma soluble que representa la ACE-2 circulante en sangre, y tiene un papel vital en los sistemas cardiovascular e inmune[11]. ACE-2 está involucrado particularmente en la función cardíaca y el desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus. Este receptor está altamente expresado en el tracto respiratorio, especialmente en las células alveolares tipo II (AT2) del pulmón, células del esófago y células epiteliales estratificadas, además de otras células, tales como los enterocitos, células de miocardio, células de túbulo proximal de riñón y células uroteliales de la vejiga[12]. Por lo tanto, los pacientes infectados con

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

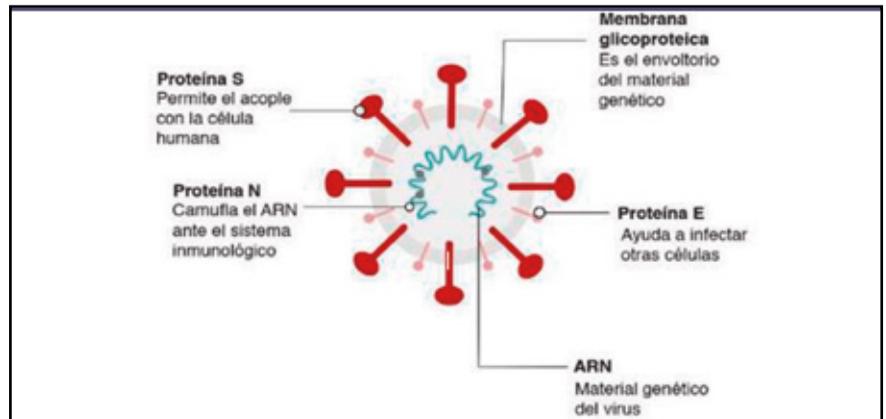
Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

este virus no sólo experimentan problemas del tracto respiratorio, si no que presentan también desórdenes en corazón, riñones y tracto digestivo.

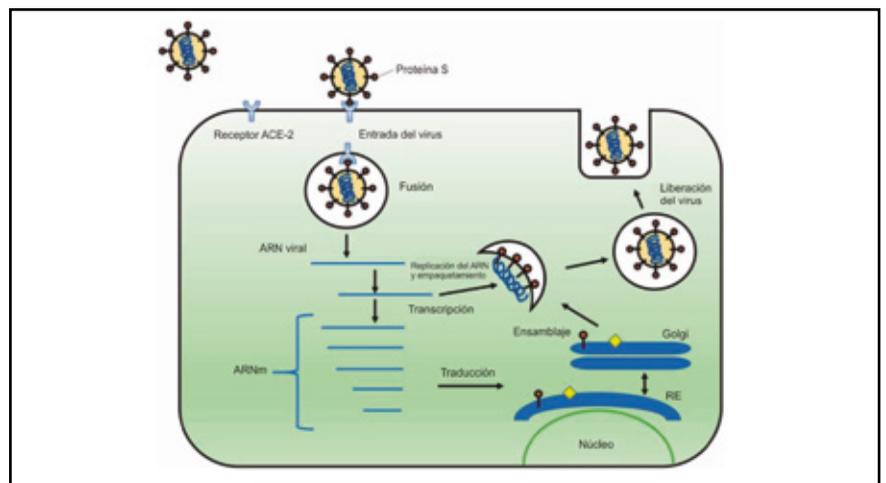
Como se muestra en la figura 2, una vez que ocurre la fusión con la membrana celular, se produce la activación de la proteína S y los consecuentes cambios conformacionales, lo que permite la entrada del virus a las células. El material genético liberado por este virus es el ARN mensajero (ARNm), que está listo para ser traducido a una variedad de proteínas, tanto estructurales como no estructurales que juegan un importante rol en su supervivencia, así como en su poder de virulencia[13]. Finalmente, las proteínas son ensambladas junto con el genoma replicado en el retículo endoplasmático (RE) y en el complejo de Golgi, formando pequeñas vesículas que serán exportadas fuera de la célula por exocitosis.

Los análisis estructurales y biofísicos han demostrado que el SARS-CoV-2 se une a ACE-2 con aproximadamente una afinidad de entre 10 a 20 veces mayor que la proteína S del SARS-CoV. La alta afinidad de la proteína S al receptor ACE-2 humano podría facilitar la propagación del virus en la población humana[14].

La comprensión de la estructura genética y fenotípica de COVID-19 en la patogénesis es importante para la producción de medicamentos y vacunas. Y muchos estudios se centran en aquellas proteínas estructurales que son las que interactúan (como ya se mencionó) con la célula a la que el SARS-CoV-2, infecta. Aun así, poca información se encuentra de aquellas proteínas que también favorecen a la infectividad y patogenia del virus pero que se clasifican como proteínas no estructurales del virus. Angeletti y col. (2020) propone un segmento dentro de regiones no estructurales del genoma de SARS-CoV-2, que no tiene homología con otros coronavirus y sugieren que esa mutación podría explicar la capacidad de contagio de SARS-CoV-2[15,16].



**Figura 1:** Estructura del SARS-CoV-2. Se señalan las principales estructuras del SARS-CoV-2, simplificadas[61].



**Figura 2:** . Modelo esquemático del ciclo de vida del virus SARS-CoV-2. La proteína S se une al receptor celular ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina) para facilitar la entrada del virus. Luego de la fusión de la membrana plasmática y viral, el ARN del virus se replica y se transcribe, para producir sus proteínas. Finalmente, las proteínas virales y el nuevo ARN son ensamblados en el retículo endoplasmático (RE) y el complejo de Golgi, dando origen al nuevo virus[1].

### PATOGENIA

El período de incubación (infección inicial hasta la aparición de los síntomas) de COVID-19 puede ser entre 0 y 24 días, con un promedio de 5-7 días[17,18]. El 95% de los pacientes experimentan síntomas dentro de los 12.5 días de contacto. Esta información sugiere los 14 días de observación médica o cuarentena para aquellas personas que han sido expuestas al virus o que han tenido contacto estrecho con

un paciente positivo. Los principales síntomas incluyen fiebre, tos seca y fatiga. Otros síntomas no comunes pueden ser pérdida del gusto y olfato, producción de esputo, dolor de cabeza, diarrea, disnea y linfopenia[14]. También hay algunos reportes de pacientes que presentan cuadros gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, y diarrea[19]. Las personas de todas las edades son susceptibles a la enfermedad, incluyendo recién nacidos y

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

embarazadas. La mayoría de los pacientes presentan síntomas de manera leve a moderada. Sin embargo, hay creciente evidencia de que muchas personas cursan la enfermedad de manera asintomática. Estos pacientes Figura 2. Modelo esquemático del ciclo de vida del virus SARS-CoV-2. La proteína S se une al receptor celular ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina) para facilitar la entrada del virus. Luego de la fusión de la membrana plasmática y viral, el ARN del virus se replica y se transcribe, para producir sus proteínas. Finalmente, las proteínas virales y el nuevo ARN son ensamblados en el retículo endoplasmático (RE) y el complejo de Golgi, dando origen al nuevo virus[1]. presentan detección positiva del virus por PCR, pero no presentan signos o síntomas clínicos[20]. Esto representa un alto riesgo, ya que igualmente pueden transmitir el virus a otras personas y puede contribuir a la rápida propagación de COVID-19. Por lo tanto, es un gran desafío prevenir y controlar este tipo de pacientes globalmente. Aproximadamente el 20% de los pacientes con COVID-19 desarrollan enfermedad respiratoria severa. Los pacientes con enfermedad grave típicamente presentan fiebre, tos seca, disnea e infiltrado pulmonar bilateral en imágenes de tórax. Las complicaciones incluyen insuficiencia respiratoria, lesión hepática, lesión miocárdica aguda, lesión aguda de riñón, shock séptico e incluso falla orgánica múltiple. Los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad son la mayor edad de los pacientes, el sexo masculino y en aquellos con comorbilidades subyacentes.

### DIAGNÓSTICO

Durante una infección, el virus se multiplica activamente. Cuando comienza, el virus se puede detectar en muestras biológicas (frotis faríngeo o nasofaríngeo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar). En un período de latencia, no es posible detectar la respuesta del sistema inmune,

pero después de unos días, comienza la producción de anticuerpos. Se producen primero anticuerpos del tipo IgM hasta alcanzar un máximo a los 7-10 días para, más tarde, casi desaparecer[21]. Esta respuesta primaria es indicativa de una infección aguda. Posteriormente se producirá la respuesta inmune secundaria, más rápida, intensa y prolongada. Se producirán anticuerpos de tipo IgG y durarán más tiempo en la sangre. Últimos estudios demuestran que estos anticuerpos disminuyen su cantidad luego de 90 días[22]. Además, a nivel de las secreciones mucosas, como las respiratorias, juega un papel predominante la IgA[23]. Para detectar la presencia del virus (detección directa) se emplean dos tipos de test: la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que detecta el genoma del virus o los test inmunológicos que detectan las proteínas (antígenos) del virus. El tercer tipo de test es el que detecta los anticuerpos que se producen como respuesta a la infección, son los test serológicos de detección indirecta del virus. Aquí se expone el proceso general de cada test. | a) RT-PCR b) DETECCIÓN DE ANTÍGENOS c) DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (Figura 3).

### Retro-Transcripción-PCR (RT-PCR)

El genoma del coronavirus SARS-CoV-2 es una molécula de ARN monocadena de unos 30 kb. Una vez tomada la muestra mediante un kit de extracción de ácidos nucleicos, se obtiene ARN viral. A continuación, se realiza la retro-transcripción desde el ARN hacia ADN, mediante un kit que emplea una enzima que se denomina transcriptasa reversa o Retro Transcriptasa (de ahí el "RT", del nombre RT-PCR). Luego, el genoma del virus en forma de ADN se amplifica mediante PCR. Esta amplificación consiste en hacer millones de copias de un fragmento del ADN, de forma que podamos "visualizarlo" o detectarlo mediante un sistema concreto. El sistema de PCR a tiempo real permite in-

cluso cuantificar la muestra, es decir, saber cuántas copias del virus tenemos por cantidad. Si la reacción es positiva, demuestra que había ARN del virus, es decir que la persona estaba infectada. Como lo primero que obtuvimos del virus fue su genoma, este tipo de pruebas son las primeras que se desarrollaron. De hecho, desde el 13 de enero, la OMS ya publicó el primer protocolo[24]. Normalmente, se suelen realizar dos ensayos: uno de cribado o screening y un segundo confirmatorio. Incluso se puede hacer un tercero adicional de confirmación. Estos tres ensayos de RT-PCR se diseñan para detectar tres genes distintos del virus. Estos test de PCR son muy específicos y sensibles. Suelen tardar en realizarse unas cuantas horas. Requieren un equipamiento y un personal técnico especializado. Pueden dar resultado positivo en personas antes de que manifiesten síntomas, pero que ya tengan el virus. A lo largo de la enfermedad pueden permitir hacer un seguimiento de cómo va la infección, porque cuando la persona ya se ha curado y no tiene el virus activo, en principio debería dar negativo. Es importante destacar que NO se puede descartar que pacientes convalecientes "sin síntomas" puedan dar positivo en la RT-PCR y seguir siendo portadores del virus.

### Test antigénico

Otra forma de confirmar la presencia del virus es detectar sus proteínas o antígenos. La técnica más común aquí se denomina ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) basados en la proteína nucleocápside (N) y la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2. Sobre un soporte se fijan anticuerpos específicos que reaccionarán contra alguna proteína del virus [25]. Si en la muestra (las mismas que para la RT-PCR) hay partículas virales, éstas quedarán fijadas al anticuerpo. Es como si el virus hubiera sido capturado por el anticuerpo[26]. A continuación, se añade un segundo anticuerpo contra el

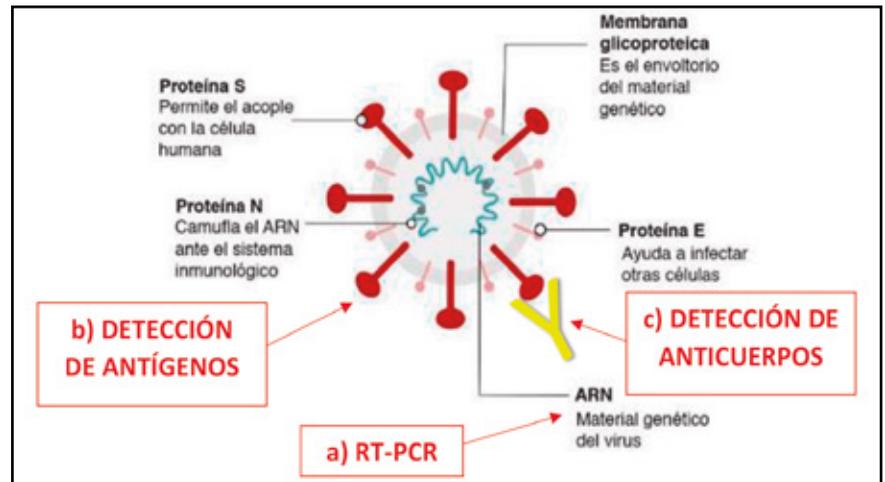
## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

virus de manera que se forme un emparejado o "sándwich": anticuerpo-virus-anticuerpo. Este segundo anticuerpo estará marcado o señalado de alguna manera para poner de manifiesto la reacción. Si la reacción es positiva, demuestra que había proteínas del virus, es decir que la persona estaba infectada. Este tipo de test basado en la detección de moléculas es muy habitual en diagnóstico clínico. Su fundamento es el mismo que las tradicionales pruebas de detección de drogas o los test de embarazo. La ventaja es que son mucho más rápidos, no necesitan un equipamiento específico ni un personal técnico altamente cualificado. La desventaja es que son menos específicos y menos sensibles que la RT-PCR, por lo que un método ELISA específico para COVID-19, se puede usar como método complementario para la RT-PCR de detección de SARS-CoV-2[27]. Un comentario adicional es que si bien la reacción sea positiva no implica que el virus esté activo y sea infectivo. Podemos detectar su genoma o sus proteínas, pero que el virus no esté completo, es decir, podemos estar detectando "restos" del virus.

### Test serológicos

La tercera aproximación consiste en detectar la respuesta inmune frente al virus, los anticuerpos. Es una detección indirecta, es decir que no se detecta el virus, sino que ponemos de manifiesto la respuesta inmune frente a él[28]. En este caso la muestra que vamos a emplear es una gota de sangre, porque vamos a detectar los anticuerpos que se han generado contra el virus. En este caso, sobre el soporte se fijan proteínas del virus, normalmente las proteínas más expuestas hacia el exterior, como la proteína S de la envoltura. Si en la muestra hay anticuerpos contra el virus, se pegarán y quedarán fijados a las proteínas del virus. A continuación, se añade un segundo anticuerpo contra el anticuerpo humano. Este segundo anticuerpo estará marcado



**Figura 3:** Objetivos moleculares del diagnóstico de COVID-19. Para detectar la presencia del virus se emplea la Retro-Transcripción y Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR) (a) que detecta el genoma del virus o los test inmunológicos (b) que detectan las proteínas (antígenos) del virus. También se emplean test para detectar los anticuerpos (c) que se producen como respuesta a la infección.

o señalado de alguna manera para poner de manifiesto la reacción. Si la reacción es positiva, demuestra que había anticuerpos contra el virus, es decir, que la persona en algún momento ha estado en contacto con el virus y su sistema inmune ha reaccionado produciendo anticuerpos. Esto no implica necesariamente que esté infectado, quizá se ha curado, o simplemente ha estado en contacto con el virus y no ha tenido síntomas[29,30]. La ventaja es que son mucho más rápidos que la PCR, y según el tipo de soporte, se pueden realizar en menos de pocos minutos, así como no necesitan un equipamiento específico ni un personal técnico altamente cualificado. La desventaja es que son mucho menos específicos que la RT-PCR, además de que este tipo de test requiere que nuestro organismo produzca anticuerpos en cantidad detectables. Es decir, que una persona puede estar infectada, pero durante los primeros días no dar positivo en este tipo de test. Algunos test de anticuerpos pueden distinguir el tipo de inmunoglobulina: si es IgM, indi-

cativo de una infección reciente, o IgG, indicativo de una respuesta secundaria, y, por tanto, más prolongada. Sin embargo, últimos estudios han demostrado que luego de 90 días, los anticuerpos generados contra el SARS-CoV-2, disminuyen su cantidad retornando a los niveles iniciales de la infección[22].

### En Argentina

En Argentina se han producido dos test de relevancia para ayudar al diagnóstico de COVID-19, detectando o bien partes del SARS-CoV-2, o bien su genoma. El test "COVIDAR IgG" detecta en sangre y suero anticuerpos anti SARS-CoV-2 mediante la técnica de ELISA, la misma que se utiliza, por ejemplo, para la detección de la infección por VIH y hepatitis B. El test "NEOKITCOVID-19" permite testear muestras de ARN y obtener resultados en menos de dos horas (con similar sensibilidad que las técnicas actuales de RT-PCR) y no requiere equipamiento completo (termocicladores en tiempo real). Cualitativamente determina una prueba positiva

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

o negativa para SARS-CoV-2. Su variante es el ELA-CHEMSTRIP el cual acompaña al kit, un equipo para incubar a 60° [https://www.conicet.gov.ar/los-test-de-diagnostico-rapido-neokit-covid-19-y-ela-chemstripempezaron-a-distribuirse-en-los-hospitales-publicos/].

### TRATAMIENTO

No existen tratamientos específicos para COVID-19 en este momento. Sin embargo, las terapias que se están investigando incluyen medicamentos que se han utilizado para tratar la malaria y las enfermedades autoinmunes; medicamentos antivirales que se desarrollaron para otros virus y anticuerpos de personas que se han recuperado de COVID-19.

### Plasma de convaleciente

Cuando las personas se recuperan de COVID-19, su sangre contiene anticuerpos que sus cuerpos produjeron para combatir el coronavirus y ayudarlos a recuperarse. Los anticuerpos se encuentran en el plasma, que es la fracción acelular de la sangre. El plasma convaleciente, literalmente plasma de pacientes recuperados, se ha utilizado durante más de 100 años para tratar una variedad de enfermedades, desde enfermedades bacterianas, cáncer, hasta sarampión hasta polio, varicela y SARS[31,32]. En la situación actual, el plasma que contiene anticuerpos de un paciente recuperado se administra por transfusión a un paciente que padece COVID-19. Los anticuerpos del donante parecerían ayudar al paciente a combatir la enfermedad, posiblemente acortando la duración o reduciendo la gravedad de la enfermedad, además de proporcionar otros componentes de sangre que el propio paciente no puede producir en su estado convaleciente. Aunque el plasma convaleciente se ha usado durante muchos años, y con un éxito variable, no se sabe mucho sobre cuán efectivo es para tratar el COVID-19, ya que, por ejemplo, los expertos tampoco conocen el mejor

momento durante el curso de la enfermedad para administrar plasma, o bien si la hiperinmunidad no afecta otros procesos del organismo[33].

### Inmunomoduladores

De acuerdo con los datos recopilados por hospitales, alrededor del 20% de sus pacientes con coronavirus desarrollan esta tormenta de citoquinas (inmunomoduladores), en especial de la Interleuquina-1 (IL-1) e IL-6, entre otras, que consiste en una respuesta excesiva y descontrolada del sistema inmune con una hiperinflamación, confinada, en el caso de la COVID-19, sobre todo en el pulmón. Esto provoca neumonías severas que pueden causar insuficiencia respiratoria aguda, descrita como la principal causa de mortalidad de esta enfermedad[34,35]. Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante, es decir, compite con mayor afinidad sobre los receptores específicos de IL-1 de células que van a participar en dicha inflamación. Anakinra se aprobó para tratar la artritis reumatoide y los síndromes periódicos asociados a la criopirina, específicamente la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal[36], sin embargo hay muy pocos datos de ensayos clínicos sobre el uso de inhibidores de IL-1 en pacientes con COVID-19. Por otro lado, se ha explorado el bloqueo selectivo de IL-6 con anticuerpos dirigidos al receptor de IL-6, tal es el caso de Tocilizumab y Sarilumab, o bien dirigidos hacia la misma IL-6, como Siltuximab, y así lograr inhibir la cascada de señalización inflamatoria disparada por esta interleuquina[37]. Una vez más, existen muy pocos datos de ensayos clínicos sobre el uso de inhibidores de IL-6 en pacientes con COVID-19. Finalmente, no hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de inhibidores de interleuquinas[38].

### Fármacos antirretrovirales

Los fármacos antirretrovirales son medi-

camentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus. Actualmente no existe un tratamiento antirretroviral específico para COVID-19. Sin embargo, los medicamentos previamente desarrollados para tratar otras infecciones virales se encuentran en fase de prueba siendo que podrían ser efectivos contra el SARS-CoV-2. Remdesivir es un profármaco que pertenece al grupo de los análogos de nucleótidos, específicamente de la adenosina. Ha demostrado actividad in vitro contra SARS-CoV2[39], y actividad in vitro e in vivo (basada en estudios en animales) contra el SARS y el MERS[40– 42]. Remdesivir se une a la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, inhibiendo la replicación viral a través de la terminación prematura de la transcripción de ARN. Un estudio interesante que surgió específicamente para SARS-CoV-2, fue aquel que, en un modelo de macaco rhesus infectados por SARS-CoV-2, el tratamiento con Remdesivir se inició poco después de la inoculación del virus. Los animales tratados con Remdesivir tenían niveles más bajos de virus pulmonar y menos daño pulmonar que los animales control[43]. El Remdesivir es uno de los pocos fármacos antirretrovirales recomendando para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario, es decir, de carácter grave, pero no hay datos suficientes sobre la duración óptima de la terapia, ni que recomiende a favor o en contra de Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 de carácter leve o moderado[44]. La Cloroquina/Hidroxiclороquina ha sido uno de los medicamentos más estudiados contra el SARS, pero se ha concluido no ser recomendados para tratamiento contra el SARS-CoV-2[45,46]. Incluso la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina no se recomienda debido al potencial de toxicidad[47]. Así, la acción molecular tanto de la cloroquina como de la hidroxiclороquina se ha demostrado en

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

varios ensayos, demostrando que ambos compuestos aumentan el pH endosómico, inhibiendo la fusión del SARS-CoV-2 y las membranas de la célula huésped[48]; que la cloroquina inhibe la glucosilación del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2, que puede interferir con unión del SARS-CoV-2 al receptor celular[49]; y por último, que in vitro, tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina pueden bloquear el transporte del SARS-CoV-2 desde los endosomas tempranos a los endolisomas, lo que puede ser necesario para la liberación del genoma viral[50]. Sin embargo, los datos clínicos disponibles sobre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina para tratar COVID-19 provienen principalmente de pacientes con enfermedad leve. Los datos clínicos sobre el uso de estos medicamentos en pacientes con COVID-19 grave y crítico son muy limitados y al parecer, las dosis a utilizar son tóxicas. La replicación de SARS-CoV-2 depende de la escisión de poliproteínas en una ARN polimerasa dependiente de ARN y una helicasa.<sup>1</sup> Las enzimas responsables de esta escisión son dos proteasas, proteasa tipo 3-quimotripsina (3CLpro) y proteasa tipo papaína (PLpro). Los medicamentos antivirales como la Lopinavir/Ritonavir son inhibidores de la 3CLpro de los coronavirus, in vitro, y esta proteasa parece altamente conservada en SARS-CoV-2[51,52]. Aun así, la Lopinavir/Ritonavir tiene actividad in vitro contra los coronavirus, y se cree que tiene un índice de selectividad pobre, lo que indica que se pueden requerir niveles más altos que los tolerables del medicamento para lograr una inhibición significativa[53]. Al parecer, la Lopinavir/Ritonavir u otros inhibidores de la proteasa del VIH no han demostrado ser favorables, debido a la farmacodinámica desfavorable de estos. Lopinavir se excreta en el

tracto gastrointestinal y, por lo tanto, los enterocitos infectados con coronavirus pueden estar expuestos a concentraciones más altas del medicamento[54]. Simplemente estos medicamentos antivirales no han demostrado un beneficio clínico en pacientes COVID-19. Interferones Los interferones, una familia de citocinas con propiedades antivirales, se han sugerido como un tratamiento potencial para COVID-19 debido a sus propiedades antivirales in vitro e in vivo. Sin embargo, los estudios hasta el momento han demostrado que no hubo ningún beneficio cuando se usaron interferones en pacientes con otras infecciones por coronavirus y las toxicidades significativas de los interferones superan la posibilidad de beneficio. Además, faltan resultados de ensayos clínicos para pacientes con COVID-19. El interferón beta utilizado solo y en combinación con ribavirina en pacientes con SARS y MERS no ha logrado mostrar un efecto positivo significativo en los resultados clínicos[55–57]. Durante la infección por el SARS-CoV-2, los pacientes con presentación clínica grave tienen una actividad de IFN tipos I y III sumamente disminuida[58]. Por otro lado, la administración de IFN- $\gamma$  (de tipo III) a monos infectados les confiere protección parcial frente al SARS-CoV-1[59]. Pero un último estudio sobre el ACE-2, que es el receptor que utiliza el SARS-CoV-2 como vía de entrada a la célula, ha demostrado que el gen ACE-2 es modulado por IFN, es decir que los niveles de los receptores ACE-2 que “abren las puertas al virus” podrían aumentar en presencia de interferones, y eso facilitaría su entrada[60].

### En Argentina

El Ministerio de Salud de la Nación aclara, en su última modificación, que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso

de terapias inmunomoduladoras, cloroquina o hidroxiclороquina, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, ni inmunomoduladores o interferón para el tratamiento de COVID-19, siendo que estas recomendaciones se encuentran en revisión permanente y están sujetas a actualización según la evolución de la pandemia a nivel local e internacional y la evidencia científica disponible [<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>].

**CONSIDERACIONES FINALES** Existen varios ensayos clínicos en curso a nivel mundial (algunos de ellos con participación activa de hospitales de nuestro país), pero por el momento los resultados no son concluyentes y los casos de éxito se refieren a ensayos a pequeña escala, sin validez estadística. También están en proceso más de cien vacunas, en distintas fases de desarrollo y etapas clínicas. Debemos ser optimistas, pero pacientes. En estas circunstancias las investigaciones se realizan bajo una gran presión y basada casi exclusivamente en el concepto de prueba y error que en ocasiones han sido usados anteriormente frente a otros virus. Esta pandemia debe servirnos para que definitivamente los gobiernos mundiales se den cuenta de la imperiosa necesidad de invertir en la generación de conocimiento, y que la inversión en Ciencia, Educación y Sanidad deben ser la base sobre la que se construye una sociedad justa, igualitaria y próspera. No podemos olvidar que, según un estudio de investigadores de la Escuela de Salud Pública de Boston publicado recientemente en la revista Science, aún en el caso de la eliminación aparente de la pandemia en los próximos meses, las estimaciones para los períodos pospandemia prevén rebrotes ocasionales hasta 2024 y no nos queda otra opción que estar preparados.

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

## BIBLIOGRAFÍA

1. HE F, DENG Y, LI W. *Coronavirus disease 2019: What we know?* *J Med Virol. John Wiley and Sons Inc.*; 2020;92: 719–725. doi:10.1002/jmv.25766
2. ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J, ET AL. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.* *N Engl J Med.* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. ZUMLA A, CHAN JFW, AZHAR EI, HUI DSC, YUEN KY. *Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options.* *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016. doi:10.1038/nrd.2015.37
4. KANDEEL M, IBRAHIM A, FAYEZ M, ALNAZAWI M. *From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes.* *J Med Virol.* 2020; doi:10.1002/jmv.25754
5. CHAN JFW, LAU SKP, TO KKW, CHENG VCC, WOO PCY, YUE KY. *Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease.* *Clin Microbiol Rev.* 2015; doi:10.1128/CMR.00102-14
6. CHENG VCC, LAU SKP, WOO PCY, KWOK YY. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection.* *Clinical Microbiology Reviews.* 2007. doi:10.1128/CMR.00023-07
7. REN LL, WANG YM, WU ZQ, XIANG ZC, GUO L, XU T, ET AL. *Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study.* *Chin Med J (Engl).* 2020; doi:10.1097/CM9.0000000000000722
8. LU R, ZHAO X, LI J, NIU P, YANG B, WU H, ET AL. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.* *Lancet.* 2020; doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
9. CUI J, LI F, SHI ZL. *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.* *Nature Reviews Microbiology.* 2019. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
10. HE Y, ZHOU Y, LIU S, KOU Z, LI W, FARZAN M, ET AL. *Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: Implication for developing subunit vaccine.* *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; doi:10.1016/j.bbrc.2004.09.106
11. TURNER AJ, HISCOX JA, HOOPER NM. *ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor.* *Trends in Pharmacological Sciences.* 2004. doi:10.1016/j.tips.2004.04.001
12. XU H, ZHONG L, DENG J, PENG J, DAN H, ZENG X, ET AL. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.* *Int J Oral Sci.* 2020; doi:10.1038/s41368-020-0074-x
13. ASTUTI I, YSRAFIL. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response.* *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. Elsevier Ltd;* 2020;14: 407–412. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020
14. ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.* *Journal of Autoimmuni-*
- ty. 2020. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
15. BENVENUTO D, ANGELETTI S, GIOVANETTI M, BIANCHI M, PASCARELLA S, CAUDA R, ET AL. *Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy.* *J Infect. W.B. Saunders Ltd;* 2020;81: e24– e27. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.058
16. ANGELETTI S, BENVENUTO D, BIANCHI M, GIOVANETTI M, PASCARELLA S, CICOZZI M. *COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis.* *J Med Virol. John Wiley and Sons Inc.*; 2020;92: 584–588. doi:10.1002/jmv.25719
17. SHI Y, WANG G, CAI X PENG, DENG J WEN, ZHENG L, ZHU H HONG, ET AL. *An overview of COVID-19.* *Journal of Zhejiang University: Science B.* 2020. doi:10.1631/jzus.B2000083
18. LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, ET AL. *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia.* *New England Journal of Medicine.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316
19. XU Z, SHI L, WANG Y, ZHANG J, HUANG L, ZHANG C, ET AL. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.* *Lancet Respir Med.* 2020; doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
20. GAO Z, XU Y, SUN C, WANG X, GUO Y, QIU S, ET AL. *A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19.* *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001
21. VAN DER HEIDE V. *Neutralizing antibody response in mild COVID-19.* *Nat Rev Immunol. Nature Research;* 2020;20: 352. doi:10.1038/s41577-020-0325-2
22. SEOW J, GRAHAM C, MERRICK B, ACORS S, STEEL KJ, KOUPHOU N, ET AL. *Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection 1 2.* doi:10.1101/2020.07.09.20148429
23. PADOAN A, SCIACOVELLI L, BASSO D, NEGRINI D, ZUIN S, COSMA C, ET AL. *IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study.* *Clin Chim Acta. Elsevier B.V.;* 2020;507: 164–166. doi:10.1016/j.cca.2020.04.026
24. CORMAN V, BLEICKER T, BRÜNINK S, DROSTEN C, LANDT O, KOOPMANS M, ET AL. *Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RTPCR [Internet].* 2020. Available: <https://virologie-cm.charite.de/en/>
25. CHEN S, LU D, ZHANG M, CHE J, YIN Z, ZHANG S, ET AL. *Double-antigen sandwich ELISA for detection of antibodies to SARS-associated coronavirus in human serum.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24: 549–553. doi:10.1007/s10096-005-1378-7
26. WOO PCY, LAU SKP, WONG BHL, TSOI HW, FUNG AMY, KAO RYT, ET AL. *Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosor-*

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

## BIBLIOGRAFÍA

- bent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2005;43: 3054–3058. doi:10.1128/JCM.43.7.3054-3058.2005
27. LIU W, LIU L, KOU G, ZHENG Y, DING Y, NI W, ET AL. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology;* 2020;58. doi:10.1128/JCM.00461-20
28. WU F, WANG A, LIU M, WANG Q, CHEN J, XIA S, ET AL. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020;
29. LONG QX, TANG XJ, SHI QL, LI Q, DENG HJ, YUAN J, ET AL. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med. Nature Research;* 2020; 1–5. doi:10.1038/s41591-020-0965-6
30. CAO WC, LIU W, ZHANG PH, ZHANG F, RICHARDUS JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. [Internet]. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society;* 2007. pp. 1162–1163. doi:10.1056/NEJMc070348
31. RAJAM G, SAMPSON J, M. CARLONE G, W. Ades E. *An Augmented Passive Immune Therapy to Treat Fulminant Bacterial Infections. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. Bentham Science Publishers Ltd.;* 2010;5: 157–167. doi:10.2174/157489110791233496
32. VIRDI V, DEPICKER A. Role of plant expression systems in antibody production for passive immunization. *Int J Dev Biol. Int J Dev Biol;* 2013;57: 587–593. doi:10.1387/ijdb.130266ad
33. PIECHOTTA V, CHAI KL, VALK SJ, DOREE C, MONSEF I, WOOD EM, ET AL. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd.;* 2020; doi:10.1002/14651858.CD013600.pub2
34. YOSHIKAWA T, HILL T, LI K, PETERS CJ, TSENG C-TK. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. *J Virol.* 2009; doi:10.1128/jvi.01792-08
35. ONG EZ, CHAN YFZ, LEONG WY, LEE NMY, KALIMUDDIN S, HAJA MOHIDEEN SM, ET AL. A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression. *Cell Host Microbe.* 2020; doi:10.1016/j.chom.2020.03.021
36. WAUGH J, PERRY CM. Anakinra: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2005. doi:10.2165/00063030-200519030-00005
37. ATAL S, FATIMA Z. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy? *Pharmaceut Med. Adis;* 2020; 1–9. doi:10.1007/s40290-020-00342-z
38. KHAN F, FABBRI L, STEWART I, ROBINSON K, SMYTH AR, JENKINS G. A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.04.23.20076612
39. WANG M, CAO R, ZHANG L, YANG X, LIU J, XU M, ET AL. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
40. SHEAHAN TP, SIMS AC, GRAHAM RL, MENACHERY VD, GRALINSKI LE, CASE JB, ET AL. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
41. DE WIT E, FELDMANN F, CRONIN J, JORDAN R, OKUMURA A, THOMAS T, ET AL. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; doi:10.1073/pnas.1922083117
42. SHEAHAN TP, SIMS AC, LEIST SR, SCHÄFER A, WON J, BROWN AJ, ET AL. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; doi:10.1038/s41467-019-13940-6
43. WILLIAMSON BN, FELDMANN F, SCHWARZ B, MEADE-WHITE K, PORTER DP, SCHULZ J, ET AL. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; doi:10.1038/s41586-020-2423-5
44. GREIN J, OHMAGARI N, SHIN D, DIAZ G, ASPERGES E, CASTAGNA A, ET AL. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med. Massachusetts Medical Society;* 2020;382: 2327–2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016
45. M H, T T, P P, M L, R M, J L, ET AL. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol. J Mol Cell Biol;* 2020;12. doi:10.1093/JMBC/MJAA014
46. BORBA MGS, VAL FFA, SAMPAIO VS, ALEXANDRE MAA, MELO GC, BRITO M, ET AL. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open. NLM (Medline);* 2020;3: e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
47. GAUTRET P, LAGIER J-C, PAROLA P, HOANG VT, MEDDEB L, MAILHE M, ET AL. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents. Elsevier BV;* 2020; 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
48. WANG M, CAO R, ZHANG L, YANG X, LIU J, XU M, ET AL. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [Internet]. *Cell Research. Springer Nature;* 2020. pp. 269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
49. VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, ERICK-

## COVID-19: aspectos moleculares de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento. ¿Qué sabemos hasta el momento?

Dra. Corina Verónica Sasso; Dr. Rodolfo Matías Ortiz Flores

## BIBLIOGRAFÍA

- SON BR, ROLLIN PE, KSIAZEK TG, ET AL. *Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. Virol J*; 2005;2. doi:10.1186/1743-422X2-69
50. LIU J, CAO R, XU M, WANG X, ZHANG H, HU H, ET AL. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro [Internet]. *Cell Discovery. Springer Nature*; 2020. pp. 1–4. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
51. LIU X, WANG XJ. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *Journal of Genetics and Genomics*. 2020. doi:10.1016/j.jgg.2020.02.001
52. TAHIR UL QAMAR M, ALQAHTANI SM, ALAMRI MA, CHEN LL. Structural basis of SARSCoV-2 3CL<sub>pro</sub> and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal*. 2020; doi:10.1016/j.jpba.2020.03.009
53. CHEN F, CHAN KH, JIANG Y, KAO RYT, LU HT, FAN KW, ET AL. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004; doi:10.1016/j.jcv.2004.03.003 5
54. CHU CM, CHENG VCC, HUNG IFN, WONG MML, CHAN KH, CHAN KS, ET AL. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax. Thorax*; 2004;59: 252– 256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
55. AL-TAWFIQ JA, MOMATTIN H, DIB J, MEMISH ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: An observational study. *Int J Infect Dis*. 2014; doi:10.1016/j.ijid.2013.12.003
56. OMRANI AS, SAAD MM, BAIG K, BAHLOUL A, ABDUL-MATIN M, ALAIDAROOS AY, ET AL. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014; doi:10.1016/S1473-3099(14)70920-X
57. SHALHOUB S, FARAHAT F, AL-JIFFRI A, SIMHAIRI R, SHAMMA O, SIDDIQI N, ET AL. IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\beta$ 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: A retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; doi:10.1093/jac/kev085
58. HADJADJ J, YATIM N, BARNABEI L, CORNEAU A, BOUSSIER J, PERE H, ET AL. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid19 patients. *medRxiv*. 2020; doi:10.1101/2020.04.19.20068015
59. PROKUNINA-OLSSON L, ALPHONSE N, DICKENSON RE, DURBIN JE, GLENN JS, HARTMANN R, ET AL. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *Journal of Experimental Medicine*. 2020. doi:10.1084/jem.20200653
60. ZIEGLER CGK, ALLON SJ, NYQUIST SK, MBANO IM, MIAO VN, TZOUANAS CN, ET AL. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020; doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
61. CASCELLA M, RAJNIK M, CUOMO A, DULEBOHN SC, DI NAPOLI R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2020.

## Investigación

# Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica

## *Clinical pictures and immune response before infection with SARS-CoV2, possible base applications*

### AUTORES

#### **DRA. CLARA GARCÍA SAMARTINO**

Jefa de Trabajos Prácticos, Laboratorio de Citometría de Flujo. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Ayudante de Primera. Centro de Investigaciones Odontológicas (CIO). Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo. Doctora en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-UBA. Magister en Biología Molecular Médica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-UBA.

#### **DR. MILTON OSMAR AGUILERA**

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad Odontología, Universidad Nacional de Cuyo. Doctor en Biología Celular, 2010. PROBIOL. Universidad Nacional de Cuyo. Investigador Asistente CONICET. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET

### **RESUMEN**

El brote de coronavirus SARS-CoV2, que apareció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 ha tenido y tiene un enorme impacto en este país y el mundo entero, generando un grave problema para la mayoría de los sistemas sanitarios. Esto se debe, entre otras razones, a la gran velocidad de contagio que posee esta cepa y a que un porcentaje de pacientes desarrolla un cuadro grave con requerimientos especiales como el uso de respiración asistida, llevando al colapso del sistema sanitario. La estrategia que han optado por aplicar la mayoría de los países es el aislamiento social preventivo, el cual disminuye el número de contagios que un individuo infectado puede generar. El presente trabajo recopila datos sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta inmune que desarrolla el hospedador frente a la infección. Además muestra información acerca de los diferentes métodos analíticos orientados a evaluar la respuesta inmunológica de los pacientes frente al virus y los posibles tratamientos. Estos pueden ser de utilidad para la toma de decisiones referentes a la regulación de actividades donde se requiere un estrecho contacto con entre individuos que

### **ABSTRACT**

*The SARS-CoV2 coronavirus outbreak, which first appeared in Wuhan, China, in December 2019 has had and is having a huge impact on this country and the entire world, creating a serious problem for most healthcare systems. This is due, among other reasons, to the high speed of spreading that this strain possesses, the high rate of mutation of the virus and to the fact that a percentage of patients develop a serious condition with special requirements such as assisted respiration, leading to the collapse of the health system. The strategy that most countries have chosen to apply is preventive social isolation, which reduces the number of infections that an infected individual can generate. The present work collects data on the progression of the disease and the immune response that the host develops against the infection. It also shows information about the different analytical methods aimed to evaluate patient's the immune response against the virus and the possible treatments. These can be useful in order to make decisions regarding activities regulation in which close contact is required between individuals who may be asymptomatic (they are infected with the virus but do not have symptoms and are contagious), such as dental care.*

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

pueden ser asintomáticos (están infectados con el virus pero no tienen síntomas y contagian) como es la atención odontológica.

### PATOGENIA, PREVENCIÓN, EPIDEMIOLOGÍA

#### INTRODUCCIÓN: generalidades y epidemiología

En Diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves (1). En Enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (2,3) y se encuentra disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>.

Los Coronavirus pertenecen a la subfamilia Coronaviridae dentro de la familia Coronaviridae, la cual se encuentra dentro del orden de los Nidovirales (Comité internacional de Taxonomía de virus). Los coronavirus se dividen a su vez en cuatro géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alpha y Betacoronavirus infectan sólo mamíferos mientras que los Gamma y Delta coronavirus infectan aves y en algunos casos también mamíferos (4). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 and HKU1) hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARSCoV1), el Virus del síndrome Respiratorio de

Oriente Medio (Mers-CoV) y el actual virus SARS-CoV2 (4).

Debido a sus características epidemiológicas la infección por Coronavirus se considera una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos, siendo considerado el murciélago el principal reservorio para los géneros Alpha y Betacoronavirus (5). En la cadena de transmisión se ha observado que animales domésticos como la llamas, camellos, vacas civetas y cerdos tuvieron un papel como huéspedes intermedios en anteriores epidemias en un humano por Coronavirus (4).

En la actual pandemia por SARS-CoV2 se ha puesto el foco sobre el pangolín, existiendo aún controversia acerca de la participación del mismo como hospedador intermedio (6).

Mecanismo de transmisión Transmisión directa El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios. Esto podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo (7).

Respecto a la afectación de animales de compañía, si bien se ha reportado un caso de un perro infectado con SARS-CoV2 (8), indicando que podría haber transmisión de humanos infectados a perros y gatos, ocurre en forma ocasional y se desconoce si la transmisión podría ocurrir de estos animales a los humanos

(9). En cuanto a la vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (10). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (11,12). No hay evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, habiendo datos que indican la ausencia del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (13), aunque se han reportado casos donde se sospecha que la transmisión ha sido vertical (14)

#### Transmisión por contacto

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico ha sido de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente cuando se mantiene a 21-23 °C y con 40% de humedad relativa (13). En otro estudio, a 22 °C y 60% de humedad, se deja de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), de 1 a 2 días cuando lo aplican sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días cuando se aplica sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (15).

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1 (13).

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

### Cuadro clínico e infectividad

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días (4,25). El intervalo serial medio calculado en China fue 7,5 días con una desviación estándar de  $\pm 3,4$  días (IC 95% 5,3-19) (26).

En cuanto a la duración de la enfermedad, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (16).

Respecto del periodo infectivo, la evolución de la carga viral en muestras clínicas se evalúa mediante la técnica de RT-PCR, y se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 104 y 108 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100 - 1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días (11,17- 19). Además, los datos existentes parecen indicar, que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja (18).

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve (20) y además, la excreción viral puede ser más duradera (21,22).

Se puede concluir de acuerdo con la evidencia existente hasta el momento, que la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de

los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

Cuando un individuo es expuesto al virus, puede resultar asintomático o sintomático.

Los asintomáticos son aquellos individuos que son portadores del virus, y por lo tanto lo transmiten, pero que no manifiestan síntomas de la enfermedad.

Si bien algunos países como China, ha realizado un testeo masivo en un gran porcentaje de su población, es muy difícil el testeo al 100% de la población (debido a su elevado costo) en la mayoría de los países, razón por la cual el porcentaje de asintomáticos está subdiagnosticado. Cabe mencionar que el aislar a los asintomáticos para evitar el contagio a otras personas es crucial para frenar la pandemia.

En la Argentina se estima que aproximadamente el 90% de la población es asintomática, solo el 10% es sintomática. A su vez de los sintomáticos, el 90% manifestará síntomas leves, y el 10% presentará síntomas graves. De los pacientes graves el 64% no requerirá de cuidados intensivos (UTI), mientras que el 36% restante sí lo hará, de estos últimos el 50% se recuperará (23,24).

Aquellos individuos que sí presentan síntomas (sintomáticos) de la infección con SARS-CoV2, según la OMS los síntomas y signos más frecuentes incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (16). En Europa los síntomas son similares aunque los porcentajes difieren, no es significativamente distinto. También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas: Neurológicos (25),

cardiológicos (26) y oftalmológicos (27).

Hay que tener en cuenta algunos factores asociados a la mortalidad, según la serie publicada por el CDC Chino la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad  $\geq 80$  años tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0,9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10,5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedad respiratoria crónica, 6,0% para hipertensión y 5,6% para el cáncer (28).

### El SARS-CoV2 afecta de diversas formas a los distintos grupos de personas.

Según los datos observados en la tabla 1, los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son las personas que tienen: i) más de 60 años ii) enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial iii) diabetes iv) enfermedades pulmonares crónicas v) cáncer vi) inmunodepresión vii) embarazo.

También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias. El grupo considerado menos vulnerable por su mejor evolución clínica son los menores de 18 años, que también se describen en este apartado. La distribución por edad y sexo, según la información proporcionada por la misión de la OMS en China, con 55.924 casos confirmados a 20.02.2020, mayoría de casos (77,8%) fueron individuos entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones (16).

Hay que diferenciar dos conceptos en cuanto a la gravedad y letalidad del SARS-CoV2.

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

	China CDC (53) (n = 44.672) %	Misión OMS (4) (n = 55.924) %
<b>Letalidad bruta</b>	2,29 (n=1.023)	3,78 (n=2.114)
<b>Edad</b>		
0-9	-	ND
10-19	0,2	ND
20-29	0,2	ND
30-39	0,2	ND
40-49	0,4	ND
50-59	1,3	ND
60-69	3,6	ND
70-79	8,0	ND
≥ 80	14,8	21,9
<b>Sexo</b>		
Hombre	2,8	4,7
Mujer	1,7	2,8
<b>Comorbilidades</b>		
No comorbilidades	0,9	1,4
Enf. cardiovascular	10,5	13,2
Hipertensión	6,0	8,4
Diabetes	7,3	9,2
Enf. respiratoria crónica	6,3	8,0
Cáncer	5,6	7,6

los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves.

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 7,4% de los casos notificados, aunque hay que tener en cuenta que este cálculo está sujeto a múltiples sesgos de notificación y por las diferentes políticas de realización de pruebas diagnósticas en los países (30). Del mismo modo, en España, la letalidad es de 5,9%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia (31). Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (32), y en la población general entre 0,3 y 1% (33).

### Interacción de SARS-CoV2 con el sistema inmunitario

El sistema inmune es capaz de reconocer nuevos patógenos como el SARS-Cov2 a

través de diferentes linajes celulares como los linfocitos B o células presentadoras de antígenos (CPA) como los macrófagos y las células dendríticas. Estas últimas degradan al virus y presentan partes del mismo a los linfocitos T helper (LTh) quienes a su vez generan señales coactivadoras para los linfocitos B (LB) para que estos proliferen (generando memoria inmunológica) y secreten anticuerpos específicos contra el virus. Los anticuerpos bloquearán al virus impidiendo que infecten otras células. Por otro lado los linfocitos T citotóxicos identifican las células infectadas por el virus y las destruyen.

### PATOGENIA

Sin embargo, muchas veces el sistema inmune no logra su objetivo y el virus logra evadirlo. El mecanismo de entrada del virus al cuerpo es utilizando su proteína de superficie llamada Spike (S), para unirse al receptor de membrana de las células humanas llamado ACE2 (angiotensin

**Tabla 1.** Mortalidad general y por grupos entre los casos confirmados en el brote de China, en dos momentos sucesivos del brote. Esta tabla fue tomada de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (29)

convertase enzyme 2) (34–36). Esta es una proteína encargada del clivaje de la proteína angiotensina para transformarla de su isoforma 1 a la 2 cambiando su actividad señalizadora. La proteína ACE2 se encuentra expresada en la membrana de células principalmente del epitelio pulmonar e intestinal, lo que explica el tropismo del virus por esos tejidos. Una vez que el virus ingresó a la célula, traduce el ARN a proteínas virales, y ensambla nuevas partículas virales (37).

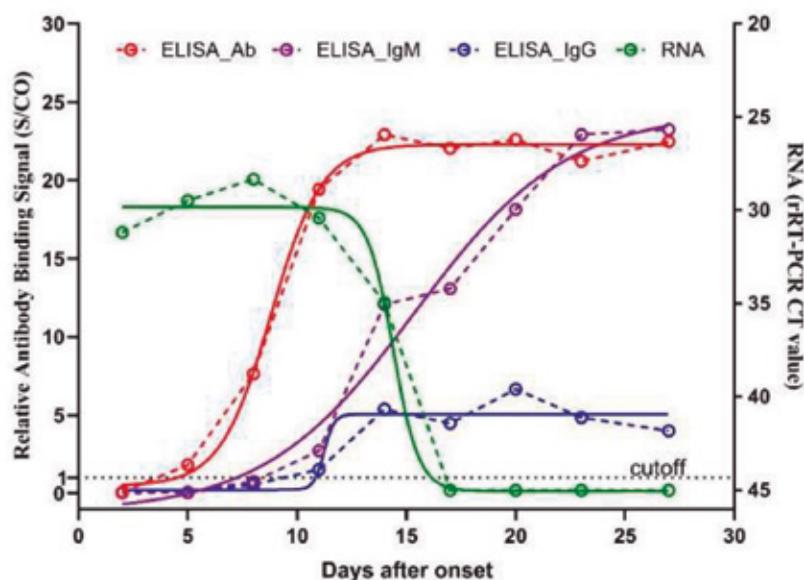
Una vez que el virus entró a la célula, modifica la respuesta inmune adaptativa, dado que produce la disminución del número de los linfocitos T (LT) y LT-Treg, hace que los LT-CD4 sean no funcionales, que los LT-CD8 estén exhaustos. En cuanto a la respuesta inmune innata, se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con SARS-CoV2 grave (37). Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de SARS-CoV2 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos (1,38–40). Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El CRS se produce cuando se activan grandes

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**Figura 1:** Dinámica de la variación anticuerpos totales (Ab), Inmunoglobulinas M (IgM), Inmunoglobulinas G (IgG) específicos contra antígenos de SARS-CoV2 medidos por la técnica de ELISA o el RNA viral medido por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (real time PCR). Figura tomada y modificada del reporte de Lou y col. (52).



cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (28,41).

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleucina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP- 1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con SARS-CoV2 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagara de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (42). Esta hiperinflamación pulmonar estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Destrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por SARS-CoV2 (43–45).

Actualmente los tratamientos que se están tratando de desarrollar respecto de la respuesta inmune innata, son terapias que bloquean las cascadas de señalización de las citoquinas para evitar el CRS como terapia a los pacientes con pacientes con anti-IL-6 (46).

Otra estrategia terapéutica relacionada a la inmunidad innata es el uso de anticuerpos neutralizantes, que son aquellos capaces de unirse al virus e impedir que estos infecten a otras células. Se ha observado que una vez que un individuo es expuesto al virus, por lo general es capaz de generar anticuerpos neutralizantes (47). Por ello se están utilizando tanto en nuestro país como en otros países, terapias con plasma de pacientes convalecientes, que contiene los anticuerpos generados por personas que se recuperaron del coronavirus. El procedimiento consiste en administrar los anticuerpos presentes en el plasma a quienes permanecen internados en estado grave para que puedan combatir al virus y así recuperarse con mayor rapidez (48).

Cuando se va a hacer uso como primer paso se evalúan los niveles de anticuerpos presentes en el plasma, para saber si el título de anticuerpos es lo suficientemente alto para generar neutralizar al virus. Este mismo de análisis también es útil para determinar si los pacientes que cursaron la enfermedad en forma asintomática, fueron capaces de generar anticuerpos y

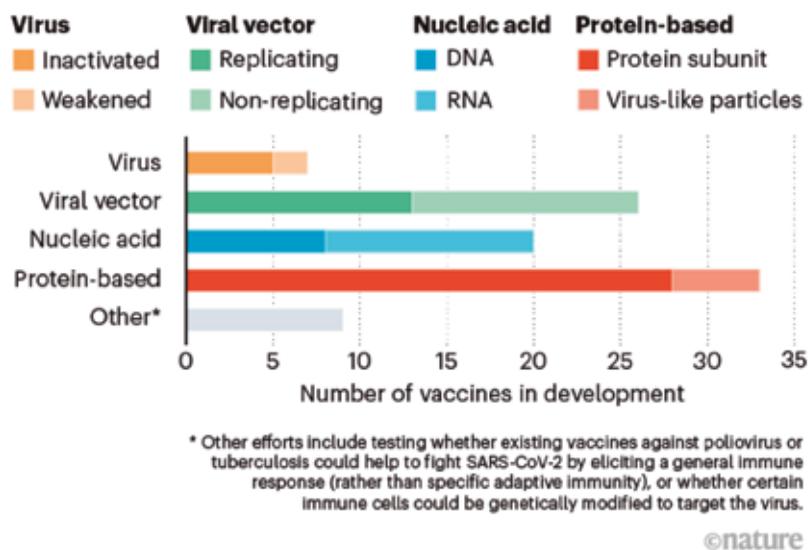
de ser así, cual es el título de anticuerpos para saber si están protegidos ante una posible reinfección con el virus). Actualmente existen diversas técnicas serológicas que se utilizan para evaluar la respuesta inmune frente a antígenos virales, como la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas (49,50). La dinámica de generación de anticuerpos se representa en la figura 1, donde también se muestra el descenso de la carga viral a lo largo del tiempo desde el inicio de los síntomas.

En la Figura 1 tomada del reporte de Lou y colaboradores (21,49,51–53) se puede observar la dinámica de aparición de anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG medidos mediante técnica de ELISA, y carga viral de SARS-Cov-2 medida mediante RT-PCR. Como indica la figura entre el día 10 y 15 comienza a disminuir el RNA viral circulante (detectado mediante los kit de diagnóstico por PCR) y comienza a

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

### AN ARRAY OF VACCINES



**Figura 2:** Número de vacunas en desarrollo clasificada según el tipo de antígeno utilizado. Figura tomada y modificada de Callaway (37)

aumentar el título de Ac (detectado con los kits serológicos). Dependiendo cuantos días han pasado desde la infección, conviene hacer uno u otro test.

### Monitoreo de la pandemia: estado de situación en Argentina

Hasta que se logre desarrollar una vacuna contra el virus, es muy importante poder monitorear la evolución de la pandemia en función de las curvas de contagios, muertes y recupero de pacientes que tenga la población, se toman medidas de flexibilizar o restringir medidas de distanciamiento social. Para dicho monitoreo es crucial contar con herramientas que puedan detectar, por un lado aquellos individuos que poseen el virus (test diagnósticos) y por otro aquellos individuos que ya fueron expuestos al virus y se recuperaron y que por lo tanto poseen (dependiendo de su capacidad de respuesta inmune) anticuerpos específicos (test serológicos). La capacidad científico tecnológica de la Argentina no deja de sorprender, y a 60 días de la llegada de la pandemia nuestros científicos han podi-

do desarrollar ambos tipos de test.

En el mes de mayo se anunció que científicos argentinos del CONICET habían desarrollado los dos tests; un test serológico "COVIDAR IgG" y un test diagnóstico Neo-kit Covid-19, ambos ya fueron validados por ANMAT. El test serológico, detecta en sangre y suero anticuerpos que el sistema inmune produce específicamente para el nuevo coronavirus. Si el resultado es positivo significa que la persona testada se infectó con el virus, y generó anticuerpos específicos. El test es cuantitativo, no solo permite detectar la presencia de IgG que tiene el paciente sino también cuál es el título del anticuerpo, permitiendo determinar si éste es suficiente para conferir inmunidad al individuo. El período en el cual tiene alta sensibilidad este test es a partir de los 10 días de haber estado en contacto con el virus (ver figura 1).

El kit diagnóstico llamado "Neo Kit Covid-19" es "un test de base molecular rápido, sensible, de bajo costo, y sencillo de operar, que se realiza sobre la base de un hisopado al paciente. El test se

basa en la detección molecular por amplificación de ácidos nucleicos del virus mediante la Plataforma de Amplificación Molecular Isotérmica (AMI). Solo se necesita un tubo de reacción conteniendo el buffer de reacción con las enzimas y la muestra a 64°C, que evita el pipeteado y manipulación de reactivos por separado (se mantiene a 4-8°C, prescindiendo de un freezer). El kit de diagnóstico rápido presenta dos cualidades: permite testear muestras de ARN y obtener resultados en menos de 2 horas (con similar sensibilidad que las técnicas actuales de RT-PCR) y no requiere equipamiento complejo (termocicladores en tiempo real). El cambio de color de violeta negativo a azul positivo determina una prueba positiva para SARS-CoV-2. El período en el cual este test tiene mayor sensibilidad es dentro de los primeros 10 días de haber sido expuesto al virus, ya que luego la concentración del ARN disminuye (ver Figura 1). Cabe destacar que los test son complementarios y que cada uno tiene distintas sensibilidades según en qué momento post infección se realicen.

### Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV2

Las vacunas han demostrado ser herramientas muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces contra el virus SARS-CoV2.

Se están desarrollando diferentes tipos de vacunas: vacunas con virus (inactivado y atenuado), vacunas con vectores virales (replicativos y no replicativos); vacunas de ácidos nucleicos (DNA o RNA), y vacunas basadas en proteínas (37,54).

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**Tabla 2.** En esta tabla se muestran los diferentes candidatos a vacunas que ya están siendo evaluados en fase clínica según la Organización Mundial de la Salud al 21 de julio del 2020. Los datos fueron extraídos de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (29)

8 candidate vaccines in clinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status-Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	SARS-CoV2	Phase 2 <a href="#">ChiCTR2000031781</a> Phase 1 <a href="#">ChiCTR2000030906</a>	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	SARS-CoV2	Phase 2 (IND accepted) Phase 1 <a href="#">NCT04283461</a>	multiple candidates
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">ChiCTR2000031809</a>	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">ChiCTR2000032459</a>	
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">NCT04352608</a>	SARS
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1	University of Oxford	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">NCT04324606</a>	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">2020-001038-36</a> <a href="#">NCT04368728</a>	
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals	SARS-CoV2	Phase 1 <a href="#">NCT04336410</a>	multiple candidates

La experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje (52).

Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas. Entre las aproximaciones en estudio están vacunas basadas en: 1) proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; 2) proteína S expresada in vivo a partir de un virus recombinante, en una aproximación

similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola (55,56), en los cuales la proteína del virus Ébola se expresa a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV), un adenovirus humano o de chimpancé, o un virus vacunal recombinante, y 3) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son económicas y fáciles de fabricar, por eso su desarrollo se encuentra muy avanzado, y casi con toda seguridad empezarán ensayos de Fase I en Mayo del presente año.

Si bien el desarrollo de vacunas suele ser compleja y puede llegar a tardar muchos en promedio, 10 años, teniendo en cuenta las fases preclínicas (en animales) y después la fases clínicas (con seres humanos), en algunos casos como en el

desarrollo de la vacuna contra la varicela se tardó 28 años en desarrollarla, se está intentando obtener una vacuna contra el SARS-CoV2 en 18 meses. Actualmente hay en fase clínica 8 vacunas y 110 vacunas en fases preclínicas.

### Inmunidad comunitaria

Un individuo se torna inmune o resistente a una infección a través de dos vías, a través de la infección con el patógeno o por la vacunación contra el mismo. De ambas maneras el individuo genera una memoria inmunitaria que evita posteriores infecciones con ese patógeno. A nivel de comunidad, una vez que una proporción de la población se torna inmune, los individuos que aún no han tenido contacto con el patógeno o la vacuna quedan de igual manera protegidos debido a la

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

barrera en la transmisión que suponen los individuos inmunes. A este fenómeno se lo denomina inmunidad comunitaria y tiene una relevancia crucial en la protección en cierto tipos de individuos que no tienen la posibilidad de generar una protección propia. Entre estos casos encontramos a aquellos que no son inmunocompetentes debido a un sistema inmune inmaduro como los bebés, es deficitario por alguna dolencia o la edad (inmunosenescencia) o se encuentra disfuncional por una enfermedad o tratamiento (inmunosuprimidos).

La proporción de individuos inmunes necesaria para alcanzar una protección es conocida como el umbral de inmunidad comunitaria (57). Este valor es diferente dependiendo del patógeno dependiendo principalmente de la vía de transmisión y las características del cuadro que genera (fase asintomática, ventana de transmisión, tiempo de aparición de respuesta inmune, etc), existiendo patógenos contra los cuales no se genera este tipo de protección. Un ejemplo de esto es el tétanos, donde todos los individuos son susceptibles y la inmunización de un individuo no genera protección sobre otros. Para que se dé la inmunidad comunitaria la enfermedad debe cumplir ciertas condiciones (58). 1) La infección debe comenzar en un único hospedador en una población que es enteramente susceptible. En el caso del SARS-CoV2, se ha demostrado un origen zoonótico donde el murciélago representa el reservorio natural, y aunque el huésped intermedio no ha sido elucidado se especula en un único hospedador (59). 2) El contagio debe producirse principalmente por contacto directo, siendo en la infección por SARS-CoV2 la transmisión directa de persona a persona por pequeñas gotas de secreción o contacto directo con las mucosas del paciente infectado (60). 3) La infección (o vacunación) debe generar una inmunidad que evite una reinfección y durar por un largo período de tiempo. Se han obser-

vado anticuerpos neutralizantes en el plasma de pacientes convalecientes (61) y en un ensayo realizado en primates se observó que no se produce la reinfección (48,50). 4) La población debe mostrar un patrón de distribución al azar, es decir sin concentrar un grupo en particular. Un ejemplo donde no se cumple esta condición es un geriátrico, donde la mayor parte de la población poseerá algún grado de inmunosupresión.

Al observar las condiciones necesarias para generar una protección a través de la inmunidad comunitaria se puede decir que es teóricamente posible para frenar la pandemia por SARS-CoV2. Pero para analizar su aplicabilidad, es necesario tener en cuenta ciertos parámetros. En un modelo simplificado el principal parámetro que describe cuál será el umbral de inmunidad comunitaria se denomina  $R_0$ , que es a cuántos individuos puede contagiar un único hospedador en una población susceptible. Por ejemplo, un  $R_0$  de 4 ejemplifica una infección donde un individuo infectado afectará en promedio a 4 individuos más. Matemáticamente el umbral de inmunidad comunitaria se define como  $1-1/R_0$ . Para el caso de un  $R_0=4$  el umbral será entonces de 0,75 (22). En el caso de la infección por SARS-CoV2 se estima que el valor de  $R_0$  es de 3 (58), dando un umbral de 0,67, lo cual se traduce en que cuando la infección alcanza un 67% de la población, la inmunidad comunitaria comienza a tener un efecto protector. Si se tiene en cuenta el índice de mortalidad promedio actual y las tasas de hospitalización se puede concluir que la estrategia de adquisición de protección por inmunidad comunitaria no es éticamente alcanzable por transmisión del patógeno, siendo recomendable la combinación con un esquema de vacunación (62,63).

### Puntos importantes

Observando la globalidad de los datos que tenemos acerca de la actual pande-

mia por SARS-CoV2 hasta principios de Julio nos queda en claro que las estrategias de disminución o supresión de contagios como el distanciamiento o aislamiento social son las únicas aplicables hasta la puesta en práctica de una vacuna. Eso se debe a que aunque el porcentaje de cuadros hospitalizados y defunciones es bajo en comparación a otras enfermedades, la totalidad de los números se hace elevada debido a una tasa de diseminación muy alta. Esto hace inviable la aplicación de otras estrategias de protección como la generación de inmunidad comunitaria. Si es necesario tener en cuenta de que es una situación inédita en cuanto a las estrategias adoptadas y que se generan un gran volumen de nuevos datos en un muy corto período de tiempo. Esto hace que los enfoques sobre la enfermedad sean muy dinámicos y recién tendremos una idea cabal de cuales fueron los aciertos y desaciertos en cuanto a las medidas tomadas cuando la propagación del virus haya disminuido. Aún así, el conocimiento generado en este breve período de tiempo a cerca de la características de la enfermedad nos permiten tomar una serie de medidas accesorias para disminuir el impacto de la infección por SARS-CoV2. Dentro de ellas se destacan la combinación del distanciamiento social con medidas de protección personal como barbijos y máscaras faciales y el incremento en las medidas de sanitización como el incremento de la frecuencia del lavado de manos, el uso de alcohol en gel y la limpieza de superficies con alcohol al 70%. Este tipo de medidas son de crucial importancia en instituciones como establecimientos de salud donde no se ha podido dar curso a un cese de actividades. Para este tipo de instituciones también es recomendable la selección del personal activo en base a su pertenencia y el de su círculo de contactos cercanos (familia, personas con las que comparte el domicilio, etc) a grupos de riesgos. Otra recomendación es la el tes-

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

teo sistemático y periódico de la presencia del virus combinados con los títulos de anticuerpos contra el mismo en el personal, o en su defecto en personal testigo de ciertas áreas para monitorear posibles

infecciones dentro de la institución. Cabe destacar que este artículo es una recopilación de toda la información disponible hasta el momento, y que dado que la pandemia aun esta en curso, constante-

mente se descubre nueva información acerca del virus, por lo que muy probablemente recién cuando haya terminado la pandemia se pueda analizar de manera retrospectiva e inequívoca todo acerca del SARS-Cov2

## BIBLIOGRAFÍA

1. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, ET AL. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuban, China. *Lancet [Internet]*. 2020 Feb 15 [cited 2020 Jul 2];395(10223):497–506. Available from: <https://isarc.tghn.org/protocols/>
2. WU F, ZHAO S, YU B, CHEN YM, WANG W, SONG ZG, ET AL. Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [Internet]. Vol. 580, *Nature*. Nature Research; 2020 [cited 2020 Jul 3]. p. E7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2202-3>
3. WU, F., ZHAO, S., YU, B., CHEN, Y.M., WANG, W., SONG, Z.G., HU Y, TAO, Z.W., TIAN, J.H., PEI, Y.Y., YUAN, M.L., ZHANG, Y.L., DAI FH, LIU, Y., WANG, Q.M., ZHENG, J.J., XU, L., HOLMES, E.C. AND ZHANG YZ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuban-Hu-1. *Nature [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 3];579(7798):265–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>
4. CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 181–92.
5. WOO PCY, LAU SKP, LAM CSE, LAU CCY, TSANG AKL, LAU JHN, ET AL. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. *J Virol*. 2012 Apr 1;86(7):3995–4008.
6. CYRANOSKI D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Vol. 579, *Nature*. NLM (Medline); 2020. p. 18–9.
7. SAIF LJ. Animal coronavirus vaccines: Lessons for SARS. In: *Developments in Biologicals [Internet]*. 2005 [cited 2020 Jun 25]. p. 129–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15742624/>
8. SCIENTIFIQUE C. CONSEIL URGENT 04-2020-version provisoire COMITE SCIENTIFIQUE institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. 2020;1–21.
9. CHEN H. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. *bioRxiv [Internet]*. 2020 Mar 31 [cited 2020 Jun 25];2020.03.30.015347. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>
10. LEE SH. The SARS epidemic in Hong Kong. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(9):652–4.
11. TO KKW, TSANG OTY, LEUNG WS, TAM AR, WU TC, LUNG DC, ET AL. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2020 Jun 25];20(5):565–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920301961/fulltext>
12. TO KKW, TSANG OTY, CHIK-YAN YIP C, CHAN KH, WU TC, CHAN JMC, ET AL. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jun 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108139/>
13. VAN DOREMALEN N, BUSHMAKER T, MORRIS DH, HOLBROOK MG, GAMBLE A, WILLIAMSON BN, ET AL. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 1564–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>
14. FORNARI F. Vertical Transmission of Covid-19-A Systematic Review. *J Pediatr Perinatol Child Heal*. 2020;4(2):7–013.
15. H CHIN AW, S CHU JT, A PERERA MR, Y HUI KP, YEN H-L, W CHAN MC, ET AL. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jun 25];1:e10. Available from: [www.thelancet.com/microbe](http://www.thelancet.com/microbe)
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Mission China Joint. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 2019, *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
17. PAN Y, ZHANG D, YANG P, POON LLM, WANG Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples [Internet]. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 411–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105638/>
18. WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W, SEILMAIER

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

## BIBLIOGRAFÍA

- M, ZANGE S, MÜLLER MA, ET AL.** *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.* *Nature* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2020 Jun 25];581(7809):465–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- 19. ZOU L, RUAN F, HUANG M, LIANG L, HUANG H, HONG Z, ET AL.** *SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients* [Internet]. *Vol. 382, New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 1177–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>
- 20. LIU Y, YAN LM, WAN L, XIANG TX, LE A, LIU JM, ET AL.** *Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19* [Internet]. *Vol. 20, The Lancet Infectious Diseases.* Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199493/>
- 21. BAO L, DENG W, HUANG B, GAO H, LIU J, REN L, ET AL.** *The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice.* Preprint [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Jul 2];2020.02.07.939389. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939389>
- 22. BAO L, DENG W, GAO H, XIAO C, LIU J, XUE J, ET AL.** *Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.* *bioRxiv* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jun 25];2020.03.13.990226. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v2>
- 23. MAYORGA L, GARCÍA SAMARTINO C, FLORES G, MASUELLI S, SÁNCHEZ M V, MAYORGA LS, ET AL.** *Detection and isolation of asymptomatic individuals can make the difference in COVID-19 epidemic management* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-33492/v1>
- 24. MAYORGA L, GARCIA C, FLORES G, MASUELLI S, SANCHEZ MV, SANCHEZ CG, ET AL.** *COVID-19 lockdown: if, when and how.* *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2020 Jul 16];2020.06.20.20136325. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.20.20136325v2>
- 25. MAO L, WANG M, CHEN S, HE Q, CHANG J, HONG C, ET AL.** *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhai, China: A Retrospective Case Series Study.* *SSRN Electron J.* 2020;
- 26. ZHENG YY, MA YT, ZHANG JY, XIE X.** *COVID-19 and the cardiovascular system* [Internet]. *Vol. 17, Nature Reviews Cardiology.* Nature Research; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 259–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
- 27. CHEN L, DENG C, CHEN X, ZHANG X, CHEN B, YU H, ET AL.** *Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhai, China: a cross-sectional study.* *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2020 Jun 25];2020.03.12.20034678. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
- 28. YANPING ZHANG.** *The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020.* *China CDC Wkly* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Jun 25];2(8):113–22. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/cdc-cw2020.032>
- 29. WHO.** *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.* *Wbo* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]; (June):3. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- 30. COVID-19 situation update worldwide, as of 2 July 2020** [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eneea>
- 31. INFORME SOBRE LA SITUACIÓN DE COVID-19 EN ESPAÑA** Contenido [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february->
- 32. WU P, HAO X, LAU EHY, WONG JY, LEUNG KSM, WU JT, ET AL.** *Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhai, China, as at 22 January 2020* [Internet]. *Vol. 25, Eurosurveillance.* European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020 [cited 2020 Jul 16]. p. 2000044. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
- 33. ANDERSON RM, HEESTERBEEK H, KLINKENBERG D, HOLLINGSWORTH TD.** *How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?* [Internet]. *Vol. 395, The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 16]. p. 931–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158572/>
- 34. SHANG J, YE G, SHI K, WAN Y, LUO C, AIHARA H, ET AL.** *Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.* *Nature.* 2020 May 14;581(7807):221–4.
- 35. WANG Q, ZHANG Y, WU L, NIU S, SONG C, ZHANG Z, ET AL.** *Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.* *Cell.* 2020 May 14;181(4):894–904.e9.
- 36. YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, GUO Y, ZHOU Q.** *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by fulllength human ACE2.* *Science* (80- ). 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.
- 37. CALLAWAY E.** *The race for coronavirus vaccines: a graphical guide.* *Nature.* 2020 Apr;580(7805):576–7.
- 38. CHEN L, LIU HG, LIU W, LIU J, LIU K, SHANG J, ET AL.** *Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia.* *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2];43(3):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026671/>
- 39. CONTI P, GALLENGA CE, FRYDAS IS.** *Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies.* *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2];395(2016):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171193/>

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

## BIBLIOGRAFÍA

40. SIRACUSANO G, PASTORI C, LOPALCO L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
41. TEIJARO JR. Cytokine storms in infectious diseases [Internet]. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Jul 3]. p. 501–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674818/>
42. LEE DW, GARDNER R, PORTER DL, LOUIS CU, AHMED N, JENSEN M, ET AL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* [Internet]. 2014 Jul 10 [cited 2020 Jul 2];124(2):188–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876563/>
43. LI G, FAN Y, LAI Y, HAN T, LI Z, ZHOU P, ET AL. Coronavirus infections and immune responses [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 424–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685>
44. LIN L, LU L, CAO W, LI T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia [Internet]. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 727–32. Available from: <https://pmc/articles/PMC7170333/?report=abstract>
45. MEHTA P, MCAULEY DF, BROWN M, SANCHEZ E, TATTERSALL RS, MANSON JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1033–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
46. ZHANG J JIN, DONG X, CAO Y YUAN, YUAN Y DONG, YANG Y BIN, YAN Y QIN, ET AL. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>
47. ZHANG C, WU Z, LI JW, ZHAO H, WANG GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jul 3];55(5):105954. Available from: <https://pmc/articles/PMC7118634/?report=abstract>
48. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications. *SSRN Electron J*. 2020;
49. ROBACK JD, GUARNER J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1561–2. Available from: <https://jamanetwork.com/>
50. ZHOU G, ZHAO Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus sarscov- 2 [Internet]. Vol. 16, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1718–23. Available from: <https://pmc/articles/PMC7098029/?report=abstract>
51. LAN L, XU D, YE G, XIA C, WANG S, LI Y, ET AL. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19 [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1502–3. Available from: <http://www.nbc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/>
52. LOU B, LI T-D, ZHENG S-F, SU Y-Y, LI Z-Y, LIU W, ET AL. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Jul 2];2000763. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>
53. MUNSTER VJ, FELDMANN F, WILLIAMSON BN, VAN DOREMALEN N, PÉREZ-PÉREZ L, SCHULZ J, ET AL. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 21 [cited 2020 Jul 2];2020.03.21.001628. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.001628>
54. THANH LE T, ANDREADAKIS Z, KUMAR A, GÓMEZ ROMÁN R, TOLLEFSEN S, SAVILLE M, ET AL. The COVID-19 vaccine development landscape. Vol. 19, *Nature reviews. Drug discovery*. NLM (Medline); 2020. p. 305–6.
55. DENG Y, LAN J, BAO L, HUANG B, YE F, CHEN Y, ET AL. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Jul 2];7(1):60. Available from: <https://pmc/articles/PMC5884803/?report=abstract>
56. HONDA-OKUBO Y, BARNARD D, ONG CH, PENG B-H, TSENG C-TK, PETROVSKY N. Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Vaccines Formulated with Delta Inulin Adjuvants Provide Enhanced Protection while Ameliorating Lung Eosinophilic Immunopathology. *J Virol* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2020 Jul 2];89(6):2995–3007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520500/>
57. MATZ KM, MARZI A, FELDMANN H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity [Internet]. Vol. 18, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd; 2019 [cited 2020 Jul 3]. p. 1229–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779496/>
58. ANDERSON RM, MAY RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* [Internet]. 1985 [cited 2020 Jul 8];318(6044):323–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/318323a0>
59. FOX JP, ELVEBACK L, SCOTT W, GATEWOOD L, ACKERMAN E. Herd immunity: Basic concept and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1971 Sep 1 [cited 2020 Jul 9];94(3):179–89. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a121310>
60. Dynamics of population immunity due to the herd effect in the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *Vaccines*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438622/>

**Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.**

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**BIBLIOGRAFÍA**

61. **PENG X, XU X, LI Y, CHENG L, ZHOU X, REN B.** *Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice [Internet]. Vol. 12, International Journal of Oral Science. Springer Nature; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>*
62. **LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, ET AL.** *Early transmission dynamics in Wuban, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [Internet]. Vol. 382, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1199–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>*
63. **SANCHES, LIN YT, XU C, ROMERO-SEVERSON E, HENGARTNER N, KE R.** *High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 9];26(7):1470–7. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>*

## Investigación

# Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

## *Hydroxychloroquine: myths and truths in the treatment of COVID-19*

### AUTORES

#### **DRA. BETIANA NEBAI SALASSA**

Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. Burgos" (IHEM)-CONICET- UNCuyo. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo.

#### **DR. CLAUDIO MARCELO FADER KAISER**

Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. Burgos" (IHEM)-CONICET- UNCuyo. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo.

### RESUMEN

Cloroquina es una droga ampliamente utilizada para el tratamiento de diversas infecciones como el paludismo y enfermedades reumáticas inflamatorias. Previamente al brote de COVID-19 había sido reportada su actividad antiviral frente a diversas familias de virus y particularmente contra algunos coronavirus. Todos esos antecedentes colocaron a la cloroquina e Hidroxicloroquina como prometedoras drogas para el tratamiento de COVID-19. En este artículo revisamos los antecedentes mencionados y los últimos avances de los ensayos clínicos registrados por la Organización Mundial de la Salud.

### ABSTRACT

*Chloroquine is a drug used for the treatment of various infections such as malaria and inflammatory rheumatic diseases. Before the COVID-19 outbreak, chloroquine antiviral activity had been reported against various families of viruses and particularly some coronaviruses. Due to all of these antecedents, chloroquine and hydroxychloroquine were positioned as promising drugs for the treatment of COVID-19. In this article, we review the aforementioned background and the latest advances in clinical trials registered by the World Health Organization.*

### CORONAVIRUS Y COVID-19

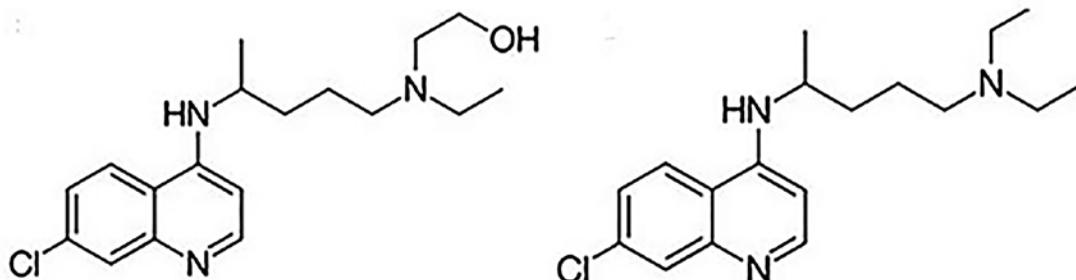
La familia Coronaviridae fue descrita en 1968 basándose en la estructura característica del virión y las características de gemación que lo distinguen de otros virus de RNA (Holmes, 1999). Los coronavirus contienen una molécula de ARN de cadena positiva, de cadena única, que varía de 26 a 32 kb. Todos los coronavirus codifican 15 proteínas relacionadas con la replicación, 4 proteínas estructurales y entre 1 a 8 proteínas específicas de grupo o accesorias (Perlman and Netland, 2009).

Al día de la fecha se conocen 6 especies de la familia Coronaviridae que pueden causar enfermedad en humanos (Zhu et al., 2020), pero 3 especies de transmisión zoonótica han sido descritas como los agentes causales de neumonías que pueden llegar a ser mortales en humanos: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-1), coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) y SARS-CoV-2 (Zhou et al., 2020; Zhu et al., 2020). El último, causante de la pandemia de

COVID-19 fue aislado de pacientes con neumonía severa en la ciudad de Wuhan, ubicada en China central, y su genoma fue rápidamente secuenciado y puesto a disposición de la comunidad científica internacional (Zhou et al., 2020; Zhu et al., 2020). Posteriormente este virus fue designado por el Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus como SARS-CoV-2, y publicado en un artículo muy bien detallado (para más información leer Gorbalya et al., 2020).

## Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser



**Figura 1:** Estructura química de (a) hidroxiclороquina y (b) cloroquina.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19 (proveniente de sus siglas en inglés Coronavirus disease 2019). Los síntomas de COVID-19 varían entre los individuos, desde una infección asintomática hasta una insuficiencia respiratoria grave (Yang et al., 2020b).

Los síntomas comunes de la enfermedad son fiebre, tos, fatiga, leve disnea, dolor de garganta, dolor de cabeza y conjuntivitis (Chen et al., 2020), lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias o gripe. Se reportó afectación gastrointestinal en un menor porcentaje de casos, con diarrea, náuseas y vómitos. El curso de la infección es leve o asintomático en aproximadamente 80 a 90% de los casos. Se agrava solo en alrededor del 10% de los casos, con disnea, hipoxemia y afectación radiológica extensa (> 50%) del parénquima pulmonar. Se reportó un desarrollo de condiciones críticas en alrededor del 5% de los pacientes, presentando insuficiencia respiratoria, neumonía, falla multiorgánica y, en los casos más graves, muerte, que casi siempre es causada por la progresión a dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica (Pascarella et al., 2020; Wu and McGoogan, 2020; Xu et al., 2020; Yang et al., 2020a).

Como sucede en general con las infecciones virales, los medicamentos usados para combatir la enfermedad COVID-19 se orientan en dos vías diferentes que

son: los que van dirigidos contra el ciclo de replicación viral y los que tienen como objetivo controlar los síntomas de la enfermedad. Uno de los posibles medicamentos de los que mucho se debatió tanto en ámbitos públicos como científicos fue la hidroxiclороquina, también mencionada como cloroquina, aunque químicamente tienen diferencias en sus estructuras moleculares.

### Mecanismo de acción de la cloroquina

La cloroquina es una amina acidotrópica de una quinina, la cual fue sintetizada en Alemania por Bayer en 1934 como un sustituto natural de quininas biológicas. Este compuesto se puede obtener de la corteza de los árboles de Cinchona, el cual es nativo de Perú (Winzeler, 2008; Parhizgar, 2017).

Durante décadas, la cloroquina fue un fármaco de primera línea para el tratamiento y la profilaxis de la malaria y es uno de los medicamentos más recetados en todo el mundo (White et al., 2014). La cloroquina y la hidroxiclороquina pertenecen a la misma familia molecular, en donde esta última se diferencia por la presencia de un hidroxilo al final de la cadena lateral: el sustituyente N-etilo está hidroxilado (figura 1). Sin embargo, las indicaciones clínicas y las dosis tóxicas de estos fármacos difieren ligeramente. Estudios previos demostraron que la hidroxiclороquina puede ser tan activa como la cloroquina, contra el paludismo

producido por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* y menos tóxico, pero ya se han reportado casos de resistencia a ambas drogas en algunos lugares.

(Figura 1)

Por otro lado, ha demostrado que la cloroquina es un inhibidor de la endocitosis de nanopartículas de amplio espectro, reduciendo la acumulación de estas partículas sintéticas en fagocitos mononucleares de ratones. Otros estudios demostraron que el mecanismo de acción de la cloroquina (y sus derivados) en este proceso, se debe a la reducción de la expresión de fosfatidilinositol, necesaria para el ensamblaje de la clatrina, la cual impulsa la curvatura de la membrana celular, regulando así la endocitosis (Miller et al., 2015).

Además, los mecanismos precisos por los cuales cloroquina puede actuar para atenuar determinadas infecciones no están del todo claros y siguen siendo consideradas de interés científico, ya que esta información podría ser valioso para identificar nuevos tratamientos profilácticos y candidatos terapéuticos. Un dato importante, es que cloroquina es una base débil que queda atrapada en organelas membranosas, bajando su pH bajo e interfiriendo con su acidificación, y por consiguiente en la regulación del tráfico vesicular celular.

En el caso de *plasmodium spp.*, la cloroquina se acumula en la vacuola ácida y degradativa de las formas intraeritrocitarias de los parásitos, en donde se

## Hidroxiclороquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

cree que interfiere en el metabolismo del hemo dependiente del pH (Slater, 1993). Este efecto secuestrador también es evidente en células de mamíferos, en cuyo tratamiento con cloroquina conduce a un aumento del pH lisosomal, inhibiendo las funciones de esta organela.

Sin embargo, la actividad la cloroquina no se ha limitado sólo a la malaria y al aprovechamiento de sus funciones inmunomoduladoras para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias, sino que se ha visto que también tiene un efecto positivo contra una variedad de infecciones bacterianas, fúngicas y virales (Raoult et al., 1999; Boulou et al., 2004; Rolain et al., 2007). De hecho, a mediados de la década de 1990, debido a su tolerabilidad, baja toxicidad, bajo costo económico y propiedades inmunomoduladoras (Savarino et al., 2003), la reutilización de cloroquina fue explorado contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), obteniéndose resultados eficaces respecto a la inhibición de su ciclo de replicación (Savarino et al., 2001). Debido al surgimiento de SARS-CoV-2, los efectos antivirales de amplio espectro de cloroquina merecían una especial atención para ser utilizados en la terapia contra esta nueva enfermedad causada.

### Propiedades antivirales de Cloroquina

La cloroquina ejerce efectos antivirales directos, inhibiendo los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus, incluidos los miembros de los flavivirus, retrovirus y coronavirus (Savarino et al., 2003). In vitro, la cloroquina aparece como un agente bioactivo versátil que posee actividad antiviral contra virus de ARN tan diversos como el virus de la rabia, poliovirus, VIH, virus de la hepatitis A y C, virus de la influenza A y B, virus de Chikunguña, virus del Dengue, virus del Zika, virus de Lassa [35], virus del Ébola, entre otros, así como varios virus de ADN como el virus de la hepatitis B y el virus

del herpes simple. Pero los resultados in vitro no siempre han sido replicados en ensayo in vivo o no se han reproducido en ensayos clínicos (para una revisión más completa del tema ver Devaux et al., 2020).

Debido a que ya había sido demostrado el efecto antiviral de cloroquina frente a otros coronavirus, como los beneficios terapéuticos para el SARS-CoV-1 (Savarino et al., 2003), y la inhibición in vitro la replicación de HCoV-229E (otro coronavirus humano) en cultivos de células pulmonares epiteliales (Kono et al., 2008), era prometedor estudiar los efectos de esta droga y sus derivados frente al SARS-CoV-2.

### Posible efecto antiviral de la cloroquina contra el SARS-CoV-2

Debido a su amplio espectro de acción contra los virus, incluidos la mayoría de los coronavirus y en particular su pariente cercano SARS-CoV-1, y debido a que la entrada de las células del coronavirus ocurre a través de la vía endolisosomal (Burkard et al., 2014), tenía mucho sentido que frente a una situación de emergencia de salud pública y la ausencia de cualquier terapia eficaz, se investigara el posible efecto de la cloroquina contra el SARS-CoV2. Un artículo reciente, informó que tanto la cloroquina como el antiviral remdesivir inhibieron el ciclo de SARS-CoV-2 in vitro y sugirió estas dos drogas deberían evaluarse en pacientes humanos que padecen COVID-19 (Wang et al., 2020).

Un ensayo clínico es cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios. Un ensayo clínico también puede hacer referencia a un ensayo clínico de intervención. El registro de todos los ensayos clínicos de intervención es una responsabilidad científica, ética y moral. <https://www.who.int/ictrp/>

Actualmente hay más de 220 ensayos clínicos reportados (clinical trials) para el tratamiento de COVID-19 con hidroxiclороquina <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&intr=%22Hydroxychloroquine%22>.

Según informes preliminares del Centro Nacional de China para el Desarrollo de la Biotecnología (Gao et al., 2020; multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020), las autoridades chinas que surgieron que aproximadamente 100 pacientes infectados tratados con cloroquina experimentaron una disminución más rápida de la fiebre, una mejora del estado pulmonar por imágenes por tomografía computarizada y requirieron un tiempo más corto para su recuperación en comparación con los grupos de control, sin presentar efectos graves adversos.

Por otro lado, otra prueba realizada con 504 los pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado, el uso de hidroxiclороquina, sola o combinada con azitromicina, no reportó una mejora en el estado clínico de los pacientes a los 15 días en comparación con la atención estándar (Cavalcanti et al., 2020).

En el ensayo realizado por Tang y colaboradores concluyeron que la administración de hidroxiclороquina no resultó en una probabilidad significativamente mayor de conversión negativa que la atención estándar sola en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 de leve a moderado. Los eventos adversos fueron más altos en los receptores de hidroxiclороquina que en los no receptores (Tang et al., 2020).

Frente a la falta de resultados contundentes que ponderaran el uso de la hidroxiclороquina, el 19 de junio del 2020 la OMS aceptó la recomendación del Grupo directivo internacional del ensayo Solidaridad (ensayo clínico interna-

## Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

cional en el que participan, hasta julio de 2020, 39 países <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>) de interrumpir los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxicloroquina. De acuerdo con resultados provisionales, la hidroxicloroquina no reduciría la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados ni da lugar a una disminución de los síntomas. Aunque estos resultados provisionales no proporcionan pruebas sólidas de que alguno de estos fármacos cause un aumento de la mortalidad, al examinar los datos analíticos y clínicos obtenidos en el estudio Discovery, vinculado al ensayo Solidaridad, se observaron indicios de posibles efectos adversos de la administración de hidroxicloroquina, que también se notificarán en una publicación con revisión científica externa. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

### CONCLUSIONES

En esta revisión hicimos un repaso sobre los mecanismos de acción de cloroquina y su derivado, hidroxicloroquina, sus aplicaciones en el tratamiento de paludismo y enfermedades reumáticas inflamatorias, y sus propiedades antivirales. Debido a los prometedores antecedentes científicos, se generaron comentarios de

figuras políticas o médicas apoyando el uso de estas drogas para el tratamiento de COVID-19 antes de tener suficiente respaldo frente al nuevo coronavirus, lo que generó grandes debates en diversos ámbitos de medios de comunicación y científicos. Un claro ejemplo sucedió al inicio de la pandemia, cuando se viralizó por distintas redes sociales como YouTube, las recomendaciones de un médico francés sobre el uso de la hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19, esto causó una rápida disminución de las reservas mundiales de dicha droga y fue necesario que las agencias reguladoras de la venta de medicamento de muchos países del mundo prohibieran su venta sin receta, con el objetivo de asegurar el acceso a la droga para tratamientos de enfermedades donde si está probada su efectividad como la malaria o lupus.

La información más actualizada que publica la OMS desaconseja el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19, ya que los ensayos clínicos no sólo no mostraron una mejoría en el estado de salud de los pacientes ni un menor tiempo de recuperación, sino que se reportaron efectos adversos como taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, entre otros.

Muchas veces leemos en diarios/revistas o escuchamos noticias que comienzan diciendo "investigadores de la universidad de X demostraron que..." y más aún con el brote de COVID-19. Con esta pande-

mia surgieron términos interesantes que nos llevan a pensar en la información que consumimos: infodemia y desinformación. Estos términos hacen referencia a una cantidad de información excesiva o engañosa, respectivamente, que pueden afectar negativamente la salud humana, y en esta era informática, propagarse más rápido que un virus.

Queremos remarcar la importancia de "consumir" información avalada científicamente, y enfatizar que a medida que se va profundizando más en las investigaciones, algunos datos pueden quedar obsoletos.

El fenómeno COVID-19 en cuanto a la producción de artículos científicos no tiene precedentes mundiales. Por ejemplo, en el buscador Pubmed, comparando la pandemia del Virus Influenza H1N1, el año que más publicaciones hubo al respecto fue 2011 (pospandemia) con poco más de 5000 en ese año, en cambio para SRAS-CoV-2 en lo que va de este año nos acercamos a las 25000 publicaciones indexadas.

Por último, queremos enfatizar en la importancia de la investigación básica. Esta aporta el conocimiento y las bases necesarias para el desarrollo de nuevas tecnologías en cualquier ámbito del conocimiento. Desde nuestro medio en la Universidad es fundamental que no perdamos de vista ese punto, valorando la investigación básica tanto como investigación aplicada y la transferencia tecnológica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. BOULOS, A., ROLAIN, J. M., AND RAOULT, D. (2004). *Antibiotic Susceptibility of Tropheryma whippelii in MRC5 Cells. Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 747–752. doi:10.1128/AAC.48.3.747-752.2004.
2. BURKARD, C., VERHEIJE, M. H., WICHT, O., VAN KAS-TEREN, S. I., VAN KUPPEVELD, F. J., HAAGMANS, B. L., ET AL. (2014). *Coronavirus Cell Entry Occurs through the Endo-/Lysosomal Pathway in a Proteolysis- Dependent Manner. PLoS Pathog.* 10. doi:10.1371/journal.ppat.1004502.
3. CAVALCANTI, A. B., ZAMPIERI, F. G., ROSA, R. G., AZEVEDO, L. C. P., VEIGA, V. C., AVEZUM, A., ET AL. (2020). Hy-

## Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

## BIBLIOGRAFÍA

- doxycyclorquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/nejmoa2019014.
4. CHEN, N., ZHOU, M., DONG, X., QU, J., GONG, F., HAN, Y., ET AL. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wubai, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. DEVAUX, C. A., ROLAIN, J. M., COLSON, P., AND RAOULT, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, 105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
6. GAO, J., TIAN, Z., AND YANG, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* 14, 2020.01047. doi:10.5582/BST.2020.01047.
7. GORBALENYA, A. E., BAKER, S. C., BARIC, R. S., DE GROOT, R. J., DROSTEN, C., GULYAEVA, A. A., ET AL. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-x.
8. HOLMES, K. V. (1999). "CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE)," in *Encyclopedia of Virology* (Elsevier), 291–298. doi:10.1006/rvvi.1999.0055.
9. KONO, M., TATSUMI, K., IMAI, A. M., SAITO, K., KURIYAMA, T., AND SHIRASAWA, H. (2008). Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: Involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* 77, 150–152. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.011.
10. MILLER, S. E., MATHIASSEN, S., BRIGHT, N. A., PIERRE, F., KELLY, B. T., KLADT, N., ET AL. (2015). CALM Regulates Clathrin-Coated Vesicle Size and Maturation by Directly Sensing and Driving Membrane Curvature. *Dev. Cell* 33, 163–175. doi:10.1016/j.devcel.2015.03.002.
11. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA (2020). [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43, 185–188. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
12. PARHIZGAR, A. R. (2017). Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: A narrative review. *Iran. J. Med. Sci.* 42, 115–128. Available at: /pmc/articles/PMC5366359/?report=abstract [Accessed August 25, 2020].
13. PASCARELLA, G., STRUMIA, A., PILIEGO, C., BRUNO, F., DEL BUONO, R., COSTA, F., ET AL. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J. Intern. Med.* 288, 192–206. doi:10.1111/joim.13091.
14. PERLMAN, S., AND NETLAND, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 439–450. doi:10.1038/nrmicro2147.
15. RAOULT, D., HOUPKIAN, P., DUPONT, H. T., RISS, J. M., ARDITI-DJIANE, J., AND BROUQUI, P. (1999). Treatment of Q fever endocarditis: Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxycycloquine. *Arch. Intern. Med.* 159, 167–173. doi:10.1001/archinte.159.2.167.
16. ROLAIN, J. M., COLSON, P., AND RAOULT, D. (2007). Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30, 297–308. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
17. SAVARINO, A., BOELAERT, J. R., CASSONE, A., MAJORI, G., AND CAUDA, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect. Dis.* 3, 722–727. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
18. SAVARINO, A., GENNERO, L., SPERBER, K., AND BOELAERT, J. R. (2001). The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J. Clin. Virol.* 20, 131–135. doi:10.1016/S1386-6532(00)00139-6.
19. SLATER, A. F. G. (1993). Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 57, 203–235. doi:10.1016/0163-7258(93)90056-j.
20. TANG, W., CAO, Z., HAN, M., WANG, Z., CHEN, J., SUN, W., ET AL. (2020). Hydroxycycloquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ* 369. doi:10.1136/bmj.m1849.
21. WANG, M., CAO, R., ZHANG, L., YANG, X., LIU, J., XU, M., ET AL. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
22. WHITE, N. J., PUKRITTAYAKAMEE, S., PHYO, A. P., RUEANGWEERAYUT, R., NOSTEN, F., JITTAMALA, P., ET AL. (2014). Spiroindolone KAE609 for *Falciparum* and *Vivax* Malaria. *N. Engl. J. Med.* 371, 403–410. doi:10.1056/NEJMoa1315860.
23. WINZELER, E. A. (2008). Malaria research in the post-genomic era. *Nature* 455, 751–756. doi:10.1038/nature07361.
24. WU, Z., AND MCGOOGAN, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
25. XU, Z., SHI, L., WANG, Y., ZHANG, J., HUANG, L., ZHANG, C., ET AL. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

**Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19**

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

**BIBLIOGRAFÍA**

25. YANG, J., ZHENG, Y., GOU, X., PU, K., CHEN, Z., GUO, Q., ET AL. (2020A). *Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis*. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
26. YANG, X., YU, Y., XU, J., SHU, H., XIA, J., LIU, H., ET AL. (2020B). *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuban, China: a single-centered, retrospective, observational study*. *Lancet Respir. Med.* 8, 475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
27. ZHOU, P., YANG, X. LOU, WANG, X. G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., ET AL. (2020). *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature* 579, 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
28. ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ET AL. (2020). *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.

## Educación

# XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología

## *XXXV Meeting of Students and Professors of Stomatology*

AUTORA

**PROF. DRA. EMILCE RIVAROLA. PH.D.**

Doctora en Medicina. Especialista en dermatología  
Magister en docencia universitaria

Profesora Titular de la Cátedra de Patología y  
Clínica Estomatológica.

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo.

Con la participación de todas las cátedras de estomatología de las Universidades Nacionales de: La Plata, Buenos Aires, Rosario, Nordeste (Corrientes), Tucumán, Córdoba A y Córdoba B, Cuyo y Rio Negro y con la colaboración de numerosas personas, la Cátedra de Patología y Clínica Estomatológica y la Secretaría Académica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo, hemos realizado el "XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología".

Esta actividad se ha realizado anualmente en nuestro país, rotando su sede en cada una de las Universidades Nacionales participantes. Este año ante la imposibilidad de recibir en Mendoza a nuestros colegas y alumnos de las otras cátedras de estomatología del país, respetando el aislamiento social impuesto por la pandemia ocasionada por covid 19, hemos desarrollado la actividad a través de una plataforma virtual. La misma fue proporcionada por laboratorios de la industria farmacéutica. Se realizó de 15:00 a 18:00 hs, el día 2 de octubre. El acceso fue gratuito y se invitó a los estudiantes y profesores todas las cátedras de esto-

matología de las universidades nacionales. Participaron más de 350 personas como audiencia de la transmisión en vivo.

Cada cátedra expuso los temas que se publican en este número especial de la Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo. Las cátedras asignaron libremente a los autores y temas a exponer. Este año expusieron los trabajos los docentes medios y adscriptos ya que los alumnos, quienes habitualmente exponen en los encuentros, tuvieron limitaciones para realizar el abordaje de los pacientes, porque no se han realizados trabajos prácticos con pacientes por la pandemia. Esperamos se resuelva prontamente este tema, con el retorno a la presencialidad de las clases.

Agradecemos la participación en la realización del evento a:

Los profesores, docentes y alumnos de todas las universidades nacionales, por sus valiosos aportes científicos y su apoyo a la realización del encuentro. Reconocemos además el esfuerzo adicional de los docentes, para realizar los trabajos a ser publicados en esta

revista. Laboratorios Colgate y Elmex quienes nos brindaron la plataforma y el canal para la transmisión, particularmente a Líbia Ferreira y Mariana Anido por su experticia. Al personal del equipo TIC de la facultad quien colaboró en los ensayos previos. Al Dr. Alberto Cosso, la Dra. Isabel Bongiovanni y la Dra. Ingrassia quienes participaron entusiastamente en la coordinación, organización y transmisión del encuentro. A los docentes adscriptos Dr. Jorge Gutierrez, Dra. Jimena Juarez Donoso y Dra. Jimena Morgante que representaron a nuestra facultad exponiendo casos clínicos. Al equipo de gestión de la Facultad de Odontología especialmente a la Dra. Patricia Di Nasso al Dr. Carlos Bossharst, la doctora Patricia Echegaray y Nicolás Marón, quienes participaron activamente en la organización y aportaron numerosas y valiosas ideas. Es muy destacable el compromiso ejecutado por Lucía Arozarena y Luisina Stipani quienes trabajaron minuciosamente cuidando los detalles desde la elaboración del flyer, difusión del evento, y realización de formularios y certificados. Si a alguien no he mencionado, me disculpo, ya que esto es probable, porque traba-

**XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología.**Prof. Dra. Emilce Rivarola. Ph.D.

---

jaron muchas personas para alcanzar este logro y el trabajo de todos ha sido muy valioso.

El encuentro se encuentra disponible en: **<https://bit.ly/33xGYrD>**

Fue con la colaboración de todos que se pudo realizar el XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología, organizado en nuestra Facultad

de Odontología. Con un esfuerzo adicional de los autores de los trabajos, se publica esta edición de la Revista de la Facultad de Odontología, conservando las nobles tradiciones de infundir conocimiento, que en esta oportunidad transitamos desde una nueva modalidad, la virtualidad, con la participación de todas las cátedras de estomatología

de las universidades nacionales. Mendoza, 2020.

**Prof. Dra. Emilce Rivarola, PhD.**

*Nota en este número por razones de espacio publicaremos algunos de los trabajos presentados. El resto se consideran en prensa y serán publicados en el próximo número de nuestra revista.*

## Casos Clínicos

# Influencia de los factores de riesgo en la expresión clínica de los desórdenes potencialmente malignos. A propósito de un caso

*Influence of risk factors in the clinical expression of potentially malignant disorders. About a case.*

AUTORES

**OD. GABRIELA MAINERO**  
**OD. YAMILA SARIN**  
**OD. AGUSTINA ARCURI**

**M. EUGENIA MUGAVERO**  
**M. EUGENIA RODRIGUEZ**

Facultad de Odontología Universidad Nacional de la Plata Servicio de Estomatología

### RESUMEN

En la cavidad oral podemos encontrar cantidad de lesiones con varios orígenes, pero solo un grupo de estas pueden considerarse dentro de los desórdenes potencialmente malignos. Las mismas tienen mayores posibilidades de transformación maligna en relación al tejido de apariencia normal. Presentamos el caso de un paciente masculino que presenta múltiples factores de riesgo y en simultáneo 2 desórdenes potencialmente malignos. Es de suma importancia identificar las lesiones sospechosas y conocer los factores de riesgo que las predisponen, para poder tratarlas, controlarlas y realizar un seguimiento exhaustivo para así, prevenir el desarrollo de cáncer oral o detectarlo en estadios iniciales.

Palabras claves: factores de riesgo, desórdenes potencialmente malignos, hábitos.

### ABSTRACT

*In the oral cavity we can find a number of lesions with various origins, but only a group of these can be considered as potentially malignant disorders. They have greater possibilities of malignant transformation in relation to the normal looking tissue. We present the case of a male patient who presents multiple risk factors and simultaneously 2 potentially malignant disorders. It is extremely important to identify suspicious lesions and relate them to the patient's history, in order to be able to treat them, control them and carry out an exhaustive follow-up in order to prevent the development of oral cancer or minimize its consequences. Keywords: risk factors, potentially malignant disorders, habits.*

### REPORTE DEL CASO

#### INTRODUCCIÓN

Los desórdenes potencialmente malignos de la cavidad bucal son lesiones con mayores posibilidades de transformación maligna en relación al tejido de apariencia normal. Presentamos el

caso de un paciente masculino, de 57 años de edad con múltiples factores de riesgo y con dos lesiones en simultáneo compatibles con queilitis actínica y leucoplasia proliferativa.

#### ANTECEDENTES

El paciente concurre a la asignatura Pa-

tología y Clínica Estomatológica de la F.O.L.P. derivado por un alumno. Refiere tener una lesión de un año de evolución. Realizó dos consultas previas sin resultados satisfactorios.

#### DESCRIPCIÓN DEL CASO

durante la anamnesis nos refiere que

## Influencia de los factores de riesgo en la expresión clínica de los desórdenes potencialmente malignos.

### A propósito de un caso.

Od. Gabriela Mainero; Yamila Sarin; Od. Agustina Arcuri; M. Eugenia Mugavero; M. Eugenia Rodriguez.

trabaja como albañil, es hipertenso compensado con enalapril 10 mg/día, fumador de 20 cigarrillos diarios desde los 16 años (299.300 total cigarrillos fumados), bebedor de aproximadamente 1 lb. de vino por día, desde hace 30 años (10.950 lb.). Al examen clínico observamos en la semimucosa labial inferior delimitación poca definida entre semimucosa y piel, junto con atrofia y manchas blancas. En la mucosa yugal derecha también se observan manchas blancas tenues y leucoedema. En paladar duro además de las manchas blancas observamos placas blancas con tendencia verrugosa y zonas rojas por atrofia, las cuales se presentan en disposición bilateral y con cierta simetría. La cara dorsal de la lengua se presenta con manchas blancas y placa que encierran áreas atróficas de forma irregular y lineal. De todo lo mencionado se arriba a una hipótesis diagnóstica: Leucoplasia Verrugosa Proliferativa/Líquen Queratósico en zona de paladar, mucosa yugal y lengua con Candidiasis Crónica sobre agregada, y Queilitis actínica en labio inferior. Se indica an-

timicóticos e indican laboratorio y coagulograma. En la siguiente consulta se evidencia disminución y mejoría de las lesiones ante citadas y luego de la selección de sitios representativos del paladar se procede a la toma de biopsias seriadas. Obteniendo como resultados "marcada hiperqueratosis y acantosis con densa inflamación crónica en sectores liquenoide y en otros de distribución perivascular e intersticial. En el material remitido no se observa displasia" Diagnóstico anatomopatológico: Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin displasia.

### DISCUSIÓN

La población en general no es consciente de la existencia de cáncer oral ni de sus factores de riesgo, solo concurren a la consulta cuando presentan algún dolor o problema y la mayoría de los cánceres incipientes son asintomáticos y si producen síntomas, estos son inespecíficos, lo que frecuentemente ocasiona un retraso entre la detección inicial de la lesión, diagnóstico y tratamiento final, por lo tanto el odontólogo

tiene la capacidad para modificar el pronóstico de estas lesiones mediante el diagnóstico precoz, el seguimiento continuo y puede no solo mejorar la calidad de vida de sus pacientes, si no, literalmente salvar vidas.

### CONCLUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, los desórdenes potencialmente malignos se pueden presentar frecuentemente en la cavidad oral, por eso el odontólogo debe estar alerta al realizar el examen estomatológico, pudiendo así identificar, diagnosticar y prevenir estas lesiones y poder comunicar al paciente acerca de los riesgos de malignización y cómo debería prevenirlas, haciendo hincapié en la concientización de sus hábitos nocivos y estimularlo para que produzca un cambio hacia un estilo de vida diferente, y disminuir así el riesgo y evitar una neoplasia. El rol del odontólogo estomatólogo es fundamental, en cuanto al seguimiento de este tipo de lesiones a lo largo de la vida del paciente por la posibilidad estadística que tienen de transformación maligna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **WARNAKULASURIYA, S. (2018)** *Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 125(6):582-590.
2. **VILA, A, MENON, R. S., KERR, A. R., DE ABREU ALVES, F., GUOLLO, A., OJEDA, D., & WOO, S. B. (2018).** *Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria.* *Oral Dis,* 24(5), 749-760. doi:10.1111/odi.12830.
3. **VAN DER MEIJ, E. H., SCHEPMAN, K. P., SMEELE, L. E., VAN DER WAL, J. E., BEZEMER, P. D., & VAN DER WAAL, I. (1999).** *A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 88(3), 307-310.

## Casos Clínicos

# Coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria: reporte de un caso clínico

## *Coexistence of primary and secondary syphilis lesions: a case report*

### AUTORES

#### **MARÍA JIMENA MORGANTE \*\***

Odontóloga. Hospital L. C. Lagomaggiore. Universidad Nacional de Cuyo.

#### **ALICIA CAROLINA INNOCENTI BADANO \*\***

Médica dermatopatóloga. Hospital L. C. Lagomaggiore

#### **EMILCE RIVAROLA \*\*\***

Doctora en Medicina. Profesora Titular de la Cátedra de Patología y Clínica Estomatológica. Universidad Nacional de Cuyo. Hospital L. C. Lagomaggiore

### RESUMEN

La Sífilis es una enfermedad infecciosa causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Ésta se transmite principalmente por contacto sexual. Ha constituido un problema sanitario durante siglos y aún hoy continúa siéndolo debido a su creciente incidencia.

El diagnóstico puede ser dificultoso debido a que las manifestaciones clínicas varían ampliamente y a menudo imitan otros trastornos, durante cada una de sus etapas de evolución. Incluso, en algunos casos las lesiones de las diferentes etapas pueden coexistir.

A continuación, se presenta un caso clínico de un paciente con coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria.

Palabras claves: *Treponema pallidum*, sífilis primaria, sífilis secundaria, chancro.

### ABSTRACT

*Syphilis is an infectious disease caused by the spirochete *Treponema pallidum*. This is transmitted mainly through sexual contact. It has been a health problem for centuries and continues to be so today due to its increasing incidence. The diagnosis can be difficult because the clinical manifestations vary widely and often mimic other disorders, during each of their stages of evolution. In some cases, the lesions of the different stages can even coexist.*

*Next, a clinical case of a patient with coexistence of primary and secondary syphilis lesions is presented.*

*Keywords: *Treponema pallidum*, primary syphilis, secondary syphilis, chancre.*

### INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección local y sistémica causada por la bacteria *Treponema pallidum*. La principal vía de transmisión es la sexual. Clásicamente, la sífilis presenta tres etapas clínicas sucesivas, separadas en general por pe-

ríodos de latencia. El período primario consta de en una lesión erosionada en el punto de contagio (o puerta de entrada) denominada chancro, que suele acompañarse de adenopatías satélites. A éste sigue un período de latencia continuado por un período secunda-

rio que consiste en erupción cutánea acompañada de manifestaciones en las mucosas y compromiso sistémico. Se sucede otro período de latencia y posteriormente un período terciario con lesiones tardías. Las etapas primaria y secundaria están estrechamente

## Coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria: reporte de un caso clínico

María Jimena; Alicia Carolina Innocenti Badano; Emilce Rivarola



**Figura 1:** Lesión exofítica, de 2 meses de evolución, con superficie erosionada en semimucosa de la-bio inferior, lado izquierdo.

asociadas en el tiempo y en ocasiones pueden incluso coexistir.

### CASO CLÍNICO

Paciente de género masculino de 26 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, fumador actual de 15 a 20 cigarrillos por día durante 15 años (Índice pack/year > 11). Consultó por una tumoración indolora, exofítica, erosionada de borde regular de 2,5 por 1,5 cm de diámetro, en la semimucosa del labio inferior, del lado izquierdo. El paciente refirió una evolución de dos meses con sangrado espontáneo eventual. A la palpación la consistencia era duro elástica (Figura 1). Presentaba además dos adenopatías cervicales homolaterales de menos de

1 cm de diámetro, regulares, indoloras, móviles, sin periadenitis y firmes a la palpación. (Figura 1)

Los diagnósticos diferenciales considerados en primer término, fueron carcinoma espinocelular de labio inferior y chancro sífilítico. Se solicitó analítica, VDRL cuantitativa, y exámenes serológicos para HIV, hepatitis B y C. Se realizó biopsia incisional.

En la segunda consulta, tres semanas después, la lesión en labio persistía (Figura 2). En esta misma sesión, el paciente presentaba múltiples placas eritemato-escamosas, con descamación en anillo, collarete de Biett, en palmas y plantas (clavos sífilíticos). Algunas lesiones desbordaban las plantas hacia los tobillos y tercios inferiores de las piernas. Estas tenían la clínica característica de las pápulas de la sífilis secundaria (Figuras 3-5). Los resultados de la analítica, no evidenciaron

alteraciones y los estudios serológicos fueron no reactivos para HIV, ni para hepatitis B o C. El examen VDRL fue positivo en 1/32 dil (diluciones).

Se arribó al diagnóstico de Sífilis con coexistencia de etapas Primaria y Secundaria. (Figuras 4 y 5)

Se recibió el resultado anatomopatológico de la muestra de biopsia incisional realizada. Este refería que se observó epitelio ulcerado en uno de los márgenes de la muestra, en el otro margen se visualizó epitelio paraqueratósico, con acantosis, espongirosis y exocitosis de linfocitos. En el tejido conectivo subyacente, se evidenció denso infiltrado inflamatorio mixto con linfocitos, neutrófilos, histiocitos, abundantes células plasmáticas y escasos eosinófilos (Figura 6). Leve proliferación vascular. El infiltrado se extendía hasta el músculo estriado y rodeaba los haces. (Figuras 7 y 8). Se solicitaron coloraciones de PAS y Gram, las cuales no aportaron nuevos datos.

Figuras 6, 7 y 8

La impresión diagnóstica, de acuerdo a la microscopía fue vinculable a proceso infeccioso.

Se realizó, además, tinción de Warthin Starry evidenciándose presencia de espiroquetas (Figuras 9 y 10).

El tratamiento indicado fue una dosis de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM. Diez días posteriores a la primera dosis, el chancro aún persistía. (Figura 11). Se indicaron 2 dosis adicionales de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM, una



**Figura 2:** Chancro persistente en la segunda consulta.



**Figura 3:** Pápulas en palmas con collarete descamativo de Biett.



**Figura 4:** Clavos sífilíticos en plantas.

## Coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria: reporte de un caso clínico

María Jimena; Alicia Carolina Innocenti Badano; Emilce Rivarola



**Figura 5:** Pápulas eritemato escamosas con collarete de Bielt en tobillos y piernas.

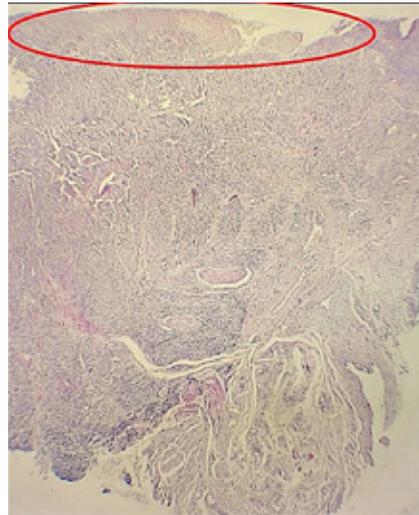
dosis por semana, evidenciándose ausencia de las lesiones siete días después de la tercera dosis. Siete meses posteriores al tratamiento, el título de VDRL cuantitativa fue de 1.00 dils. y los anticuerpos Anti-HIV fueron no reactivos.

### DISCUSIÓN

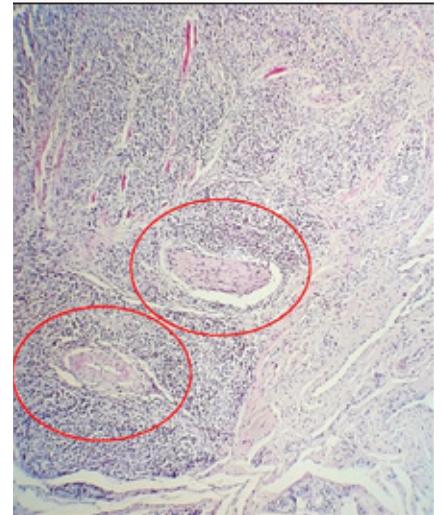
La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el 2016 se produjeron en todo el mundo 5,6 millones de nuevos casos de Sífilis en adolescentes y adultos de 15 a 49 años. Con una tasa de incidencia mundial de 1,5 casos por 1000 mujeres y 1,5 casos por mil hombres. La prevalencia total estimada de 18 millones de casos de Sífilis en 2012 se tradujo en una prevalencia mundial de 0,5 % en las mujeres y de 0,5 % en los hombres de 15 a 49 años. (6)

La Sífilis no tratada evoluciona a largo de tres etapas clínicas de infección: 1) sífilis primaria, 2) sífilis secundaria y 3) sífilis terciaria (tardía).

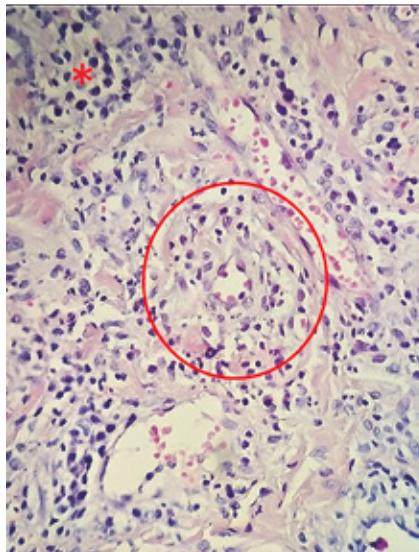
La sífilis primaria se presenta como una lesión localizada en el punto de contacto denominada chancro. El clásico es el conocido como chancro duro o de Hunter, que comienza con una pápula única que se erosiona, cuyo fondo es de color carne cruda, duro, casi fibroso e indoloro. Se localiza principalmente en los órganos genitales y con menor frecuencia dentro y alrededor de la cavidad bucal. En el chancro, las espiroquetas se replican rápidamente y pasan a los vasos linfáti-



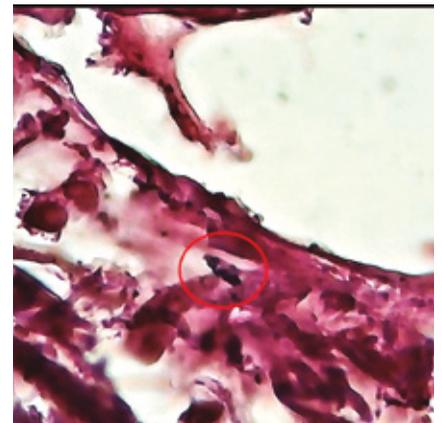
**Figura 6:** H-E 40X. Epitelio ulcerado y denso infiltrado inflamatorio.



**Figura 7:** MÀH-E 100X. Presencia de infiltrado inflamatorio perineural y perivascular.



**Figura 8:** H- E 400X. Se evidencian células plasmáticas (\*) y proliferación miointimal de una arteriola (círculo).



**Figura 9:** Tinción de Warthin Starry 1000X y aumento digital. Espiroqueta (círculo rojo).



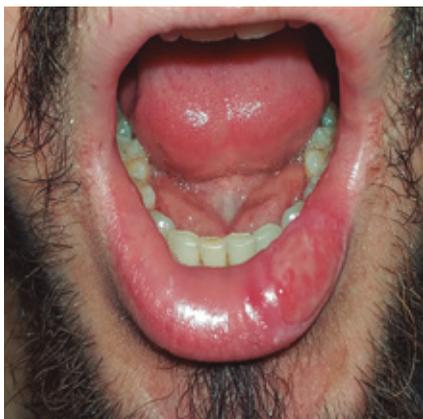
**Figura 10:** TWarthin Starry modificado (sin cloruro de oro) 1000x. Se evidencia la presencia de la espiroqueta.

cos y al torrente sanguíneo. En esta etapa las pruebas serológicas son negativas, el diagnóstico puede hacerse mediante observación microscópica en campo oscuro o tinción inmunofluorescente de tejido o exudado de la lesión, pero es un proceso dificultoso y poco disponible.

La sífilis secundaria aparece de 2 a 6

## Coexistencia de lesiones de sífilis primaria y secundaria: reporte de un caso clínico

María Jimena; Alicia Carolina Innocenti Badano; Emilce Rivarola



**Figura 1:** Persistencia del chancro, luego de la primera dosis de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM.

manas después de la infección inicial, si no se trata la etapa primaria. Pueden quedar algunos chancros sin cicatrizar. Hay diseminación linfática de treponemas produciendo sintomatología sistémica como febrícula, cefalea, faringitis, pérdida de peso, anorexia, mialgias, artralgias y adenopatías.

El diagnóstico de sífilis se basa en la historia personal del paciente, los hallazgos clínicos y la serología. Las pruebas serológicas se dividen en: No treponémicas, que abarcan la prueba rápida de reagentes plasmáticos (RPR) y la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Y las prue-

bas treponémicas que detectan anticuerpos específicos contra la bacteria. Estas pruebas incluyen el ensayo de microhemaglutinación con antígeno de *Treponema pallidum* (MHA-TP), TPAP y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS).

El tratamiento consiste en la administración de penicilina de acción prolongada, muy eficaz en todas las etapas de la sífilis. No hay acuerdo general en cuanto a las dosis sugeridas. (4)

La Sociedad Argentina de Dermatología y la Sociedad Argentina de Infectología recomiendan en sus consensos sobre enfermedades de transmisión sexual (2015 y 2011 respectivamente), estas pautas de tratamiento: (4, 5)

- Sífilis primaria, secundaria y latente temprana: Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM, 3 dosis con intervalo de una semana por dosis. En caso de alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 14 días, vía oral.

- Sífilis Latente Tardía: Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM, 5 dosis y en pacientes alérgicos a la penicilina, doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 28 días, vía oral.

- Neurosífilis o enfermedad sífilítica ocular: Penicilina G cristalina 18 – 24 millones de u/ día endovenosa, divididas en dosis cada 4 horas o en infusión continua

por 10 o 14 días.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda para el tratamiento de sífilis primaria, secundaria y latente temprana, una dosis única de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. IM y para sífilis latente tardía 3 dosis de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U.I. (6)

El seguimiento de los pacientes con Sífilis Primaria, Secundaria o latente temprana se sugiere realizarlo al mes, a los 4 o 6 meses y al año mediante la solicitud de la VDRL.

### INTERÉS DEL CASO

Se realiza la publicación de este caso clínico, ya que, por los antecedentes del paciente de tabaquismo y tiempo de evolución de la lesión, se sospechó carcinoma espinocelular de labio. Por tal motivo se realizó la biopsia.

Se confirmó el diagnóstico de sífilis en la segunda visita, con una VDRL 1/32 dil y por las manifestaciones de sífilis secundaria que presentaba el paciente en palmas y plantas de pies.

El chancro (etapa primaria) puede estar presente todavía en el inicio de la etapa secundaria.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de esta publicación no presentan conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SAPP P, EVERSOLE L, WYSOCKI G. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. 2ª Edición. Madrid: Elsevier. 2008.

*Enfermedades de la boca: Semiología, patología, clínica y terapéutica de la mucosa bucal*. Vol. 2. Buenos Aires: Mundi; 1983.

3. CECCOTTI EL, SFORZA RR, CARZOGGIO JC, LUBERTI R, FLICHMAN JC, DIRECTORES. *El diagnóstico en clínica estomatológica*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.

4. WAINSTEIN C, FREULER C, OLIVA SM, MOYANO M.

*Primer consenso de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de transmisión sexual*. SADI. 2011. 1-110.

5. BERMEJO A, LEIRO V, CASCO R, OXILIA M. *Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) en adultos. Actualización de las pautas de Tratamiento*. SAD. 2015; 1-19.

6. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Organización Mundial de la Salud. 2016. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>

## Casos Clínicos

# Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos

### *Sclerotherapy: Alternative or complement to the surgical treatment of oral mucocelos-A case series*

#### AUTORES

##### **LORENA MOINE**

Odontóloga. Profesora Asistente, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba

##### **RENÉ LUIS PANICO**

Dr. en Odontología. Profesor Titular Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba; Profesor Titular, Cátedra de Medicina Bucal, UCC

##### **MARTÍN BRUSA**

Odontólogo. Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Medicina Bucal, UCC

##### **RICARDO CACIVA**

Dr. en Odontología. Profesor Asistente Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba; Profesor Adjunto, Cátedra de Medicina Bucal, UCC

##### **EDUARDO DAVID PIEMONTE**

Dr. en Odontología. Profesor Adjunto, Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología Universidad Nacional de Córdoba; Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Medicina Bucal, UCC

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Los mucocelos bucales son neoformaciones benignas pseudoquisticas de partes blandas, que presentan alta tasa de incidencia en pacientes niños y adultos jóvenes en la consulta odonto-estomatológica. Las formas de abordaje terapéutico quirúrgico convencional son bien conocidas, así como también su relación riesgo-beneficio; es por ello que surge la escleroterapia como una técnica alternativa o complementaria menos invasiva, que se utiliza fundamentalmente para tratar malformaciones arteriovenosas. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de casos clínicos en los cuales fue aplicada la técnica de escleroterapia intralesional con polidocanol en el tratamiento no quirúrgico de mucocelos labiales y linguales. **Presentación del caso:** se describen los resultados de 18 casos clínicos de mucocelos bucales tratados con inyecciones intralesionales de polidocanol 2%. La esclerote-

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Oral mucocelos are benign pseudocystic soft tissue neoformations, which present a high incidence rate in children and young adults in the odonto-stomatological consultation. The forms of conventional surgical therapeutic approach are well known, as well as their risk-benefit relationship; That is why sclerotherapy arises as a less invasive alternative or complementary technique, which is used mainly to treat arteriovenous malformations. The objective of this work is to present a series of clinical cases in which the intralesional sclerotherapy technique with polidocanol was applied in the non-surgical treatment of labial and lingual mucocelos.

**Case presentation:** The results of 18 clinical cases of oral mucocelos treated with intralesional injections of 2% polidocanol are described. Sclerotherapy generated a significant reduction in the size of the mucocelos, triggering

## Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucoceles bucales. Serie de casos

Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte

rapia generó una reducción significativa del tamaño de los mucoceles, desencadenando en algunos la remisión total; y en otros proporcionando un incremento en la consistencia fibrosa de la cápsula del mucocele para facilitar su extirpación quirúrgica. No se registraron efectos adversos severos en ninguno de los casos.

Discusión: la escleroterapia puede ser considerada un tratamiento no invasivo de primera elección para los mucoceles bucales, ya sea como único procedimiento de resolución o como complemento en la terapia quirúrgica.

Palabras clave: Mucocele. Escleroterapia. Glándulas salivales menores.

*total remission in some; and in others experiencing an increase in the fibrous consistency of the mucocele capsule to facilitate surgical excision. There were no severe adverse effects in any of the cases.*

*Conclusion: Sclerotherapy can be considered a non-invasive treatment of first choice for oral mucoceles, either as the sole resolution procedure or as an adjunct to surgical therapy.*

*Keywords: Mucocele. Sclerotherapy. Minor salivary glands.*

### INTRODUCCIÓN

El mucocele de la mucosa bucal es una lesión benigna generada por acúmulo de mucina generada por una glándula salival menor de cavidad bucal(1). Este acúmulo o colección de contenido mucoide, puede ser consecuencia de extravasaciones, generadas generalmente por traumatismos agudos sobre la mucosa bucal(2), donde el conducto excretor de la glándula salival menor resulta lacerado, y la secreción salival se deposita en el tejido conectivo adyacente. Esto produce una colección que desplaza los tejidos circundantes y genera una cápsula fibrosa que no constituye un verdadero quiste. El mucocele por extravasación es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En menor porcentaje, cerca del 10 % de los casos, el mucocele se produce por retención, debido a obstrucción del conducto excretor por proliferación epitelial, con la consiguiente acumulación de saliva y aumento del volumen glandular. Este tipo de mucocele se da generalmente en personas mayores de 40 años y su relación con eventos traumáticos es menor que la de los mucoceles por extravasación(3). La ubicación de los mucoceles se encuentra en relación con sitios en donde existen normalmente glándulas salivales menores. Sin embargo, el sitio más frecuente es la mucosa labial inferior, qui-

zadas debido a su mayor facilidad para ser traumatizada, seguidos en frecuencia por los mucoceles de cara ventral de lengua, denominados de Blandin y Nuhn. La presencia de mucoceles en otros sitios anatómicos resulta excepcional(4,5).

En cuanto al número de lesiones, el mucocele generalmente es una lesión única y su tamaño depende del tipo de mucocele, variando desde 1 mm hasta dos o tres centímetros de diámetro. Los mucoceles por extravasación tienden a ser más grandes que los de retención. Si se ubican profundamente pueden ser lesiones de aspecto tumoral, de base amplia, sésil, e inclusive poco visibles y de aspecto nodular; y no producen cambios de color en la mucosa que los recubre por no traslucir su contenido. Si son superficiales pueden llegar a tener un ligero estrangulamiento de su base; y cubiertos por una delgada capa de mucosa, dejan traslucir con facilidad su contenido, por lo que suelen aparecer de color azulino o grisáceo. La presencia de factores traumatizantes puede producir la ruptura de las paredes de la lesión, con el derramamiento al medio bucal del contenido de mucina; o por contraparte, generar inflamación y mayor aumento de tamaño del sector afectado. La consistencia a la palpación también puede ser variable. Al palpar su consistencia es tensa, fluctuante; poco

desplazable cuando es una lesión de más de 1 cm de diámetro, y algo desplazable cuando es de menor tamaño. Mucoceles más crónicos suelen ser de consistencia más fibrosa y poco desplazable. Rara vez son dolorosos, y cuando eso sucede es por traumatización o infección sobregada.

Un porcentaje de los mucoceles, ya sea por retención o extravasación, desaparecen espontáneamente en pocos días y nunca vuelven a formarse(6). Mientras tanto, otros mucoceles no desaparecen, o lo hacen temporariamente debido al vaciamiento de su contenido, para luego de pocos días volver a formarse, constituyendo una alteración estética y/o funcional.

El diagnóstico clínico del mucocele puede ser casi de certeza si al hacer punción de la lesión drena un contenido viscoso y filante. Sin embargo, la certeza absoluta se obtiene mediante estudio histopatológico.

En el tratamiento del mucocele deben considerarse diversas opciones, cada una de ellas con sus ventajas y desventajas. El tratamiento quirúrgico convencional es claramente un procedimiento más cruento, y por ello presenta numerosas posibles complicaciones intra y postquirúrgicas, con el riesgo de lesiones vasculares y nerviosas, con mayor área quirúrgica, mayor

## Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos

Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte



**Figura 1:** 1A: punción de mucocelo, con orientación tangencial. 1B: comprobación de contenido mucoide. 1C: compresión para drenaje de contenido. 1D: drenaje parcial de contenido. 1E: inyección intracapsular de polidocanol 2%. 1F: colocación de polidocanol hasta completar volumen inicial de mucocelo

dolor e inflamación, y por la eventual rotura de su cápsula favorece la recurrencia u obliga a extender el área quirúrgica eliminando todas las glándulas vecinas al mucocelo. Por los riesgos que implica la terapéutica quirúrgica en el abordaje de estas lesiones, resulta necesario buscar alternativas que disminuyan la incidencia de estas posibles complicaciones, y la reducción del tamaño de la lesión mediante escleroterapia constituye una alternativa para ello.

La escleroterapia es un procedimiento utilizado en varias áreas de la medicina, pero se aplica principalmente en el tratamiento de neoformaciones o malformaciones vasculares. Se aplica fundamentalmente en angiomas cavernosos y tuberosos, y en várices superficiales y profundas, preferentemente en aquellas cuyas características y ubicación hagan poco conveniente la utilización de téc-

nicas quirúrgicas, como por ejemplo las várices esofágicas. Las sustancias que se utilizan para escleroterapia vascular son, entre otras, bleomicina, tetradecilsulfato de sodio, picibanil y polidocanol, empleadas inclusive en pacientes pediátricos(7). Actualmente, no hay acuerdo acerca de qué agente esclerosante es más eficaz con la menor cantidad de efectos secundarios y un malestar mínimo para los pacientes, aunque el polidocanol podría ser el que genera menos dolor y menos complicaciones(8). Las complicaciones más frecuentes de la escleroterapia en el tratamiento de lesiones vasculares son embolias, infecciones vasculares, hemorragias intra y postratamiento(9), procesos que no se podrían producir en el tratamiento de mucocelos. También puede haber fibrosis excesiva por sobredosificación del producto (estenosis esofágica en el tratamiento de várices esofágicas),

y dolor los primeros días posteriores a la aplicación.

La escleroterapia ha sido ya utilizada en el tratamiento de mucocelos y ránulas, empleando para ello la inyección intralesional de bleomicina o de picibanil. Los reportes de casos han mostrado remisión total o parcial de los mucocelos, con muy pocas recurrencias y con complicaciones menores como dolor leve e inflamación(10,11).

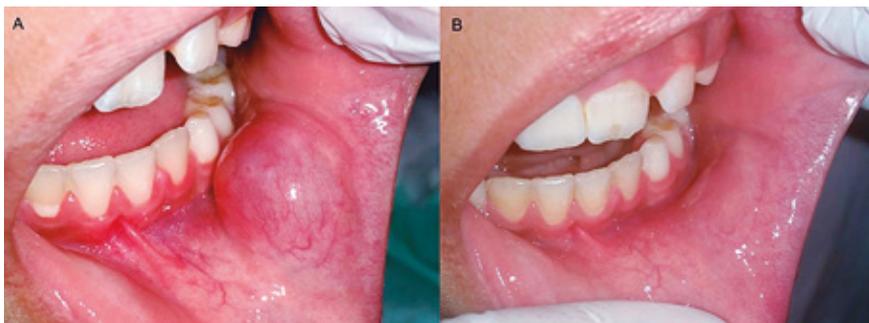
Por esto, la presentación de esta serie de casos tiene como objetivo presentar la técnica de escleroterapia intralesional con polidocanol en el tratamiento no quirúrgico de mucocelos labiales y linguales, ya que es una técnica con mayores potenciales beneficios y menores riesgos que los procedimientos quirúrgicos.

### DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

En todos los pacientes tratados se res-

## Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos

Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte



**Figura 2:** 2A: mucocelo de casi 2 cm de diámetro, pre escleroterapia. 2B: luego de 4 aplicaciones la lesión desapareció a la inspección visual, persistiendo un nódulo apenas perceptible



**Figura 3:** 3A: mucocelo pre escleroterapia. 3B: mucocelo luego de dos sesiones de escleroterapia. 3C: cirugía convencional de mucocelo esclerosado, el cual conserva la cápsula fibrosa intacta

petó el mismo orden procedimental. En primera instancia se realizó diagnóstico clínico basado en antecedentes de la enfermedad y en punción para identificar contenido mucoide. En la mayoría de los casos bajo anestesia local, se realizó drenaje del contenido del mucocelo, dejando un volumen residual que permita identificar dónde aplicar el agente esclerosante. Luego, se inyectó en el interior del mucocelo, polidocanol 2% hasta recuperar el volumen inicial del mismo. El procedimiento se repitió una vez por semana hasta que la lesión desapareció, o hasta que no fue posible drenar el contenido, o hasta que no fue posible identificar el sitio de inyección intralesional (Figura 1). Todos los pacientes fueron atendidos en la Cátedra de Clínica Estomatológica de la Carrera de Odontología de la Universidad Católica de Córdoba, respetando los procedimientos éticos de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Todos los pacientes aprobaron la realización de los procedimientos a los que fueron sometidos, firmando un consentimiento informado.

El tratamiento se realizó en 18 pacientes, 6 mujeres y 12 varones, con un promedio de edad de 16 años y rango de edad de 6 a 38 años. 14 mucocelos estuvieron ubicados en mucosa labial inferior, y los cuatro restantes en cara ventral de lengua. El tiempo de evolución varió desde una semana hasta dos años, con un promedio de 5 meses (Tabla 1).

La cantidad de aplicaciones realizadas en

cada paciente, en promedio fue de 2,77, con un rango de 1 a 6 aplicaciones. Más de la mitad de los casos presentaron resolución total o parcial con sólo una o dos aplicaciones (Tabla 1). En ningún caso hubo efectos adversos severos ni malestar local o general. La mayoría de los pacientes relataron una inflamación local y un ligero dolor en los primeros días post escleroterapia, pero muy tolerable. Uno de los pacientes presentó una fibrosis cicatrizal, quizás por aplicación extracapsular del esclerosante.

Los 6 pacientes que presentaron resolución total no tuvieron recidivas durante al menos los seis meses posteriores. En estos pacientes la lesión desapareció a la inspección visual, persistiendo un pequeño nódulo cicatrizal, apenas palpable (Figura 2). De los 12 que tuvieron resolución parcial, 4 desistieron de hacer cirugía debido a que la lesión residual era muy pequeña. Entre los pacientes que tuvieron resolución parcial con escleroterapia, la cirugía en general fue muy rápida, no mayor a 15 minutos, debido a que la fibrosis de la cápsula del mucocelo permitió tomar a esta sin que se desgarre (Figura 3). Uno solo de estos pacientes experimentó una recidiva de la lesión de cara ventral de lengua.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de los mucocelos se puede realizar con diversas técnicas, la mayoría de ellas quirúrgicas. La cirugía convencional consiste en la eliminación completa

## Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos

Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte

**Tabla 1:** Descripción de casos clínicos

Descripción de casos clínicos							
Caso	Edad	Género	Ubicación	Meses de evolución	Número de aplicaciones	Respuesta a escleroterapia	Tratamiento quirúrgico
1	6	F	MLI	1	2	Total	Innecesario
2	8	F	MLI	12	2	Parcial	Desistido
3	9	F	CVL	12	3	Parcial	Realizado
4	9	M	MLI	2	6	Total	Innecesario
5	11	M	MLI	1	2	Total	Innecesario
6	12	M	MLI	4	2	Total	Innecesario
7	13	F	MLI	24	1	Total	Innecesario
8	14	M	MLI	0,75	4	Parcial	Realizado
9	14	M	MLI	1	2	Parcial	Desistido
10	14	M	MLI	12	4	Parcial	Realizado
11	16	M	CVL	2	2	Parcial	Realizado
12	19	M	MLI	1	1	Parcial	Desistido
13	19	F	MLI	6	3	Parcial	Desistido
14	21	M	CVL	9	1	Parcial	Realizado
15	21	M	CVL	0,25	4	Total	Innecesario
16	21	F	MLI	s/d	6	Parcial	Realizado
17	26	M	MLI	2	4	Parcial	Realizado
18	38	M	MLI	1	1	Parcial	Realizado

F: femenino; M: masculino  
MLI: mucosa labial inferior; CVL: cara ventral de lengua

del mucocelo y de la glándula que lo originó. Es un procedimiento relativamente rápido; pero tiene como contraparte que cuando el mucocelo es mayor a 1 cm de diámetro, la cirugía puede llegar a ser innecesariamente cruenta, con mayor riesgo de complicaciones como dolor, hemorragia intra o postquirúrgica, inflamación y eventualmente parestesia por sección quirúrgica de algún filete nervioso. Como la cirugía del mucocelo suele ser compleja, y es muy fácil que durante la misma la cápsula del mucocelo se rompa, vaciando el contenido y haciendo muy difícil identificar restos de cápsula y glándula salival causante, suele tener mayor tasa de recidiva que las otras alternativas.

La criocirugía, y la cirugía laser tienen grandes beneficios en cuanto al manejo quirúrgico y post-operatorio, sin embargo su principal inconveniente es el alto costo del equipamiento.

La micromarsupialización consiste en la

aplicación, generalmente bajo anestesia, de una sutura de seda que atraviesa el mucocelo y se fija en ambos extremos a la mucosa vecina. Esto permite el drenaje continuo de la saliva que antes se coleccionaba, retirándose la sutura a la semana(12). Como consecuencia de este tratamiento la lesión puede desaparecer, o puede reducir su tamaño, lo cual permite continuar con una extirpación quirúrgica convencional menos cruenta. La micromarsupialización es una técnica simple, de bajo costo, relativamente poco invasiva, con baja recurrencia de lesiones, por lo que está recomendada como una técnica de primera elección para tratamiento de mucocelos(13,14).

La escleroterapia consiste en la inyección de una solución esclerosante, preferentemente bajo anestesia local, en el interior del mucocelo. Estas sustancias estimulan la formación de fibras colágenas, produciendo una disminución en el volumen

del mucocelo. De esta manera la lesión puede desaparecer o reducirse en tamaño, pudiendo o no ser extirpada quirúrgicamente. Este procedimiento puede ser utilizado cuando se necesita evitar alguna cirugía más complicada, como por ejemplo en pacientes niños o cuando el mucocelo se localiza en cara ventral de lengua. Los mucocelos esclerosados poseen una cápsula fibrosa más firme que los no esclerosados, lo que permite tomarla con pinzas de disección sin riesgo de ruptura de dicha membrana. Esto permite eliminar la cápsula fibrosa de manera íntegra. Asimismo, la glándula causante del problema queda firmemente adherida a la cápsula fibrosa, resultando fácilmente identificable y extirpable, y haciendo innecesaria la eliminación de otras glándulas vecinas que pudieran resultar igualmente sospechosas durante una cirugía convencional. Todas estas observaciones, nos permiten suponer que la esclerote-

## Escleroterapia: Alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico de mucocelos bucales. Serie de casos

Lorena Moine; René Luis Panico; Martín Brusa; Ricardo Caciva; Eduardo David Piemonte

rapia permite una cirugía más sencilla, rápida y efectiva que la cirugía convencional.

En algunos casos, la escleroterapia produce una reducción tan marcada del tamaño del mucocelo, que no pueden ser identificados visualmente, sino sólo mediante palpación, evidenciándose un pequeño nódulo de consistencia fibrosa. Principalmente en niños, esto permite evitar la cirugía del mucocelo. Los pacientes y sus padres deben ser informados de la necesidad de controlar la lesión y ante una eventual recurrencia, proceder con el tratamiento quirúrgico.

El empleo de escleroterapia en el tratamiento de los mucocelos, si bien parece sencillo, debe realizarse con extrema meticulosidad, puesto que no debe in-

yectarse la solución esclerosante alrededor del mucocelo sino dentro de la luz quística. Por ello no se recomienda su uso en mucocelos en los cuales no sea posible identificar la luz del mismo para depositar la solución esclerosante. Hacerlo por fuera del mucocelo podría generar una fibrosis excesiva del tejido en un sitio donde no es necesario. Una contraindicación relativa de la escleroterapia es la urgencia del paciente, puesto que suelen ser necesarias de una a tres aplicaciones del esclerosante, una por semana, para obtener el resultado deseado, lo que alarga el tiempo de tratamiento.

Algunos aspectos no analizados en el presente trabajo, pero que justifican futuros estudios, es si la respuesta al tratamiento se asocia a variables como

ubicación, tamaño previo de la lesión, cantidad y volumen de aplicaciones de esclerosante, entre otras.

### CONCLUSIONES

La escleroterapia podría ser un procedimiento mínimamente invasivo, efectivo y económico, comparado con los diferentes procedimientos quirúrgicos. La escleroterapia podría constituir un tratamiento de primera elección para mucocelos de cavidad bucal sobre todo en pacientes pediátricos o con contraindicaciones quirúrgicas, pudiéndose complementar o no con extirpación quirúrgica. Se requieren estudios adicionales para determinar con mayor precisión la efectividad y la relación costo-beneficio de la escleroterapia en mucocelos bucales

### BIBLIOGRAFÍA

1. DELLI, K., SPIJKERVET, F. K. L. & VISSINK, A. *Salivary gland diseases: infections, sialolithiasis and mucocelos. Monogr Oral Sci* 2014; 24, 135-148.
2. VALÉRIO RA, DE QUEIROZ AM, ROMUALDO PC, BRENTGANI LG, DE PAULA-SILVA FWG. *Mucocelo and fibroma: treatment and clinical features for differential diagnosis. Braz Dent J* 2013;24(5):537-41.
3. KHANDELWAL S, PATIL S. *Oral mucocelos - review of the literature. Minerva Stomatol* 2012;61(3):91-9.
4. BAHADURE RN, FULZELE P, THOSAR N, BADOLE G, BALIGA S. *Conventional surgical treatment of oral mucocelo: a series of 23 cases. Eur J Paediatr Dent* 2012;13(2):143-6.
5. GRANHOLM C, OLSSON BERGLAND K, WALHJALT H, MAGNUSSON B. *Oral mucocelos; extravasation cysts and retention cysts. A study of 298 cases. Swed Dent J* 2009;33(3):125-30.
6. MÍNGUEZ-MARTINEZ I, BONET-COLOMA C, ATA-ALI-MAHMUD J, CARRILLO-GARCÍA C, PEÑARROCHA-DIAGO M, PEÑARROCHA-DIAGO M. *Clinical characteristics, treatment, and evolution of 89 mucocelos in children. J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(10):2468-71.
7. MIGUEL I, VARGAS L, SAEZLER E, OSSANDON F, SOTO JR. *Hemorragia por varices esofágicas en niños: rendimiento de la escleroterapia. Rev Chil Pediatría* 1993; 64, 228-231.
8. SCHWARTZ L, MAXWELL H. *Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008826>*
9. LIDSKY ME, MARKOVIC JN, MILLER MJ, SHORTELL CK. *Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach. J Vasc Surg* 2012;56(5):1355-1362; discussion 1362.
10. CAI Y, WANG R, YANG S-F, ZHAO Y-F, ZHAO J-H. *Sclerotherapy for the mucocelos of the anterior lingual salivary glands with pingyangmycin. Oral Dis* 2014;20(5):473-6.
11. CASTILLO, H. A. A. *Uso de OK-432 (Picibanil) como alternativa no quirúrgica para el manejo de ránulas y mucocelos. Rev Asoc Dent Mex* 2001; 68, 215-221.
12. SAGARI SK, VAMSI KC, SHAH D, SINGH V, PATIL GB, SAAWARN S. *Micro-marsupialization: a minimally invasive technique for mucocelo in children and adolescents. J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2012;30(3):188-91.
13. AMARAL MBF, DE FREITAS JB, MESQUITA RA. *Upgrading of the micro-marsupialization technique for the management of mucus extravasation or retention phenomena. Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(12):1527-31.
14. PIAZZETTA CM, TORRES-PEREIRA C, AMENÁBAR JM. *Micro-marsupialization as an alternative treatment for mucocelo in pediatric dentistry. Int J Paediatr Dent Br Paedodontic Soc Int Assoc Dent Child* 2012;22(5):318-23.

## Casos Clínicos

# Hiperplasia gingival inducida por fármacos

## *Gingival hyperplasia drug-induced*

AUTOR

**OD. SEBASTIÁN PABLO MASETTI**

J.T.P. Cátedra de Estomatología Clínica II, Facultad de

Odontología, Universidad Nacional de Rosario, UNR.

*sebasmasetti@gmail.com*

### INTRODUCCIÓN

El depósito de placa bacteriana constituye el principal factor etiológico de las alteraciones gingivales; sin embargo, se debe tener en cuenta que las lesiones gingivales pueden ser la manifestación de múltiples procesos en los cuales la placa no constituye el factor principal.(1) Las alteraciones gingivales pueden estar relacionadas con enfermedades mucocutáneas, con niveles hormonales, con los tratamientos farmacológicos, con infecciones virales, con discrasias sanguíneas, con neoplasias y, por último, las alteraciones gingivales de origen genético o fibromatosis gingival hereditaria.(1) La hiperplasia gingival inducida por fá-

macos es un evento adverso, secundario, bien establecido.(2)

Hay tres categorías de fármacos implicadas:

- Inhibidores de la calcineurina (fármacos inmunosupresores, como ciclosporina),
  - Bloqueadores de los canales de calcio (como nifedipina y amlodipina),
  - Anticonvulsivantes (como fenitoína),
- Estos fármacos presentan una acción molecular común, el bloqueo de la membrana celular en el flujo de iones.(2) Justamente la disminución en la entrada de cationes de ácido fólico dentro de los fibroblastos gingivales conduce a una disminución de la absorción del folato

celular; esto genera cambios en el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz y a una falla en la activación de la colagenasa.

La disminución de la colagenasa activa da como resultado una degradación disminuida del tejido conectivo acumulado que se traduce clínicamente en un sobrecrecimiento.(3)

La inflamación periodontal juega un papel fundamental en el inicio de la hiperplasia gingival inducida por fármacos.(4) Existe un aumento en los niveles del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) en pacientes con hiperplasia gingival inducida por fármacos. Esa expresión de niveles aumentados de CTGF



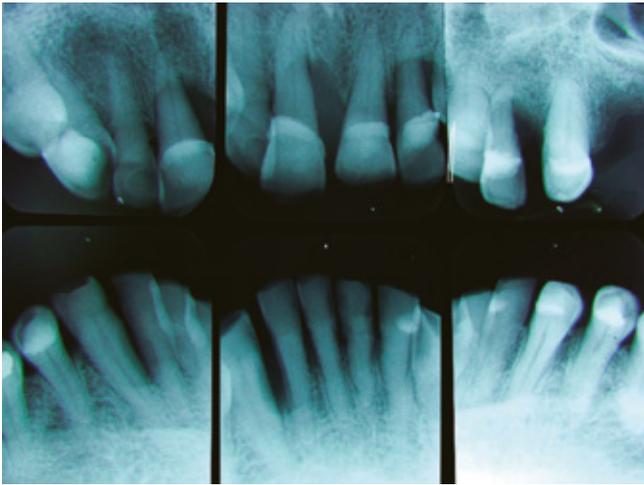
**Figura 1**



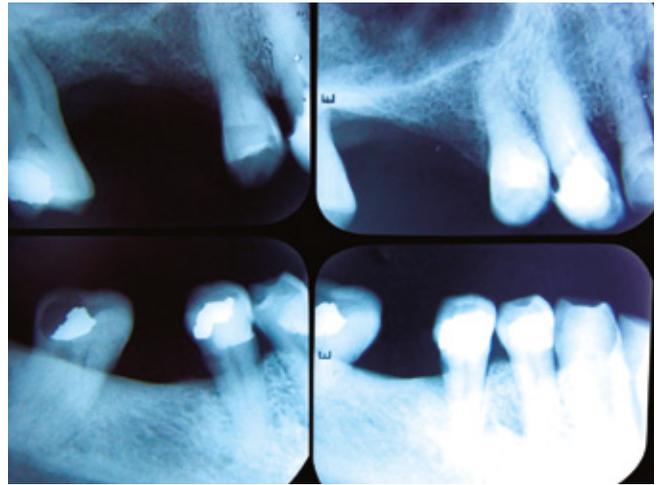
**Figura 2**

## Hiperplasia gingival inducida por fármacos

Od. Sebastián Pablo Masetti



**Figura 3**



**Figura 4**

es máxima en fenitoína; siendo la ciclosporina el que menor expresión de CTGF indujo.(5)

La aparición de la hiperplasia gingival inducida por fármacos depende de la susceptibilidad del huésped a un medicamento en particular y a la cantidad de medicamento que se consume.(5)

Palabras clave: hiperplasias gingivales, ácido fólico, colagenasa, factor de crecimiento de tejido conectivo, amlodipina. (Figuras 1 y 2)

### CASO CLÍNICO:

• Paciente de sexo masculino,

- 65 años,
- Diabético en tratamiento,
- Hipertenso en tratamiento,
- Consulta por inflamación generalizada de encías, sangrado, supuración, movilidad dentaria y halitosis,
- Medicado con: metformina, ecotrin, atorvastatín y amlodipina.

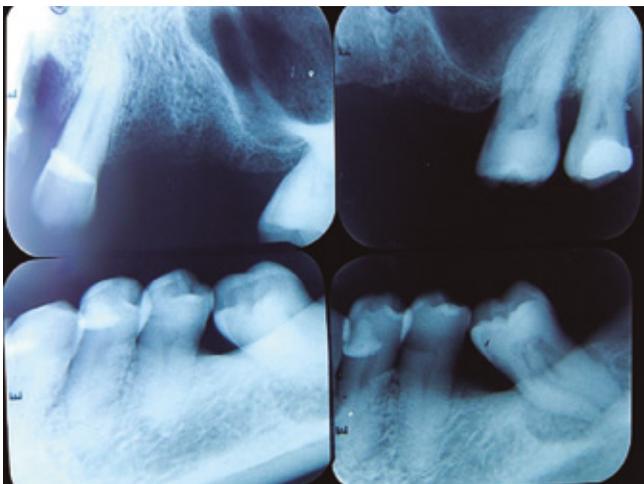
La radiografía seriada muestra un patrón de reabsorción horizontal leve generalizado, pero con formación de defectos óseos verticales en espacios interdientales en sector anterior (elementos 1.1; 2.1; 2.2; 2.3;4.2 y 4.3) y de un proceso radiolúcido envolvente en el periápice del

elemento 3.7.

(Figuras 3,4,5)

A nivel mandibular, en el sector anterior, el sobrecrecimiento gingival se observa tanto a nivel vestibular como lingual. (Figura 6)

El agrandamiento gingival inducido por fármacos se puede minimizar, pero no prevenir, mediante la eliminación de irritantes locales, una higiene bucal meticulosa y tratamiento mecánico instrumental. Si el agrandamiento gingival interfiere con la función, el habla, la estética o la higiene bucal, la reducción de tejido se puede lograr mediante gingivectomía



**Figura 5**



**Figura 6**

Hiperplasia gingival inducida por fármacos

Od. Sebastián Pablo Masetti



Figura 7



Figura 8

– gingivoplastia o un procedimiento de colgajo. El agrandamiento gingival puede reaparecer, especialmente en pacientes con mala higiene bucal.(6)

El enfoque multifacético para tratar las hiperplasias gingivales a través del control mecánico y químico de la placa bacteriana, junto con la extirpación quirúrgica del tejido hiperplásico, son fundamentales para lograr el éxito en nuestro tratamiento.(7)

Las siguientes imágenes corresponden a un control de soporte periodontal del paciente, a los 12 meses de iniciado el tratamiento periodontal, el paciente

continúa actualmente tomando la medicación antihipertensiva (amlodipina). (Figuras 7 y 8)

**CONCLUSIONES**

- Factores hereditarios, hormonales, traumáticos, funcionales, infecciosos, inflamatorios y tumorales pueden provocar hiperplasias gingivales.
- Las hiperplasias gingivales medicamentosas responden a efectos secundarios asociados a agentes bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina y amlodipina); pero también los anticonvulsivantes (fenitoína) y los inmunosu-

presores (ciclosporina) pueden desencadenarla.

- Se caracteriza por una acumulación de colágeno en la matriz extracelular del tejido conectivo gingival.
- Se podría especular que la terapia periodontal antes de la administración de bloqueadores de los canales de calcio puede prevenir el desarrollo de sobrecrecimiento gingival.
- Importancia del correcto diagnóstico, permite actuar precozmente en las medidas terapéuticas necesarias para minimizar los efectos provocados sobre el tejido gingival.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. PALACIOS-SÁNCHEZ, B.; CERERO-LAPIEDRA, R.; CAMPO-TRAPERO, J.; ESPARZA-GÓMEZ, G.; “Alteraciones gingivales no relacionadas con placa”; ene/feb. 2006; vol. 11; (1); RCOE.
2. RAMÍREZ-RÁMIZ A.; BRUNET-LLOBET L.; LAHOR-SOLLER E.; MIRANDA-RIUS J.; “On the Cellular and Molecular mechanisms of drug induced gingival overgrowth”; jul. 2017; vol. 31; (11); 420 – 435; Open Dental Journal.
3. BROWN R.S.; ARANY P.R.; “Mecanismo de sobrecrecimiento gingival inducido por drogas: una hipótesis unificadora”; ene. 2015; vol. 21; (1); 51 – 61; Oral Diseases.
4. MATSUDA S.; OKANOBU A.; HATANO S.; KAJIYA M.; SASAKI S.; HAMAMOTO Y.; IWATA T.; OUHARA K.; TAKEIDA K.; MIZUNO N.; FUJITA T.; KURIHARA H.; “Relación entre

la enfermedad periodontal y los bloqueadores de los canales de calcio inducidos por el sobrecrecimiento gingival: un estudio transversal en una población japonesa”; nov. 2019; vol. 23; (11); 4099 – 4105; Clin. Oral Investg.

5. ANAND A.J.; GOPALAKRISHNAN S.; KARTHIKEYAN R.; MISHRA D.; MOHAPATRA S.; “Análisis inmunobistoquímico del papel del factor de crecimiento del tejido conjuntivo en el sobrecrecimiento gingival inducido por fármacos en respuesta a fenitoína, ciclosporina y nifedipina”; ene/feb. 2018; vol. 8; (1); 12-20; J. Int. Soc. Prev. Comunidad Dent.
6. HALL E.E.; “Consideraciones de prevención y tratamiento en pacientes con agrandamiento gingival inducido por fármacos”; 1997; (4); 59 – 63; Curr. Opin. Periodontol.
7. SILVERSTEIN L.H.; GARNICK J.J.; SZIKMAN M.; SINGH B.; “Medication induced gingival enlargement: a clinical review”; jul/ago. 1997; vol. 45; (4); 371 – 376; Gen. Dent.

# Osteonecrosis maxilar por medicamentos

**Caso clínico "XXXV Encuentro de Estudiantes y Profesores de Estomatología"**

***Osteonecrosis of the jaw due to drugs Clinical Case "XXXV Meeting of Students and Professors of Stomatology"***

## AUTORES

### **ESP. OD. MARÍA EUGENIA INGRASSIA**

Especialista en docencia universitaria. Especialista en patología y clínica estomatológica. Magister en docencia y gestión universitaria.

Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Patología y Clínica estomatológica. Facultad de Odontología Universidad Nacional de Cuyo.

*E-mail: eugeniaingrassia@gmail.com*

### **OD. JORGE GUTIERREZ**

Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Patología y Clínica estomatológica. Facultad de Odontología Universidad Nacional de Cuyo.

## **RESUMEN**

En el año 2014, la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) reemplazó la denominación "osteonecrosis asociada a bifosfonatos" por la de "osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM)".

Los fármacos involucrados en la etiopatogenia de ONMM pertenecen a dos categorías principales: los antiresortivos y los antiangiogénicos.

Presentamos un caso clínico que presenta ONMM, con factores de riesgo tanto locales como sistémicos y demográficos para el desarrollo de la misma.

Palabras claves: antiresortivos, antiangiogénicos, necrosis, hueso.

## **ABSTRACT**

*In 2014, the American Association for Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) replaced the name "bisphosphonate-associated osteonecrosis" with "drug-associated osteonecrosis of the jaws (ONMM)."*

*The drugs involved in the etiopathogenesis of ONMM belong to two main categories: antiresorptive and antiangiogenic.*

*We present a clinical case that presents ONMM, with local, systemic and demographic risk factors for its development.*

## **INTRODUCCIÓN**

Los fármacos involucrados en la etiopatogenia de ONMM pertenecen a dos categorías principales: los antiresortivos y los antiangiogénicos

Los antiresortivos

1- Bifosfonatos: son un grupo de medicamentos utilizados para la prevención

y el tratamiento de enfermedades con reabsorción ósea, como la osteoporosis y el cáncer con metástasis ósea. Son fármacos análogos sintéticos del pirofosfato, que regulan el metabolismo óseo del calcio y del fósforo, uniéndose a la hidroxiapatita e inhibiendo su reabsorción por los osteoclastos.

2- Denosumab: anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, provocando una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Es un agente modificador óseo que reduce el riesgo de eventos relacionados con el esqueleto,

## Osteonecrosis maxilar por medicamentos

Esp. Od. María Eugenia Ingrassia; Od. Jorge Gutiérrez

Drogas	Locales	Demográficos sistémicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinib (inhibidor enzimático)</li> <li>• Denosumab (anticuerpo monoclonal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene deficiente.</li> <li>• Lesiones dentales inflamatorias (abscesos de origen periodontal o dental).</li> <li>• Enfermedad Periodontal controlada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 73 años.</li> <li>• Adenocarcinoma de riñón en el año 2017</li> <li>• Metástasis en húmero 2018</li> <li>• Quimioterapia.</li> </ul>

Figura 1

en pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. Este medicamento produce una desactivación no reversible de los osteoclastos que persiste hasta la muerte celular de estos.

Los antiangiogénicos: Están indicados para el tratamiento de patologías oncológicas, ya que inhiben diversos mecanismos implicados en la neoangiogénesis tumoral. (Bevacimumab, Sunitinib, Everólimus, Temserólimus, Afilbercept, Talidomida, entre otros)

Según los criterios de la American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS),. Los pacientes que presentan ONMM, deben cumplir las 3

características siguientes:

- Tratamiento actual o previo con BF.
- Hueso necrótico expuesto en la región maxilofacial que persiste más de 8 semanas.
- No antecedentes de radioterapia en la región maxilofacial.

**CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 73 años, derivado por su oncólogo por presentar proceso infeccioso activo y "sarro en la boca", su principal motivo de consulta es la presencia de un absceso en elemento 46.

- Antecedentes: adenocarcinoma de riñón en el año 2017, metástasis en húmero

2018 quimioterapia.

- Medicación Sunitinib y Denosumab (una ampolla por mes desde hace 13 meses).

• Resalta en el interrogatorio que el paciente ha sufrido una pérdida de peso de 30 kg en un año.

• Odontológicamente presenta, enfermedad periodontal controlada, no presenta dolor ni molestias.

Paciente presenta factores de riesgo tanto locales como sistémicos y demográficos para el desarrollo de una ONMM.

(Figura 1)

Clínicamente el paciente al examen en



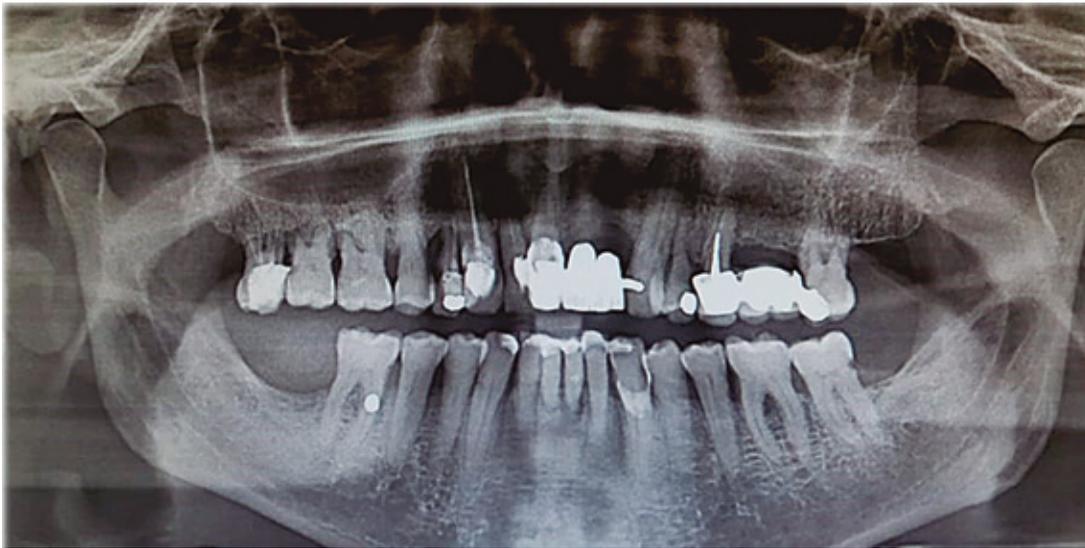
Figura 2: Elemento dentario 46, con hueso necrótico expuesto.



Figura 3: Cuadrante 2, gran área de hueso necrótico expuesto por vestibular de los elementos 26 y 27

## Osteonecrosis maxilar por medicamentos

Esp. Od. María Eugenia Ingrassia; Od. Jorge Gutiérrez



**Figura 4:** Rx panorámica que nos muestra las características del hueso en las áreas expuestas.

la primer consulta presenta:

- Enfermedad periodontal inactiva.
- Absceso periapical del elemento 46.
- Área de hueso necrótico expuesto que rodea las raíces del elemento 46.
- Tabla ósea vestibular del elemento 47 (ausente), pequeña ventana de hueso necrótico expuesto de 5 mm de diámetro.
- Área de hueso necrótico expuesto en cuadrante 2, de 3 cm de diámetro in-

luca los elementos 17, 16 y 15 (ausentes- reemplazados por puente metalo cerámico) y que por vestibular llega a fondo de surco.

### CONCLUSIONES

El paciente reúne los criterios de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), que nos recomienda, diferenciar la ONMBF de otras enfermeda-

des que cursan con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares.

La gran importancia de este caso clínico es, que el paciente no ha sido sometido a extracciones o cirugías previas al desarrollo de la osteonecrosis maxilar, y que ésta se ha presentado de manera espontánea, favorecida por los antecedentes de consumo de medicamentos antiresortivos y antiangiogénicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, BHOOMI M, O'RYAN F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
2. BORROMEIO G, TSAO C, DARBY I, EBELING P. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry: Dental implications

of bisphosphonates. *Aust Dent J*. 2011;56(1):2-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332734>

3. RASMUSSEN L, ABTAHI J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent*. 2014; 1-9. <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2014/471035/>

## Educación

# Enseñando-aprendiendo en virtualidad. Ciencias de la Salud Integradas II: Medicina bucal. Odontología-UNRN

## *Teaching-learning in virtuality. Integrated Health Sciences II: Oral medicine. Dentistry-UNRN*

### AUTORES

#### **SANDRA J. RENO**<sup>1</sup>

Profesor Asociado. Carrera de Odontología. Universidad Nacional de Río Negro (UNRN)

#### **VANINA GRECO**<sup>3</sup>

Ayudante de Primera. Carrera de Odontología. Universidad Nacional de Río Negro (UNRN)

#### **MARIANA PRELIASCO**<sup>2</sup>

Profesor Adjunto. Carrera de Odontología. Universidad Nacional de Río Negro (UNRN)

La carrera de Odontología de la Universidad Nacional de Río Negro (UNRN) fue creada en el año 2009, pertenece a la Sede Alto Valle y Valle Medio, con localización en Allen-Río Negro. El plan de estudios fue aprobado por Resolución UNRN N° 302/09, y modificado por las Resoluciones UNRN N° 34/10 y N° 153/11 Y 119/14. El plan de carrera está estructurado en 10 ciclos, distribuidos en 5 años, con carga horaria total de 4744 hs. Su estructura se basa en módulos de dos categorías: disciplinares (con contenidos de una única disciplina) e integrados (con contenidos de diferentes disciplinas). El diseño curricular presenta una particularidad, las TIC se incluyen e implementan de manera transversal en los procesos de enseñanza aprendizaje. En este sentido, se parte de una concepción de las TIC como herramientas cognitivas que favorecen el desarrollo de los procesos de enseñanza y aprendizaje. Las TIC ya no se perciben

como herramientas exclusivamente transmisoras de información sino que permiten construir comunidades virtuales de aprendizaje, a través de entornos diferenciados, de modo que el estudiante no sólo aprende de las intervenciones de los docentes sino también de otros estudiantes.

El diseño curricular aplicado en la carrera de Odontología de la UNRN incluye tres ejes curriculares ordenadores: *1) la articulación básico-clínico-sanitaria, como modalidad de integración transversal y vertical, 2) el desarrollo de clínicas integradas con complejidad creciente y 3) el curso de vida como eje transversal.*

Las clínicas integradas tienen carga horaria de teoría, de prácticas no clínicas y clínicas. Las horas de prácticas clínicas se van incrementando en forma directamente proporcional a lo largo de la carrera a medida que el alumno adquiere las destrezas y competencias de mayor complejidad. La asignatura Ciencias de la Salud

Integradas II: Medicina Bucal se desarrolla en el tercer año, ciclo IV, primer cuatrimestre, con una carga horaria semanal de 17 hs y total de 270 hs. En la misma se desarrollan contenidos de semiología, estomatología, anatomía patológica bucal, radiología, farmacología aplicada y clínica de 2° nivel de atención.

En el marco de la pandemia por COVID-19 y en concordancia con la decisión del Gobierno Nacional, la UNRN resolvió suspender las clases presenciales desde el lunes 16 de marzo de 2020, fundamentando que era imperativo para la institución reforzar las medidas destinadas a evitar la propagación del COVID-19. Ante esta situación y habiendo desarrollado las dos primeras citaciones de la asignatura en forma presencial, se adecuó la enseñanza a la virtualidad a través del Campus Bimodal de la UNRN. La Universidad desarrolló un Curso de Capacitación Obligatoria Virtual destinado a Docentes: "He-

## Enseñando-aprendiendo en virtualidad. Ciencias de la Salud Integradas II: Medicina bucal. Odontología-UNRN

Sandra J. Renou; Mariana Preliasco; Vanina Greco

herramientas didácticas y tecnológicas para la virtualización de clases"-Resolución N°145/2020, organizado por la Secretaría de Docencia, Extensión y Vida Estudiantil. Este curso permitió adquirir de inmediato las herramientas tecnológicas y didácticas para el desarrollo de la asignatura en el nuevo escenario.

Teniendo en cuenta uno de los objetivos fundamentales de la formación universitaria, que los estudiantes aprendan a aprender de forma independiente y sean capaces de adoptar una actitud crítica que les permita orientarse en un mundo cambiante a partir de competencias y habilidades<sup>1</sup>, consideramos importante comunicar nuestra experiencia pedagógica en tiempos de pandemia.

El desarrollo de la asignatura Ciencias de la Salud Integradas II: Medicina Bucal en la modalidad virtual se llevó a cabo con actividades sincrónicas y asincrónicas. Con la finalidad de reforzar contenidos previos, adquirir los nuevos e interrelacionarlos, se implementaron en el campus espacio de tutorías, foros de debate, cuestionarios y trabajos colaborativos (wikis-tareas-videos). Los contenidos de estomatología junto con los de anatomía patológica bucal, periodoncia, cariólogía, radiología y farmacología de la asignatura se desarrollaron a través de la resolución de casos clínicos con guías de estudio orientadas al proceso de enseñanza aprendizaje. Se realizaron encuentros sincrónicos por plataforma Meet, en 3 citaciones semanales. La metodología empleada para el desarrollo de la asignatura fue la clase invertida,

es de destacar que esta didáctica pedagógica fue innovadora en el desarrollo de la asignatura. A partir de las guías de estudio, bibliografía y preguntas disparadoras los alumnos adquirieron la capacidad de resolver diversos casos clínicos. Se resalta que esta metodología incrementó la participación y el compromiso de los alumnos ante su propio aprendizaje.

Como asignatura integrada se realizó el acompañamiento del proceso de enseñanza y aprendizaje a través herramientas colaborativas en el campus de la asignatura y las tutorías docentes.

La evaluación se realizó en las diferentes etapas del proceso: 1) evaluación diagnóstica, la cual permitió reconocer la situación basal; 2) evaluación del proceso de aprendizaje mediante el seguimiento del cumplimiento de actividades y tareas; 3) evaluación de la toma de decisiones y resolución de casos clínicos y 4) evaluación formativa para acompañar el proceso de las competencias adquiridas, estas cuatro instancias permitieron corroborar la adquisición de las competencias.

Para la evaluación formativa, los estudiantes divididos en pequeños grupos, presentaron la resolución de un caso clínico. Recibieron los datos relevantes de una historia clínica hipotética, con imágenes y radiografías. Sobre el caso trabajaron los factores de riesgo estomatológicos, gingivoperiodontales y cariogénicos, obteniendo un diagnóstico para la elaboración del plan de tratamiento integral individualizado del segundo nivel de atención. Cabe destacar que los alumnos adquirieron las

competencias para el diagnóstico de una lesión estomatológica pudiendo incorporarla en el plan de tratamiento en el momento oportuno. Se resaltaron las fases de mantenimiento para obtener el alta básica e integral del paciente.

En esta etapa de enseñanza y aprendizaje y a pesar de la situación epidemiológica en la que desarrollamos la asignatura (marzo-julio 2020), pudimos realizar la capacitación y calibración a docentes y desarrollar las actividades teóricas y prácticas no clínicas con estrategias didácticas en entornos virtuales. Nos resta para acreditar la evaluación final de la asignatura la evaluación sumativa y la adecuación de las prácticas clínicas (96 hs), que se desarrollarán en la presencialidad y según las normas de bioseguridad de nuestra casa de estudios.

Se destaca que en la etapa de virtualidad se realizó en forma continua el relevamiento estudiantil sobre conectividad en el hogar, permitiendo detectar los casos que presentaran diferentes dificultades, ante las que la UNRN presentó soluciones.

En base a nuestra experiencia y a la bibliografía la educación invertida, facilitó que los estudiantes participaran activamente en el proceso de aprendizaje, demostrando interés hacia la propuesta de trabajo, con la posibilidad de autorregular su proceso de aprendizaje y siendo a la vez estudiantes estratégicos con capacidad crítica<sup>2-5</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. SWEET J, WILSON J, PUGSLEY L. *Educational innovations for dentistry*. Br Dent J. 2009;206(1):29-34.
2. ARGUEDAS-NEGRINI I. *Involucramiento de las Estudiantes y los Estudiantes en el Proceso Educativo*. REICE: Revista Electrónica Iberoamericana sobre Calidad, Eficacia y Cambio en Educación. 2010;8(1): 63-78.
3. FINN J, KAYLA Z. *Student Engagement: What Is It? Why Does It Matter?* 2012 10.1007/978-1-4614-2018-7\_5.
4. FREDRISCKS, J., BLUMENFELD, O. Y PARIS, A. (). *School Engagement: Potential of the concept state of the evidence*. Review of Educational Research. 2004;74 (1), 59-109.
5. GARCÍA GÓMEZ A. *Aprendizaje inverso y motivación en el aula universitaria*. Revista Pulso, 201639, 199-218.

## Investigación

# Várices bucales y su relación con Hipertensión Arterial: Trabajo preliminar

## *Mouth varicose veins and their relationship with Arterial Hypertension: Preliminary work*

AUTOR

**OD. JUAN CRUZ ROMERO PANICO**

Profesor Asistente. Cátedra de Semiología. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.  
Mail: juancruzromeropanico@gmail.com

TUTOR:

**DR. JERÓNIMO LAZOS**

Profesor Asistente. Cátedra de Estomatología A. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.  
Mail: jerolazos@gmail.com

**RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** Las Várices Bucles (VB) se han descrito en relación a Hipertensión Arterial (HA).

**OBJETIVO:** Analizar la presencia de VB en pacientes adultos en relación a sus valores de presión sanguínea.

**MÉTODOS:** Se revisaron pacientes que concurren a la Facultad de Odontología (UNC). Se utilizó una ficha clínica ad hoc y registro de valores de tensión arterial con tensiómetro digital.

**RESULTADOS:** La muestra fue de 105 pacientes. En el grupo de VB, tanto los valores de presión diastólica (86,91 mm Hg) como sistólica media (140,96 mm Hg) fueron más altos que en el grupo control (79,38 y 127,98 mm Hg), con diferencia estadísticamente significativa (<0,0001).

**CONCLUSIONES:** la presencia de VB puede ser indicador de valores altos de tensión arterial. Así, su hallazgo en el examen clínico bucal podría ser utilizado como indicador de riesgo para HA. Sin embargo, se requiere aumentar el tamaño de la muestra para valorar adecuadamente esta relación.

Palabras claves: várices bucales, hipertensión arterial, examen clínico, desórdenes médicos.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Oral varicosities (OV) has been mentioned in relation to arterial hypertension.

**AIM:** To analyze the existence of OV in adults and their blood pressure values.

**METHODS:** individuals that attended to the Dentistry College (UNC) were examined. An ad hoc form was used, including the recording of blood pressure values with a digital sphygmomanometer.

**RESULTS:** The final sample was 105 individuals. In the OV group, both diastolic (86.91 mm Hg) and systolic (140.96 mm Hg) mean values were higher than the control group (79.38 y 127.98 mm Hg), with a statistically significant difference ( $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONS:** OV existence could be an indicator of high blood pressure values. Thus, its finding could be used as a risk sign for AH. However, larger samples are required to properly validate this relationship.

Keywords: oral varicosities, arterial hypertension, clinical exam, medical disorders.

Aspectos Bioéticos: este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética en investigación en Salud de la Facultad de Odontología, Universidad

Nacional de Córdoba (Proyecto N° I 39)

Aval: los resultados expuestos forman parte del Proyecto Estimular "Caracte-

rización de lesiones varicosas bucales y su asociación con condiciones médicas", aprobado por resolución Secyt 411/18.

## Várices bucales y su relación con Hipertensión Arterial: Trabajo preliminar.

Od. Juan Cruz Romero Panico; Dr. Jerónimo Lazos

### INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Las varices bucales (VB) son consideradas como una variación de lo normal, por ello la OMS las refiere como condiciones. Representan un hallazgo frecuente en la consulta odontológica, sobre todo en el adulto mayor de 50 años [1]. Sin embargo, al tratarse de una lesión asintomática, rara vez son registradas en la historia clínica.

También se las ha descrito en relación a ciertas condiciones médicas como la insuficiencia venosa periférica, insuficiencia cardíaca derecha, cor pulmonale, hipertensión del sistema venoso portal, hipertensión arterial, y otros [2].

La hipertensión arterial (HA) es una patología muy frecuente en la población adulta a nivel mundial, es el principal motivo de consulta al médico, y afecta a más de la cuarta parte de este grupo etario mayor de 50 años [3]. En su período inicial, se caracteriza por ser asintomática, pero conforme evoluciona constituye uno de los mayores factores de riesgo para enfermedades cardiovascu-

lares y renales, por lo que su diagnóstico temprano es de gran importancia para la salud pública [4].

Más allá de la etiología multifactorial de las VB, su potencial relación con trastornos vasculares, particularmente HA aún no está esclarecida. En consecuencia, el objetivo del presente trabajo fue analizar la presencia de VB en adultos en relación a sus valores de presión arterial.

### MÉTODOS

Se revisaron pacientes mayores de edad que concurrieron a la Cátedra de Estomatología A, Facultad de Odontología (UNC) entre 2017 y 2018. Se utilizó una ficha clínica ad hoc y se registró los valores de tensión arterial de cada paciente con tensiómetro digital, en al menos dos oportunidades. El examen bucal y la toma de fotografías fue realizado por profesionales calibrados ( $\kappa > 0,60$ ). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética en investigación en Salud de la Facultad de Odontología, UNC (Proyecto

Nº I 39), de acuerdo con las declaraciones de Nüremberg, Helsinki, y Tokyo de la Asociación Médica Mundial.

### RESULTADOS:

El rango de edad de los pacientes revisados fue de 18 a 87 años. De la totalidad de pacientes revisados ( $n=105$ ), se encontraron várices en el 54% ( $n=57$ ).

El grupo control se encuentra formado en un 62% por hombres y 38% por mujeres, mientras que el grupo con várices bucales está compuesto en un 56% de hombres y 44% de mujeres.

(Figura 1)

En el grupo de estudio (VB), la presión diastólica media fue de 86,91 mm Hg, y la sistólica de 140,96 mm Hg. Así, en el grupo Control (sin VB) la presión diastólica media fue de 79,38 mm Hg, y sistólica fue de 127,98 mm Hg.

De esta forma, en el grupo de estudio tanto la media de presión diastólica como sistólica fueron mayores que en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

(Figura 2)

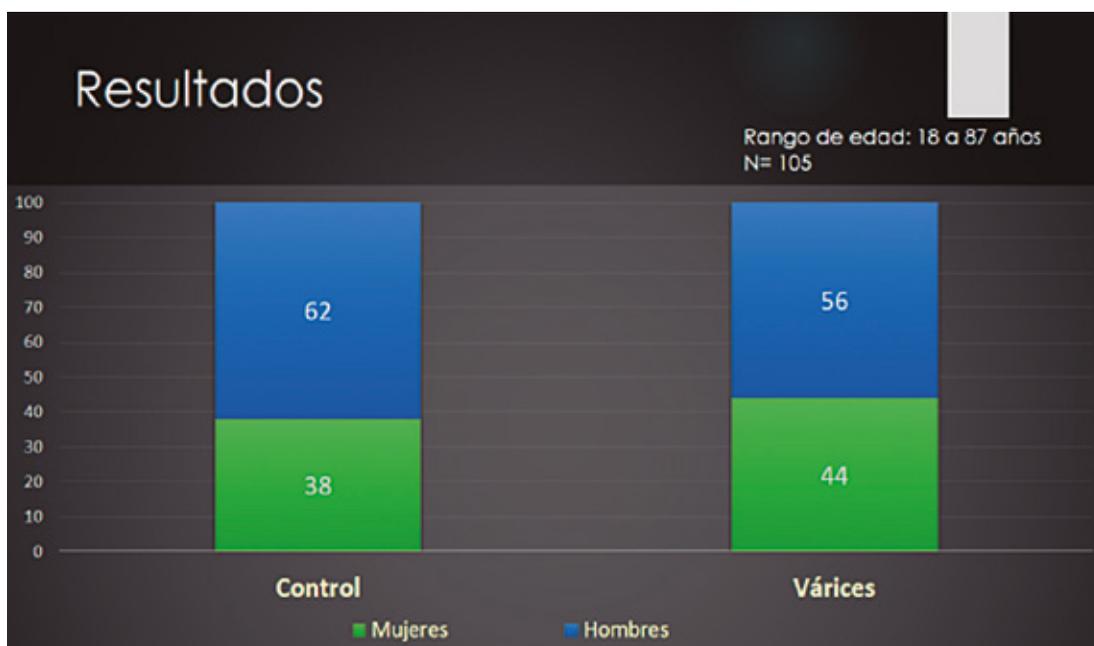
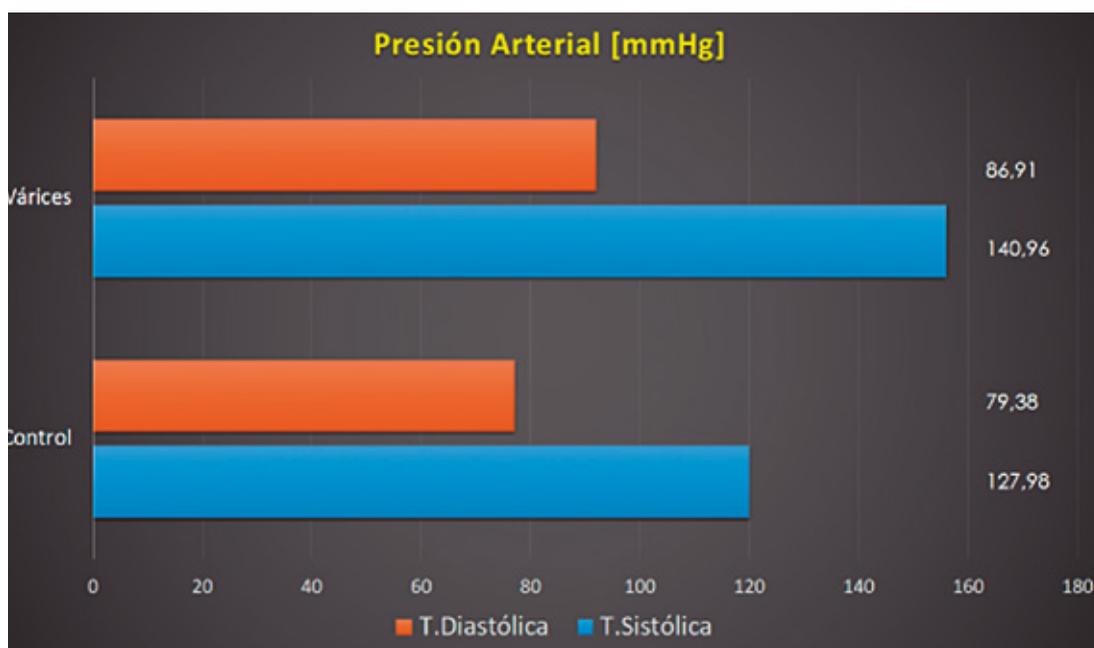


Figura 1:

## Várices bucales y su relación con Hipertensión Arterial: Trabajo preliminar.

Od. Juan Cruz Romero Panico; Dr. Jerónimo Lazos

Figura 2

**DISCUSIÓN**

Hubo VB en un 54% de los pacientes, lo que demuestra su gran incidencia en la población en general, lo que es similar a otros estudios [5]. Sin embargo, la prevalencia de VB puede ser diferente debido a que los criterios diagnósticos, metodología de estudio y medio de muestreo son variables [6].

Se encontraron más VB en mujeres, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Ciertos estudios señalan que los niveles de estrógeno han sido asociados al desarrollo de venas varicosas en mujeres, debido a que producen un aumento del volumen sanguíneo circulante, presión venosa, dilatación vascular, permeabilidad capilar y neo vascularización [7]. El estudio Framingham sugirió que las mujeres con venas varicosas tuvieron valores de presión sistólica mayores que el grupo control [8].

Aunque se ha mencionado a la HA como un posible factor en la aparición de venas varicosas, es poco lo que se conoce sobre la relación entre VB e HA [9]. Según Hedström y Bergh, en pacientes por

debajo de 40 años, la presencia de VB señala un riesgo del 50% de ser hipertenso; mientras que los casos sin VB son normotensos en un 80% [10]. Por lo tanto, el examen de la cavidad bucal podría ser un usado para monitoreo para HA, ya que nuestros resultados indican que la presencia de VB podría ser un indicador de valores más altos de tensión arterial.

Cabe destacar que por el denominado "síndrome de la bata blanca", es importante que alguna de las mediciones se realice fuera del ámbito de la consulta para obtener un monitoreo más preciso [11].

Nuestra hipótesis sobre el mecanismo fisiopatogénico para relacionar HA con la formación de VB es que ante un aumento persistente y sostenido de la presión sanguínea, se produce un aumento de la presión venosa central, lo que se ve reflejado especialmente en zonas del sistema venoso que carecen de válvulas, donde la túnica muscular es escasa o nula y de ubicación superficial. El tronco venoso tirolinguofaringofacial no posee sistema de válvulas ya que el retorno venoso se

genera a favor de la gravedad (5). A nivel de la lengua, las venas raninas son de pequeño calibre, por lo que poseen poca o nula capa muscular (6). Esto explicaría porque esta zona sería de las primeras que se verían afectadas, produciendo que ante un aumento de la presión sanguínea leve pero persistente, ya se puedan ver efectos en cara ventral de lengua, aun encontrándose en el estadio asintomático de la enfermedad.

Es importante destacar que la sola identificación de VB no es suficiente para sospechar de una condición médica, la interpretación debe ser realizada según el contexto del paciente, realizando una detallada anamnesis que incluya el historial médico.

**LIMITACIONES**

En nuestro estudio la población está formada por pacientes de un servicio de medicina bucal, lo que puede crear un error de muestreo debido a que esta puede tener características distintivas no generalizables. Patologías como la HA y la diabetes tipo 2 están fuertemente co-

## Várices bucales y su relación con Hipertensión Arterial: Trabajo preliminar.

Od. Juan Cruz Romero Panico; Dr. Jerónimo Lazos

rrelacionadas con la edad, al igual que las VB, por lo que para desórdenes médicos comunes como estos, el tamaño de la muestra debería ser mayor. Además, se debe tener precaución al evaluar VB, sobre todo teniendo en cuenta el gran número de variables a considerar (edad,

sexo, distintas condiciones médicas, entre otros). Estas deficiencias pueden ser superadas a través de estudios multicéntricos realizados en hospitales.

### CONCLUSIONES

La presencia de VB en pacientes menores

de 50 años podría ser un indicador temprano de HA, siempre teniendo en cuenta el contexto del paciente. Esto permitiría realizar derivaciones oportunas para un control médico en ciertos pacientes, lo que podría tener un gran valor a nivel de salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **ETTINGER RL, MANDERSON RD.** *A clinical study of sublingual varices.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38:540–5. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(74\)90084-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(74)90084-X).
2. **LAZOS JP, PIEMONTE ED, PANICO RL.** *Oral varix: a review.* *Gerodontology* 2015; 32:82–9. <https://doi.org/10.1111/ger.12074>.
3. **BURNIER M.** *Controversies in the management of patients with arterial hypertension.* *Kardiol Pol* 2019; 77:902–7. <https://doi.org/10.33963/KP.15002>.
4. **WERMELT JA, SCHUNKERT H.** *Management of arterial hypertension.* *Herz* 2017;42:515–26. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4574-1>.
5. **LAZOS J, RODRÍGUEZ MARCO E, BRUNOTTO M, PANICO R, PIEMONTE E.** *Oral varicose veins: Clinical features and its association with medical conditions.* *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2020; 32:216–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.11.007>.
6. **DHANUTHAI K, KINTARAK S, SUBARNBHESAJ A, CHAMUSRI N.** *A Multicenter Study of Tongue Lesions from Thailand.* *Eur J Dent* 2020; 14:435–9. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713296>.
7. **PANICKER VV, RIYAZ N, BALACHANDRAN PK.** *A clinical study of cutaneous changes in pregnancy.* *J Epidemiol Glob Health* 2016; 7:63. <https://doi.org/10.1016/j.jeghb.2016.10.002>.
8. **BRAND FN, DANNENBERG AL, ABBOTT RD, KANNEL WB.** *The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study.* *Am J Prev Med* 1988; 4:96–101.
9. **METCALFE C, SMITH GD, MACLEOD J, HESLOP P, HART C.** *Self-reported stress and subsequent hospital admissions as a result of hypertension, varicose veins and haemorrhoids.* *J Public Health* 2003; 25:62–8. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdg013>.
10. **HEDSTRÖM L, ALBREKTSSON M, BERGH H.** *Is there a connection between sublingual varices and hypertension?* *BMC Oral Health* 2015; 15:78. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0054-2>.
11. **KARIO K, THIJS L, STAESSEN JA.** *Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions.* *Circ Res* 2019; 124:990–1008. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313219>.

# Biblioteca

## NOVEDADES

En base a las necesidades de los usuarios y a los avances tecnológicos se presentó el proyecto de creación de la Biblioteca Digital.

El día 5 de mayo del corriente, el Consejo Directivo de la Facultad de Odontología de la UNCUYO, según resolución N° 047 aprueba la crea-

ción de la Biblioteca Digital (BODIGITAL).

La Biblioteca Digital tiene los siguientes objetivos:

1. Dar mayor accesibilidad y difusión a la producción científica de la Facultad.
2. Digitalizar tesis de doctorado, tesis y trabajos de investigación.

3. Dar mayor visibilidad a la Biblioteca.

Para acceder, ingrese al siguiente enlace:

<http://fodonto.uncuyo.edu.ar/biblioteca-digital-odontologia>

## Biblioteca Digital Odontología

Este servicio fue creado con el objeto de: dar respuesta a las cambiantes necesidades de información de los usuarios, acceder a los recursos en forma ágil y eficiente y dar mayor accesibilidad y difusión a los documentos producidos en la Facultad.

A través de ella se puede acceder: a la Revista de la Facultad (texto completo), Bases de Datos, E-books, Videos Educativos y Atlas e imágenes interactivas, haciendo **click sobre el menú**.

Revista Facultad de Odontología

Bases de Datos

eBooks

Videos Educativos

Atlas e imágenes interactivas



**Guía procedimental:  
protocolo de Servicio  
de Radiología FOUNCU**

**Guía procedimental:  
procesado radiográfico  
manual**

**Imágenes dinámicas de  
los huesos del cráneo**

**Atlas de anatomía.  
Dibujos electrónicos**

**NCBI BookShelf  
FreeBooks4Doctors.  
com  
Anatomía de la cabeza  
La extracción dentaria  
Sistema estomatogná-  
tico: bases morfofun-  
cionales aplicadas  
a la clínica**

**EBSCO  
RIMA  
BVS  
COCHRANE  
MINCyT  
MedLine  
Dialnet  
SCIELO**

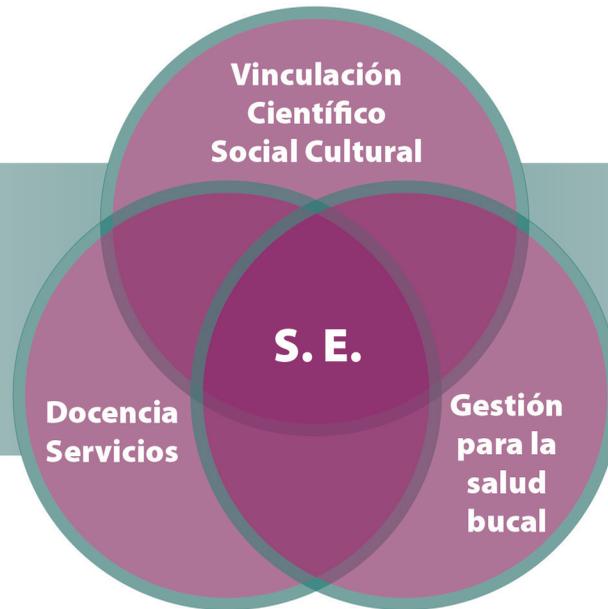


**UNCUYO**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE CUYO



FACULTAD DE  
**ODONTOLÓGÍA**

# SECRETARÍA DE EXTENSIÓN



## PROGRAMAS

---

**CAOD**

---

**COAM**

---

**COMI**

---

**SERVICIO  
DE GUARDIA**

---

**VAMOS AL  
DENTISTA**

---

**SALUD BUCCAL  
EN TU ESCUELA**

---

**SONRÍE  
COMUNIDAD**

---

**ODONTO IEC**





# UNCUYO

UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE CUYO



FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA