

Fisiopatología de la enfermedad COVID-19

Pathophysiology of COVID-19

Fisiopatologia da doença COVID-19

Bruno Manta¹,  0000-0001-8366-8935

Armen G. Sarkisian¹,  0000-0002-0935-3326

Barbara García-Fontana¹,  0000-0002-9007-8148

Vanesa Pereira-Prado¹,  0000-0001-7747-6718



DOI: 10.22592/ode2022n39e312

Resumen

La enfermedad por coronavirus es una infección respiratoria causada por el virus SARS-CoV 2, el cual genera una cascada de eventos sistémicos, afectando diferentes órganos y tejidos. El entendimiento de la fisiopatología del COVID-19 es indispensable no solo al momento de brindar tratamiento a los pacientes, sino que también para comprender las causas de las complicaciones que presentan un número importante de pacientes recuperados. El objetivo de este trabajo es presentar una revisión actualizada de los efectos de la infección en diferentes órganos y sistemas principales que sea de utilidad como material de referencia para profesionales y estudiantes de la salud. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en los portales PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane y Springer Link, así como en las bases de repositorios científicos pre-publicación bioRxiv ("bioarchives") y medRxiv ("med-archives") y sobre un total de cerca de 200 mil artículos, se seleccionaron 100 artículos para esta revisión en base a su relevancia o sugerencias de parte de profesionales especializados.

Palabras clave: SARS-CoV-2, fisiopatología, COVID-19, ECA2.

¹Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Odontología, Universidad de la República. Las Heras 1925, 11600, Montevideo, Uruguay.
brunomanta@odon.edu.uy.

Fecha de recibido: 18/08/2021 - Fecha de aprobado: 14/09/2021

Abstract

Coronavirus disease is a respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus, which generates a cascade of systemic events, affecting different organs and tissues. Understanding the pathophysiology of COVID-19 is essential not only when treating patients, but also to understand the causes of complications that a significant number of recovered patients suffer from. The objective of this article is to present an updated review of the effects of infection in different organs and systems that will be useful as reference material for healthcare professionals and medical students. To accomplish this task, a bibliographic search was carried out in PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane and Springer Link portals, as well as in the pre-publication scientific repositories bioRxiv ("bioarchives") and medRxiv ("med-archives") databases. From a total of about 200 thousand articles, 100 articles were selected for this review based on their relevance or suggestions from experts involved in the field.

Keywords: SARS-CoV-2, pathophysiology, COVID-19, ACE2.

Resumo

A doença coronavírus é uma infecção respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, que gera uma cascata de eventos sistêmicos, afetando diferentes órgãos e tecidos. Compreender a fisiopatologia da COVID-19 é essencial não apenas no tratamento de pacientes, mas também para compreender as causas das complicações que um número significativo de pacientes recuperados apresenta. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão atualizada dos efeitos da infecção em diferentes órgãos e principais sistemas que seja útil como material de referência para profissionais de saúde e estudantes. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos portais PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane e Springer Link, bem como nos repositórios científicos de pré-publicação bioRxiv ("bioarquivos") e medRxiv ("arquivos med"). Num total de cerca de 200 mil artigos, 100 artigos foram selecionados para esta revisão por sua relevância ou sugestões de profissionais especializados.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, fisiopatologia, COVID-19, ECA2.

Introducción

La enfermedad COVID-19 es causada por la infección por SARS-CoV-2, un nuevo tipo de coronavirus que surgió a fines de 2019 en China ⁽¹⁾, desatando la primera pandemia por coronavirus conocida en tiempos modernos. Si bien la infección por SARS-CoV-2 fue originalmente descrita como una "neumonía atípica", rápidamente se identificaron manifestaciones extra-pulmonares, en particular en pacientes con comorbilidades ⁽²⁻⁶⁾. Gran parte de las manifestaciones fisiopatológicas desencadenadas por este virus se deben a que su punto de entrada es la enzima convertidora de angiotensina 2

(ECA2), elemento esencial del sistema renina-angiotensina (SRA) ^(7,8). Adicionalmente, las bases fisiopatológicas que determinan que ciertas condiciones preexistentes, como ser enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes u obesidad, predispongan a un peor pronóstico también se basan fundamentalmente en alteraciones previas en los niveles de ECA2 o función del SRA ⁽⁹⁻¹²⁾.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica considerando artículos científicos en inglés y español publicados entre enero 2020 y mayo de 2021 incluyendo las siguientes palabras claves: "COVID", "COVID-19", "SARS-CoV-2" y

“coronavirus” en los portales: PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane y Springer Link, así como en las bases de repositorios científicos pre-publicación bioRxiv (“bioarchives”) y medRxiv (“med-archives”). Debido que en entre Enero de 2020 y 31 de mayo de 2021 se publicaron más de 150 mil artículos, para la redacción de este artículo se consideraron fundamentalmente revisiones en revistas médicas, odontológicas o generalistas de gran divulgación, información centralizada por agencias internacionales como OMS, CDC, informes publicados por el Grupo Asesor Científico Honorario (GACH⁽¹³⁾), el Grupo Uruguayo Interdisciplinario de Análisis de Datos de COVID-19 (GUIAD ⁽¹⁴⁾), así como artículos específicos sugeridos por referentes nacionales e internacionales.

3. Biología del SARS-CoV-2

Los coronavirus se clasifican en 4 grupos llamados α , β , γ , δ ^(15,16). Las especies que infectan humanos son al menos siete, dos de la familia α , conocidas como HCoV-229E y HCoV-NL63 y cinco de la familia β : HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS (del inglés “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus”, hoy llamado SARS-CoV-1), MERS (del inglés “Middle East Respiratory Syndrome”, hoy llamado MERS-CoV) y el recientemente descubierto SARS-CoV 2⁽¹⁶⁾. Los HCoV infectan las vías respiratorias altas de niños y adultos, siendo responsables de un porcentaje de las infecciones respiratorias leves estacionales que se diagnostican cada año ⁽¹⁵⁾.

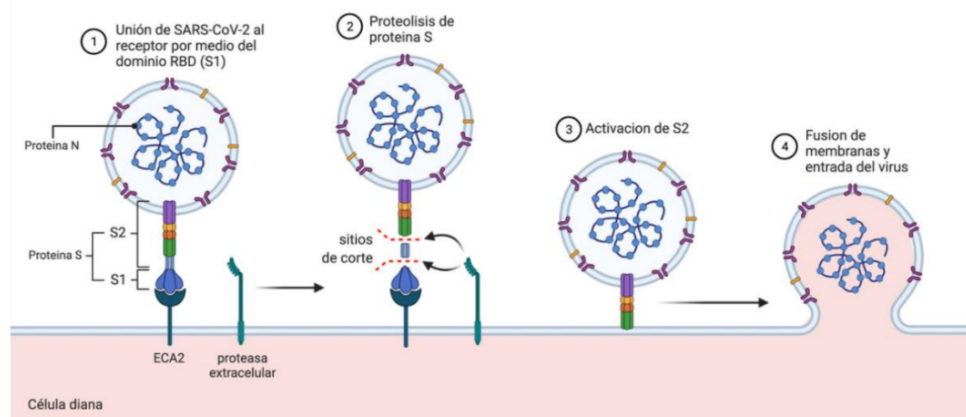
Al igual que otros β -coronavirus, el genoma del SARS-CoV-2 es una única hebra de ARN de polaridad positiva, de unos 30 mil nucleótidos, que codifica para pocos genes,

incluyendo proteínas no estructurales y estructurales. Las proteínas “estructurales” son aquellas que forman la cápside viral e incluyen a la proteína N (nucleocápside) que se une al material genético del virus, la proteína E y M que son proteínas que se anclan en la membrana y la proteína S (de “spike” o espiga) que es la clave para la infectividad del virus ya que porta “la llave” para abrir “la cerradura de la pared celular” ⁽¹⁷⁾.

SARS-CoV-2 usa el mismo mecanismo de infección que otros coronavirus, basado en el reconocimiento de un receptor celular ECA2 por parte de la proteína S (Figura 1, etapa 1). La proteína S es una glicoproteína formada por dos dominios, el dominio S1 -que contiene la región conocida como RBD, que se une a ECA2- y el dominio S2, que posee la maquinaria de fusión de membranas que le permite al virus entrar a la célula. La unión a ECA2 induce un cambio conformacional en S1 determinando que se exponga sitios de corte para proteasas presentes en la membrana de varios tipos celulares, en particular la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) o la furina ⁽¹⁷⁾. La actividad de la proteasa corta entre S1 y S2 (Figura 1, etapa 2), lo que desencadena que la maquinaria de fusión de membranas presente en éste dominio quede en condiciones de actuar (Figura 1, etapa 3) y determine la fusión entre la membrana celular y viral y la interiorización del virus por endocitosis (Figura 1, etapa 4).

Una vez dentro de la célula, el ciclo del virus es, en términos generales, similar al de otros virus ARN ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Figura 1: Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2



Representación esquemática de una partícula viral de SARS-CoV-2 infectando una célula diana portadora del receptor ECA2 y proteasas para la activación de proteína S. Las etapas se describen en el texto. Figura creada con Biorender.com.

4. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19

Un número importante de enfermedades o condiciones pre-existentes son consideradas comorbilidades de la enfermedad COVID-19, fundamentalmente porque comparten aspectos fisiopatológicos con el cuadro clínico desarrollado por el virus ^(2,9,20-24). En las próximas secciones presentaremos un muy breve resumen de las bases fisiopatológicas de la enfermedad COVID-19 así como de las comorbilidades más comunes, incluyendo referencias claves que orientan al lector hacia artículos científicos recientes específicos de cada tema.

4.1. El sistema renina-angiotensina

La función más conocida del sistema renina-angiotensina (SRA) es mantener la homeostasis entre los vasos, la sangre y el volumen de líquido del cuerpo ^(25,26). Este sistema está intrínsecamente asociado al gasto cardíaco, la presión arterial y la

regulación del equilibrio de electrolitos ⁽²⁷⁾. Los elementos centrales del SRA son el angiotensinógeno, la angiotensina 1, la angiotensina 2 y las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA1 y ECA2). En la circulación, el angiotensinógeno-glicoproteína secretada principalmente por el hígado es proteolizado por acción de la renina, secretada por el riñón en respuesta a un descenso de la presión arterial ⁽²⁵⁾. El producto es un péptido de 10 aminoácidos llamado angiotensina 1, el cual es convertido en angiotensina 2 (8 aminoácidos) por acción de ECA1. ECA1 es una proteína de membrana expresada mayoritariamente en células del tejido pulmonar, epitelio intestinal, riñón y vejiga. La angiotensina 2 ejerce funciones endocrinas en varios órganos a través de la unión a receptores de membrana específicos (AGTR1 y AGTR2), causando fundamentalmente los siguientes cambios: 1) constricción del músculo liso de la pared de los vasos, 2) inducción de la secreción de vasopresina (hormona antidiurética) por parte de la glándula

pituitaria, 3) inducción de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal del riñón y 4) acción sobre las nefronas para aumentar la reabsorción de agua y sodio. El conjunto de estas acciones determina el aumento de la presión arterial, pero debe ser desactivado para retornar el sistema al equilibrio. La desactivación del sistema se da por acción de la ECA2, proteasa extracelular que proteoliza la angiotensina 2 para producir angiotensina 1-7 la cual interacciona con receptores específicos (por ejemplo, MAS1) y, a grandes rasgos, produce un efecto opuesto a la angiotensina 2. Los receptores como MAS1 se expresan en varios tipos celulares, incluyendo células alveolares como los neumocitos tipo II. Dado que ECA2 tiene un rol central en inhibir la función de la angiotensina 2, la infección por SARS-CoV-2 compromete su función y, en consecuencia, altera la fisiología del SRA en su conjunto ^(7,8). En tal sentido, se ha reportado que el SARS-CoV-2 puede afectar directamente al riñón ⁽²⁸⁾ y que la enfermedad renal crónica aumenta las chances de un desenlace fatal producto de la infección ⁽²⁴⁾.

4.2. Afectación del sistema respiratorio

Dado que el SARS-CoV-2 se transmite por el aire en forma de aerosoles o gotas microscópicas ⁽²⁹⁾ es de esperar que tenga tropismo por tejidos de la cavidad nasofaríngea y las vías respiratorias. Este tropismo está dado por la expresión de ECA2 en estos tejidos ⁽¹²⁾. La infección del sistema respiratorio por SARS-CoV-2 ocurre en tres fases. La primera sucede en la cavidad nasofaríngea, infectando algunos tipos celulares (ver sección 4.7) pero no genera una respuesta inmune muy vigorosa, y es

generalmente el tipo de infección que cursan los asintomáticos. La segunda fase implica la infección de las vías respiratorias mayores, bronquios y bronquiolos; que se manifiesta con síntomas de inflamación pulmonar y puede cursar con o sin hipoxia. La tercera fase implica la infección de las estructuras de intercambio gaseoso, los alvéolos, los cuales están formados mayoritariamente por dos tipos celulares de origen epitelial llamados neumocitos tipo I y II ⁽³⁰⁾. Los tipo I presentan morfología epitelial clásica, mientras que los tipo II son cuboidales y más pequeños y contienen unos organelos llamados cuerpos lamelares que secretan el surfactante pulmonar, un tensoactivo sin el cual los alvéolos colapsarían después de la exhalación ⁽²⁷⁾ (Figura 2). La homeostasis pulmonar se mantiene mediante una red de células residentes que incluyen células epiteliales, endoteliales y leucocitos ⁽³¹⁾. Las macrófagos alveolares residentes y las células epiteliales forman una barrera crítica en el pulmón (Figura 2, izquierda). La infección de un neumocito tipo II determina un cambio en el perfil de expresión génica, incluyendo un aumento en la expresión de genes asociados a la respuesta antiviral como ser interferones y ciertas interleuquinas, y disminución en la expresión de genes encargados de la producción del surfactante ⁽³²⁾. Estas señales activan células del sistema inmune residentes en los alvéolos, como ser los macrófagos, y reclutan otras, como ser neutrófilos, que trasvasan desde la circulación ⁽³¹⁾ (Figura 2, derecha). Una característica de la infección por SARS-CoV-2 es que las células infectadas pueden desarrollar una alta carga viral ⁽³⁰⁾ y desencadenar un programa de muerte

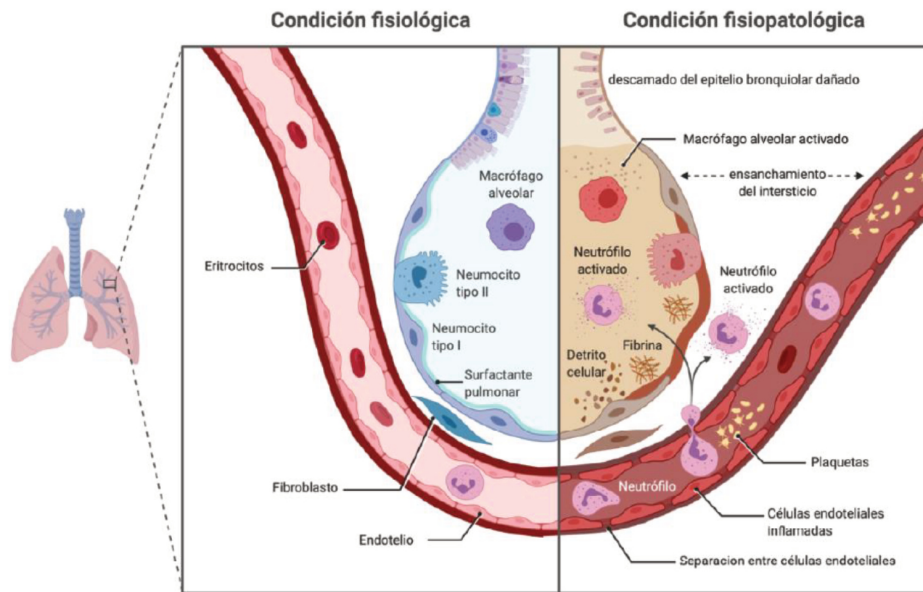
celular llamado piroptosis, que involucra la liberación masiva de mediadores inflamatorios ⁽³³⁾, lo cual aumenta exponencialmente el daño de los neumocitos tipo I, con la consiguiente rotura de la barrera alveolar y la infiltración de componentes proteicos y celulares del plasma. El alveolo dañado por la respuesta inmune comienza a llenarse de una mezcla de exudado del vaso, células muertas, partículas virales, células inflamatorias, fibrina, entre otros, aumentando el volumen del intersticio entre vaso y alveolo (Figura 2, derecha). Como consecuencia, se compromete la capacidad de intercambio gaseoso, generando en última instancia la disfunción respiratoria asociada que da nombre al cuadro clínico (“SARS”, síndrome respiratorio agudo grave) ^(30,31,34). Adicionalmente, la respuesta inmune asociada a la infección puede desencadenar una respuesta conocida como “tormenta de citoquinas”, que es una cascada de eventos inflamatorios que genera un cuadro de hiperinflamación sostenida el cual puede causar hipercoagulabilidad en la microvasculatura, conduciendo a lesión tisular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia multiorgánica ^(35,36).

Originalmente se consideró que la razón por la cual niños y jóvenes son menos susceptibles que los adultos mayores a

infectarse se debía a que la expresión del receptor ECA2 en el tejido pulmonar aumentaba con la edad, aumentando la densidad de dianas para el virus. Sin embargo, no hay diferencias significativas en los niveles de ECA2 entre edades y sexos ⁽¹²⁾ y la explicación más probable para esta aparente contradicción sugiere que la expresión reducida de ACE2 en la membrana de los neumocitos tipo II con el envejecimiento aumenta los niveles de angiotensina 2 en detrimento de la formación de angiotensina 1-7, desencadenando exageradamente vías proinflamatorias y predispone a los pacientes de edad avanzada a una mayor gravedad de la lesión pulmonar aguda y la mortalidad por COVID-19 ⁽³⁷⁾.

Las infecciones bacterianas secundarias son comunes en los pacientes con COVID-19, en particular en los que requieren el uso de ventiladores mecánicos o intubación ⁽¹⁾. Una de las posibles razones para ello es que la infección, y el daño asociado, determinan la alteración de la comunidad de microorganismo (microbioma) que residen en las vías áreas dejando lugar para la proliferación de patógenos oportunistas ⁽³⁸⁾. En cualquier caso, las neumonías con infecciones bacterianas son una importante causa de complicación en los pacientes con COVID-19, y determinan un aumento de la mortalidad ⁽³⁹⁾.

Figura 2: Representación de un alvéolo pulmonar en condición fisiológica y luego de la infección por SARS- CoV-2



La mitad izquierda de la figura representa la estructura y células de un alveolo en condición fisiológica; la mitad derecha representa los cambios inducidos por la infección viral. Ver texto para una descripción completa. Figura creada con Biorender.com

4.3. Efecto de la infección sobre el sistema cardiovascular

La letalidad de la infección por SARS-CoV-2 está fuertemente asociada a la edad de los pacientes y el tipo de tratamiento que reciban, y va de ser inferior al 1% para niños hasta ser superior al 10% en pacientes mayores de 70 años ^(39,40). Sin embargo, en cualquier rango etario, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares aumenta el riesgo de muerte entre 3 y 4 veces ^(10,41). De hecho, las principales complicaciones, y la principal causa de muerte, en pacientes con COVID-19 son eventos trombóticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada ^(19,42). Las bases fisiopatológicas de esto se deben a la existencia de circuitos de retroalimentación entre la enfermedad preexistente y el cuadro clínico producido por la infección. Por un lado, la COVID-19 cursa con importantes alteraciones hematológicas ^(35,36,43), algunas

típicamente asociadas a la respuesta antiviral, como ser la leucopenia (presente en el 80% de los pacientes internados), trombocitopenia (30%), y otras muy probablemente relacionadas a la respuesta inmune asociada como ser el incremento de citoquinas inflamatorias IL-6, IL-2, IL-7, interferón- γ , TNF- α y la presencia en sangre de niveles elevados de marcadores de riesgo trombóticos proteína C reactiva, dímero D, procalcitonina ^(36,44,45). Por otro lado, la infección sistémica lleva a que la expresión o presencia de ECA2 en la membrana celular se reduzca significativamente ⁽⁷⁾, generando una desregulación del sistema SRA porque la angiotensina 2 no es degradada, provocando un cuadro hipertensivo crónico el cuál, sumado al estado protrombótico, aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo ⁽¹⁹⁾. Una de las principales razones para las cuales los pacientes con ECV tienen mayor riesgo de contraer COVID-19, y

también un peor desenlace es que muchas enfermedades como la hipertensión, diabetes, enfermedades coronarias, entre otras, determinan una desregulación crónica del SRA^(10,41).

Más allá de dudas iniciales sobre el posible efecto del virus sobre el miocardio⁽¹⁹⁾, resultados recientes en base a secuenciación de tejido de autopsias muestran que la infección directa no es una causa probable de la falla cardiaca comúnmente descrita en pacientes terminales⁽³²⁾. En general, se considera que estos efectos sobre el sistema cardiovascular y el corazón son secundarios al cuadro de inflamación sistémica que produce el virus, es decir, son el desenlace de la endotelitis y de la formación de microtrombos. El endotelio es un actor central de la fisiología cardiovascular y numerosa evidencia apunta a que juega un rol preponderante en la patogenia del COVID-19⁽⁴⁶⁾.

4.4. Efecto de la infección sobre el sistema endocrino

La diabetes tipo 2 (T2DM) está estrechamente asociada al estilo de vida y dieta predominante en el mundo occidental, en particular con la pandemia de obesidad establecida hace ya algunas décadas^(6,47,48), de la cual Uruguay no escapa⁽⁴⁹⁾. Muy tempranamente se identificó que la T2DM tiene un muy importante impacto en el curso de la actual pandemia ya que se trata de una condición de altísima prevalencia en algunas regiones del mundo (>20% en Uruguay⁽⁵⁰⁾) la cual, a su vez, aumenta significativamente las chances de hospitalización y muerte^(6,10,23). Es importante recordar que las personas que

sufren T2D poseen mayor riesgo de infección en general debido a deficiencia en la respuesta inmune asociadas a la enfermedad metabólica crónica^(23,51). También se ha reportado que los pacientes diabéticos presentan una mayor expresión del receptor ECA2 en bronquios y alvéolos, lo que hace suponer que son más propensos al SARS-CoV-2⁽⁵²⁾.

Los vínculos patogénicos potenciales entre COVID-19 y la diabetes mellitus incluyen efectos sobre la homeostasis de la glucosa, inflamación, estado inmunológico alterado y activación del SRA⁽⁹⁾. Adicionalmente, la infección puede producir tanto cetoacidosis como un aumento en el nivel de glucosa en sangre debido a la desregulación inmune o los esteroides que reciben los pacientes hospitalizados⁽²³⁾ (por ej. glucocorticoides). En este contexto, el manejo de pacientes diabéticos durante el curso de la infección requiere atención especial ya que la medicación de rutina para el control de la condición diabética puede no ser compatible con el tratamiento necesario durante el curso de la enfermedad COVID-19^(9,51).

La epidemia de COVID-19 trajo aparejado un incremento muy marcado en los casos de diabetes tipo 1 de nueva aparición (T1DM)^(53,54). Originalmente se consideró que la infección directa de células β podría ser la responsable, si bien las autopsias parecen indicar que el páncreas no es un reservorio de relevancia del virus y que es poco probable que infecte células del órgano de manera directa⁽³²⁾. En consecuencia, se han propuestos diversos mecanismos para explicar la insulinitis autoinmune y la destrucción de las células β , los cuales aún

están en estudio. Se trata de un tema de suma importancia médica ya que la evidencia médica indica que los pacientes recuperados de COVID-19 son 40% más propensos a desarrollar T1DM a raíz de la infección ⁽⁵⁵⁾.

En cuanto a la función de otros órganos del sistema endocrino, hay reportes que indican que la infección por SARS-CoV-2 produce tanto hipotiroidismo como tirotoxicosis, así como deficiencias en la función de la glándula paratiroides y adrenales ^(56,57) si bien las autopsias sugieren fallas a raíz de eventos trombóticos ⁽⁴²⁾ y no infección directa de los tejidos glandulares ⁽³²⁾.

4.5. Efecto de la infección sobre el sistema digestivo

Aproximadamente el 20% de los pacientes que cursan la enfermedad presentan síntomas gastrointestinales como ser náuseas, vómitos y diarreas ⁽⁵⁸⁾, y este porcentaje sube al 50% en pacientes hospitalizados ⁽⁵⁹⁾. El material genético del virus es detectable en heces de pacientes infectados, incluso asintomáticos ⁽⁶⁰⁾ y hay evidencia concluyente de que los enterocitos son infectados directamente por SARS-CoV-2 ⁽⁶¹⁾, lo que condice con que la expresión de ECA2 en el epitelio intestinal es la más alta del cuerpo ⁽¹²⁾. La infección directa de los enterocitos es la responsable de que los pacientes más graves presenten síntomas similares a enfermedades inflamatorias intestinales como ser síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, entre otras ⁽⁵⁸⁾, incluyendo la presencia incrementada de biomarcadores de “rotura” de la permeabilidad intestinal ⁽⁶²⁾ como ser un aumento de las células TH17 productoras de IL-17 y una alta citotoxicidad de las células T CD8+ en la

sangre periférica, que se cree que tienen un papel importante en la tormenta de citoquinas. Por lo tanto, las características proinflamatorias que vemos en el pulmón parecen estar también presentes en el intestino de pacientes graves ⁽⁶⁰⁾. Sumado a esto, se han reportado cambios en la microbiota intestinal producto de la infección ⁽⁶³⁾. La infección por SARS-CoV-2 también parece afectar el páncreas exocrino, manifestándose como pancreatitis con alteración de los niveles amilasa y lipasa sanguíneos, si bien la relación etiológica entre la infección y la pancreatitis no es concluyente ⁽⁶⁴⁾.

4.6. Afectación del sistema nervioso central

Aproximadamente el 30% de los pacientes tiene algún síntoma neurológico, desde dolores de cabeza a complicaciones severas como infartos cerebrovasculares. En línea con lo mencionado anteriormente, la fisiopatología del COVID-19 en el sistema nervioso puede deberse a tres factores: 1) la situación de inflamación crónica, 2) eventos trombóticos inducidos por la coagulopatía subyacente, 3) la infección directa de células del sistema nervioso. Si bien la literatura aún no es concluyente, las razones más probables para los efectos neurológicos son 1 y 2, ya que no hay evidencia de que el SARS-CoV-2 atraviese la barrera hematoencefálica ni que tenga tropismo por células del sistema nervioso central ^(65,66). La pérdida del gusto y el olfato se han clasificado generalmente como síntomas neurológicos, sin embargo, la fisiología de estos sentidos involucra fundamentalmente a la cavidad estomatognática y se discuten en la próxima sección.

4.7. Efectos de la infección en la cavidad oral y consecuencias estomatológicas

Desde el comienzo de la pandemia sabemos que la saliva de las personas con COVID-19 puede contener altos niveles de SARS-CoV-2 y, de hecho, gran parte del esfuerzo en la prevención se ha puesto en interrumpir la dispersión del virus por aerosoles y microgotas exhalados por los pacientes portadores ⁽²⁹⁾. A raíz de ello, la práctica odontológica se ha visto severamente afectada ^(67,68). Se considera que en las personas con síntomas respiratorios el virus detectable en saliva proviene posiblemente del drenaje nasal o del esputo expulsado de los pulmones. Sin embargo, la detección de SARS-CoV-2 en saliva de pacientes asintomáticos sugiere que el virus puede residir y replicarse en tejidos extrapulmonares de las vías aéreas altas ⁽⁶⁹⁾. Huang y colaboradores demostraron que las glándulas salivares y los epitelios de la cavidad oral pueden ser infectados por SARS-CoV-2 y transmitir la infección a otros órganos ⁽²²⁾. Para ello, mediante técnicas de secuenciación, estudiaron la presencia de los receptores de membrana necesarios para la entrada del virus en todos los tipos celulares que hay en la cavidad oral, así como la presencia del virus en biopsias de tejidos, llegando a la conclusión de que la boca es un sitio de infección y un reservorio del virus. Las hipótesis probables que justifican la disgeusia y la ageusia en COVID-19 incluyen la posibilidad de daño causado por el SARS-CoV-2 las células epiteliales de las glándulas salivales que sean diana del virus debido a la expresión de ECA2 ⁽⁷⁰⁾.

La xerostomía es la manifestación clínica más común causada por la infección por SARS CoV-2, y está asociada a una

desregulación del equilibrio de electrolitos productos de la desregulación del sistema SRA ⁽⁷¹⁾, pero no la única. A lo largo de estos meses se ha reportado distintas lesiones en la cavidad bucal de pacientes infectados, como ser: úlceras, erosiones, ampollas, vesículas, pústulas, máculas, pápulas, placas, pigmentación, costras, necrosis, petequias, eritema y sangrado espontáneo. La xerostomía y la falta de higiene bucal parecen ser los factores más importantes para predisponer al paciente a la aparición de lesiones, sobre todo en portadores de prótesis, y a la incidencia de caries y paradenciopatías. Sumado a ello, las infecciones oportunistas, el estrés, los traumatismos (secundarios a la intubación), el compromiso vascular y la respuesta hiperinflamatoria secundaria al COVID-19 generan condiciones favorables para el desarrollo de lesiones orales ⁽⁷²⁻⁷⁶⁾.

La infección por SARS-CoV-2 también tiene consecuencias en la microbiota oral ^(77,78), tanto directas como indirectas. La hiposalivación representa un riesgo potencial de infección secundaria debido a que disminuye la cantidad y concentración de componentes esenciales en la respuesta contra patógenos como ser lisozima, mucinas, lactoferrina, peroxidasa, α defensinas, β -defensinas y cistatinas, entre otras.

5. COVID “post-crónico”

Al momento de escribir este artículo, más de 200 mil personas se habrán recuperado de COVID-19 en Uruguay. En base a la tendencia que se está observando mundialmente, es de esperar que más del 50% continúe con síntomas o complicaciones semanas o meses después del alta médica. A este cuadro se le

ha dado en llamar “COVID de largo alcance” o “COVID post-agudo”. Desde el punto de vista de la atención médica y odontológica, constituyen un inmenso reto ya que se desconoce cuál será la respuesta de estos pacientes a patologías que enfrentarán en el lapso de sus vidas, desde tratamientos odontológicos a trasplantes de órganos^(55,79). Si nos guiamos por los efectos del SARS-CoV-1, los resultados no son alentadores: un estudio de seguimiento durante 12 años con 25 pacientes sobrevivientes mostró un incremento muy marcado en el desarrollo de hiperlipidemias, enfermedades cardiovasculares y desórdenes metabólicos⁽⁸⁰⁾, sin una base fisiopatológica clara. Es interesante destacar que la disbiosis de la microbiota intestinal y oral persiste aún varios meses después de la resolución de la enfermedad, lo que podría contribuir a la persistencia de los síntomas^(77,78,81-83) lo que, sea causa o consecuencia de la infección original por SARS CoV-2, sugiere que hay margen para intervenciones terapéuticas no invasivas, incluyendo tratamientos con probióticos, dietarios, antibióticos o antivirales^(7,84).

6. Epidemiología de la pandemia de SARS-CoV-2

Durante los primeros 2 años de la pandemia se reportaron más de 200 millones de casos de COVID-19 en el mundo, y se estima que más de 6 millones de personas han muerto como causa de la infección, lo que posiciona al COVID-19 como la cuarta causa de muerte a nivel mundial (4.4%) en 2020⁽⁸⁵⁾. Los números de infectados y fallecidos supera en varios órdenes de magnitud a los ocurridos raíz de los brotes epidémicos de SARS-CoV-1 (2002-2003) que causó la

muerte de 813 de las 8809 personas diagnosticadas⁽⁸⁶⁾ y del MERS-CoV (2012-2013) que causó 858 muertes⁽⁸⁷⁾. El número de fallecidos por estos brotes epidémicos sorprende por su bajo número, más considerando que el SARS-CoV-2 posee una tasa de letalidad relativamente baja en comparación: ~10% para SARS-CoV-1, >30% por MERS-CoV y 1-2% para SARS-CoV-2⁽⁸⁸⁾. Hay razones biológicas, epidemiológicas y sociales que explican -al menos en parte- porque la epidemia de COVID-19 cobró tal magnitud y sigue desarrollándose.

En primer lugar, hay aspectos de la biología del virus que lo hacen único. La evidencia obtenida con cultivos celulares, modelos animales y autopsias sugiere que el SARS-CoV-2 es más efectivo en el proceso de infección⁽⁸⁹⁾ fundamentalmente por presentar diferencias menores pero importantes en la proteína S en comparación con su homóloga en SARS-CoV 1 y MERS-CoV⁽¹⁷⁾. El segundo aspecto es epidemiológico; las infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV resultaron casi exclusivamente en infecciones *sintomáticas* de las vías respiratorias bajas, donde los pacientes desarrollaron rápidamente un cuadro clínico, con un bajo periodo de incubación (2-7 días)⁽³⁴⁾, lo que permitió la rápida identificación y aislamiento de los infectados. La opinión más aceptada en la actualidad es que la pandemia de COVID 19 escaló debido a que un porcentaje relativamente alto de las personas infectadas son asintomáticas, pero aun así pueden transmitir el virus⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Esta propuesta se apoya fuertemente en la movilidad que han tenido las diferentes estirpes del virus desde su origen en China a

todo el mundo, demostrando no solo la importancia de los portadores asintomáticos sino también de la enorme dispersión de las enfermedades contagiosas en el mundo moderno altamente interconectado. Tal es así que incluso en un país pequeño y con escasa conectividad internacional como Uruguay, los estudios genómicos muestran que el SARS-CoV-2 ingreso al país a mediados de febrero de 2020 y que durante el curso de 2020 y 2021 siguieron ingresando estirpes virales desde diferentes regiones del mundo ⁽⁹³⁻⁹⁶⁾.

Por último, si bien sabemos que los tres brotes fueron de origen zoonótico, en el caso del SARS-CoV-1 y MERS-CoV su origen fue rápidamente identificado, permitiendo un mejor manejo del reservorio animal. Más allá de la existencia de una duda razonable sobre su origen, la evidencia científica indica que el SARS-CoV-2 es un virus que pasó de murciélagos a humanos a través de un intermediario mamífero aún desconocido ⁽¹⁶⁾. Otra característica única del SARS-CoV-2 es que su primer brote ocurrió en una ciudad densamente poblada e interconectada (Wuhan, China) lo que resultó en que, más allá de los esfuerzos por controlar la epidemia, la misma se extendió rápidamente a todo el mundo ⁽¹⁾.

Sin embargo, esta epidemia devastadora era previsible, o al menos probable. En un artículo publicado en 2007 Cheng y colaboradores revisan la evidencia científica sobre el riesgo emergente de nuevas crisis de salud pública originadas por coronavirus y concluyen: *“Es sabido que los coronavirus experimentan recombinación genética, lo que puede dar lugar a nuevos genotipos y brotes. La presencia de un gran reservorio de virus similares al SARS-CoV en los murciélagos (...)*

es una bomba de tiempo” ⁽⁹⁷⁾. Hace décadas que se advierte que nuestro modelo de producción de alimentos y estilos de vida nos expone a enfermedades zoonóticas emergentes, muchas de las cuales han desencadenado pandemias o emergencias, como ser la emergencia sanitaria del 2003 originada por el virus de la influenza aviar H5N1, la pandemia declarada a raíz del virus de la influenza porcina H1N1 en 2009 o la emergencia sanitaria mundial desencadenada por el brote de ébola en 2014. La próxima pandemia está “a la vuelta de la esquina” y es muy probable que sea una vez más producto de una enfermedad viral de origen zoonótico que se transmita al humano como consecuencia de la manipulación de animales para consumo. Al momento de escribir este trabajo- una nueva cepa de influenza aviar (H5N8) ya se ha distribuido por casi 50 países, causando incluso infecciones en humanos ⁽⁹⁸⁾.

7. Conclusiones

La pandemia de SARS-CoV-2 nos enfrentó a retos de salud pública nunca antes vistos.

Sin embargo, más allá de la abrumadora cantidad de fallecidos, la respuesta de los sistemas de salud y científicos de ciertos países fue determinante para reducir los daños potenciales. En el proceso (re)descubrimos el valor de la ciencia experimental, de la biomedicina, de la interdisciplinariedad, y de la toma de decisiones basada en evidencias ⁽⁹⁹⁾. Adicionalmente, enfocar el trabajo de tantos científicos y profesionales de la salud en una sola patología durante tanto tiempo llevó a conocer aspectos de la fisiología humana

que no estaban completamente caracterizados y, aún más importante, a resaltar incógnitas sobre las bases fisiopatológicas de enfermedades crónicas o infecciosas con las que lidiamos hace décadas ^(2,55,79,100).

Referencias

1. 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 Feb 20;382(8):727–33.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32.
3. Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, Dadkhahfar S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract*. 2020 Sep;216(9):153097.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
5. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
6. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):135–49.
7. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4825–44.
8. Ryan PM, Caplice N. COVID-19 and relative angiotensin-converting enzyme 2 deficiency: role in disease severity and therapeutic response. *Open Heart*. 2020 Jun;7(1)
9. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11–30.
10. Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 Mar 1;107(5):373–80.
11. Logette E, Lorin C, Favreau CPH, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. Elevated blood glucose levels as a primary risk factor for the severity of COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.04.29.21256294.
12. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45.
13. GACH - Presidencia de la República; 2020, disponible en <https://www.presidencia.gub.uy/gach/>
14. GUIAD-COVID-19; 2020, disponible en <https://GUIAD-COVID.github.io/>
15. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. *Fenner Whites Med Virol*. 2017;437–46.
16. Morens DM, Breman JG, Calisher CH, Doherty PC, Hahn BH, Keusch GT, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul 22;103(3):955–9.
17. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910–34.

18. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec 1;41(12):1100–15.
19. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):543–58.
20. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell.* 2020 Jun 8;53(5):514-529.e3.
21. Xu J, Chu M, Zhong F, Tan X, Tang G, Mai J, et al. Digestive symptoms of COVID-19 and expression of ACE2 in digestive tract organs. *Cell Death Discov.* 2020 Aug 11;6(1):1–8.
22. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med.* 2021 Mar 25.
23. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol.* 2020 Dec 1;12(12):958–62.
24. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet Lond Engl.* 2020 Aug 29;396(10251):597–8.
25. Cano F, Gajardo M, Freundlich M, Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Jun;91(3):330–8.
26. Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20:27–32.
27. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease - 10th Edition [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease/kumar/978-0-323-53113-9>
28. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis.* 2021;7(2):100–10.
29. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1603–5.
30. Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Jun 3;319(1):L115–20.
31. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly EC, Zarbock A, et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021 Jan;21(1):49–64.
32. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021 Apr 29.
33. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S da SG, Fintelman Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 2021 Mar 1;7(1):1–12.
34. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2431–41.

35. Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2021 Jan;30(1):101–7.
36. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
37. Tavares C de AM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, Girardi ACC, et al. Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Oct 13;115(4):701–7.
38. Tsitsiklis A, Zha B, Byrne A, DeVoe C, Levan S, Rackaityte E, et al. Impaired immune signaling and changes in the lung microbiome precede secondary bacterial pneumonia in COVID-19. *Res Sq.* 2021 Apr 23;rs.3.rs-380803.
39. Estimation of total mortality due to COVID-19. 2021. Available from: <http://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>
40. Reporte 10: Casos graves, críticos y muertes entre infectados por SARS-CoV-2 por franja etaria, GUIAD-COVID-19. 2021. Available from: <https://GUIADCOVID.github.io/publication/nota10/>
41. Adu-Amankwaah J, Mprah R, Adekunle AO, Noah MLN, Adzika GK, Machuki JO, et al. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Ann Med.* 2021 Jan 1;53(1):227–36.
42. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2021 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240772/>
43. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020;105(5):540–6.
44. Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *CMAJ.* 2020 Oct 5;192(40):E1156–61.
45. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021 Mar 1;10(3):310–9.
46. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021 Apr 30;128(9):1323–6.
47. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):288–98.
48. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jul 1;95(7):1445–53.
49. Pisabarro R, Gutierrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). *Rev Med Urug.* 2009 Mar;25:14–26.

50. Ibarra A. Prevalencia y características clínicas de pacientes diabéticos ingresados en un hospital general. *Arch Med Interna*. 2015 Jul;37:57–60.
51. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):546–50.
52. Wijnant SRA, Jacobs M, Eeckhoutte HPV, Lapauw B, Joos GF, Bracke KR, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Lung Tissue of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2020 Dec 1;69(12):2691–9.
53. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):789–90.
54. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870–4.
55. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Apr 22;1–8.
56. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Nov 25;1–13.
57. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology [Internet]*. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 30];162(bqab004). Available from: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab004>
58. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug 21;26(31):4579–88.
59. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Jul;19(7):1355- 1365.e4.
60. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;18(4):269–83.
61. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1831-1833.e3.
62. Giron LB, Dweep H, Yin X, Wang H, Damra M, Goldman AR, et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol [Internet]*. 2021 [cited 2021 Jul 25];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.686240/full>
63. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID 19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698–706.

64. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality | Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00389-y>
65. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 — the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2021 Feb;17(2):65–6.
66. Khan AR, Farooqui MO, Jatoi NN, Jawaaid S, Mahdi D, Khosa F. Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *The Neurologist*. 2020 Dec 30;26(1):15–9.
67. Innes N, Johnson IG, Al-Yaseen W, Harris R, Jones R, Kc S, et al. A Systematic Review of Droplet and Aerosol Generation in Dentistry. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.08.28.20183475.
68. Meleti M, Cassi D, Bueno L, Bologna-Molina R. COVID-19 diffusion and its impact on dental practice in distant countries with similar ethnic background. *Oral Dis*. 2021 Apr;27 Suppl 3:720–2.
69. Teo AKJ, Choudhury Y, Tan IB, Cher CY, Chew SH, Wan ZY, et al. Saliva is more sensitive than nasopharyngeal or nasal swabs for diagnosis of asymptomatic and mild COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2021 Feb 4;11(1):3134.
70. Frontiers | Potential Mechanisms for COVID-19 Induced Anosmia and Dysgeusia | Physiology [Internet]. [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.01039/full>
71. Sunavala-Dossabhoy G. Renin-angiotensin II-aldosterone axis in SARS-CoV-2- associated xerostomia. *Oral Dis*. 2020 Aug 7.
72. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483–91.
73. Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis*. 2021 Apr;27 Suppl 3:771–2.
74. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol* [Internet]. [cited 2021 May 30]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2226>
75. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021 Apr;27 Suppl 3:710–2.
76. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):184–5.
77. Iebba V, Zanotta N, Campisciano G, Zerbato V, Di Bella S, Cason C, et al. Profiling of oral microbiota and cytokines in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020 Jan 1;2020.12.13.422589.
78. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020 Jul;1(3):e105.
79. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–15.

80. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017 Aug 22;7(1):9110.
81. Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G, Cai X, Shuai M, et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.04.22.20076091.
82. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut* [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/early/2021/04/07/gutjnl-2021-324090>
83. Ward DV, Bhattarai S, Rojas-Correa M, Purkayastha A, Holler D, Da Qu M, et al. The intestinal and oral microbiomes are robust predictors of covid-19 severity the main predictor of covid-19-related fatality. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.05.20249061.
84. Mukhtar K, Qassim S, Al Qahtani SA, Danjuma MI-M, Mohamedali M, Farhan HA, et al. A randomized trial on the regular use of potent mouthwash in COVID-19 treatment. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2020.11.27.20234997.
85. COVID-19 has caused 6.9 million deaths globally, more than double what official reports show. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. Available from: <http://www.healthdata.org/news-release/covid-19-has-caused-69-million-deaths-globally-more-double-what-official-reports-show>
86. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) - OMS. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome>
87. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - OMS. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>
88. Wilder-Smith A. COVID-19 in comparison with other emerging viral diseases: risk of geographic spread via travel. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021 Jan 31;7(1):3.
89. Liu J, Li Y, Liu Q, Yao Q, Wang X, Zhang H, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov*. 2021 Mar 23;7(1):1–4.
90. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, et al. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021 Mar 23;16(3):e0249090.
91. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 1;173(5):362–7.
92. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 7;4(1):e2035057.
93. Mir D, Rego N, Resende PC, Tort F, Fernández-Calero T, Noya V, et al. Recurrent Dissemination of SARS-CoV-2 Through the Uruguayan–Brazilian Border. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 4];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.653986/full>
94. Elizondo V, Harkins GW, Mabvakure B, Smidt S, Zappile P, Marier C, et al. SARS-CoV 2 genomic characterization and clinical manifestation of the COVID-19 outbreak in Uruguay. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):51–65.

95. Salazar C, Díaz-Viraqué F, Pereira-Gómez M, Ferrés I, Moreno P, Moratorio G, et al. Multiple introductions, regional spread and local differentiation during the first week of COVID-19 epidemic in Montevideo, Uruguay. *bioRxiv*. 2020 May 10;2020.05.09.086223.
96. Salazar C, Costabile A, Ferrés I, Perbolianachis P, Pereira-Gómez M, Simón D, et al. Case Report: Early Transcontinental Import of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 (B.1.1.7) From Europe to Uruguay. *Front Virol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 4];1. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fviro.2021.685618/full>
97. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):660–94.
98. Shi W, Gao GF. Emerging H5N8 avian influenza viruses. *Science*. 2021 May 21;372(6544):784–6.
99. Pittaluga L, Deana A. Evidence-Based Policies in Uruguay Are Successful for Tackling COVID-19. *Open J Polit Sci*. 2020 Dec 2;11(1):21–33.
100. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021 Jan 12;28(1):9.

Declaración de Conflictos de interés:

Los autores no presentan conflicto de interés en la publicación del artículo.

Nota contribución de autoría:

1. Concepción y diseño del estudio
2. Adquisición de datos
3. Análisis de datos
4. Discusión de los resultados
5. Redacción del manuscrito
6. Aprobación de la versión final del manuscrito.

BM ha contribuido en 1, 2, 3, 4, 5, 6.

AS ha contribuido en 5 y 6

BGF ha contribuido en 5 y 6

VPP ha contribuido en 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Nota de aceptación:

Este artículo fue aprobado por el comité editorial de la revista.