

Manifestaciones orales producidas por el consumo de fármacos administrados dentro del tratamiento paliativo del Covid-19: revisión bibliográfica

Oral manifestations produced by the consumption of drugs administered as part of the palliative treatment of Covid-19: bibliographic review

Játiva Bravo Oscar Efrén ^{*1}, Carrión Arias Raúl Alejandro ²,
Castro Vásquez Jefferson Aníbal ³, Sánchez Zamora Vilmo René ⁴

¹ Universidad Católica de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

* oejativab92@est.ucacue.edu.ec

Resumen

Introducción: El Coronavirus (Covid-19) es un agente infeccioso microscópico acelular; considerado como un virus respiratorio que comienza su infección a partir de la garganta, al entrar en nuestro organismo; mediante los ojos, boca o nariz se logra sujetar a las células de la mucosa particularmente de la nariz y la garganta; este virus tiene la capacidad de replicarse, porque una vez realizadas las copias salen de la célula donde tuvieron origen, la destruyen y empiezan a infectar a otras células. **Objetivo:** Identificar las manifestaciones orales producidas por el consumo de fármacos administrados dentro del tratamiento paliativo del COVID-19. **Materiales y Métodos:** El presente estudio es de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo. **Conclusión:** La investigación realizada determina que el consumo de fármacos implementados para el tratamiento paliativo del COVID-19 como la Hidroxicloroquina, Cloroquina, producen manifestaciones en la cavidad oral tales como la abrasión dental, pigmentación, xerostomía y liquen plano, en la actualidad existen vacunas neutralizadoras contra el virus.

Palabras Clave: Covid-19, manifestaciones orales, hidroxicloroquina, cloroquina, enfermedades sistémicas.

Abstract

Introducción: Coronavirus (Covid-19) is a microscopic acellular infectious agent; considered as a respiratory virus that begins its infection from the throat when it enters our body; by means of the eyes, mouth or nose it is possible to hold the mucosa cells particularly from the nose and throat; This virus has the ability to replicate, because once the copies are made they leave the cell where they originated, destroy it and begin to infect other cells. **Objective:** To identify the oral manifestations produced by the consumption of drugs administered within the palliative treatment of COVID-19. **Materials and Methods:** This study is descriptive, cross-sectional, retrospective. **Conclusion:** The research carried out determines that the consumption of drugs implemented for the palliative treatment of COVID-19, such as Hydroxychloroquine, Chloroquine and Remdesivir, produce manifestations in the oral cavity such as dental abrasion, pigmentation, xerostomia and lichen planus, currently there are neutralizing vaccines against the virus.

Key words: Covid-19, oral manifestations, hydroxychloroquine, chloroquine, systemic diseases.

Introducción

El Coronavirus (Covid-19) es un agente infeccioso microscópico acelular; considerado como un virus respiratorio que comienza su infección a partir de la garganta, al entrar en nuestro organismo; mediante los ojos, boca o nariz se logra sujetar a las células de la mucosa particularmente de la nariz y la garganta; este virus tiene la capacidad de replicarse, porque una vez realizadas las copias salen de la célula donde tuvieron origen, la destruyen y empiezan a infectar a otras células (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a esta enfermedad como una pandemia a nivel global debido a que ha logrado afectar a toda la población mundial presentado una tasa de contagio alta en pacientes con enfermedades sistémicas (1).

La aparición repentina e inesperada de este virus infeccioso en Wuhan, China, durante el mes de diciembre ha llevado a la población mundial a un escenario de una pandemia letal, con un total hasta la actualidad de 3,845,607 casos registrados y documentados, reportados en el portal de estadísticas Worldometer (Google) (2).

Este virus, tiene una tasa de mortalidad 10 veces superior a la de la gripe normal, lleva registrados 269,564 muertos a nivel global hasta la actualidad; en Ecuador se han registrado un total de 30,298 casos confirmados y un número de 1654 muertes hasta el día de hoy, que van en aumento de casos en cuanto a su rápida propagación (2-4).

Estudios realizados en China revelan que la mayoría de los pacientes (81%) presentan una enfermedad similar a la influenza (ILI) o neumonía leve, y el 19% de los casos experimentan neumonía grave o crítica (3).

El COVID-19 es una enfermedad que invade principalmente a los pulmones, afectando también órganos asociados del sistema respiratorio y demás sistemas del ser humano, causando graves daños; sin embargo, el tratamiento del virus puede ocasionar diferentes alteraciones en la mucosa bucal del individuo (4).

Las manifestaciones orales que se presentan con un alto grado de prevalencia durante el tratamiento de COVID-19 fueron predisuestas sobre todo por el uso de fármacos que producirán alteraciones bucales como: xerostomía, aftas, liquen plano, abrasión, pigmentación e hiperpigmentación; las mismas que tendrán un periodo de vida según el tiempo de uso de los medicamentos (5).

El presente trabajo tiene como objetivo determinar las manifestaciones orales producidas por el Coronavirus (COVID-19) y las posibles patologías bucales que puede producir el consumo de fármacos utilizados para el tratamiento paliativo del mismo, que aportará al conocimiento básico para los profesionales el área de Estomatología.

Materiales y Métodos

El presente estudio es de tipo descriptivo; las variables establecidas en el presente estudio fueron cualitativas recalando, manifestaciones orales, Covid-19, hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, enfermedades sistémicas.

Se realizó una búsqueda electrónica con restricciones en el tiempo, en mayo 2020 en las siguientes bases de datos: ElSevier, PubMed, Scopus, Scielo, Medigraphic, Web of Science, Dialnet. Los siguientes términos se utilizaron en las estrategias de búsqueda: manifestaciones orales en combinación con Covid-19 y la correlación de palabras como hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina y enfermedades sistémicas, y en otro idioma Oral manifestations, drugs, Covid-19, treatment.

Las referencias de los documentos encontrados se utilizaron para encontrar otros documentos relacionados; además, Google Scholar también fue revisado.

Una búsqueda manual de revistas relacionadas, incluyendo: Acta Odontológica Mexicana, Acta Odontológica Latinoamericana, Revista Science Life. En los criterios de elegibilidad incluyeron publicaciones de series clínicas de Covid-19 que informa su relación con sus tratamientos y las manifestaciones orales. Los estudios debían tener de 5 a 10 años de antigüedad, materiales y métodos y resultados.

Marco Teórico

El virus que causa el Covid-19 se conoce como SARS-CoV-2; el mismo parece haber surgido por primera vez en Wuhan, China, a fines de 2019; desde entonces, el brote se ha extendido por toda China a otros países del mundo; a finales de enero, la OMS declaró que el nuevo coronavirus era una emergencia de salud pública de interés internacional (1).

Sintomatología: Los síntomas más comúnmente reportados incluyen fiebre, tos seca y cansancio, y en casos leves, las personas pueden tener una secreción nasal o dolor de garganta. En los casos más graves, las personas con el virus pueden desarrollar dificultad para respirar y, en última instancia, pueden experimentar insuficiencia orgánica; algunos casos son fatales (1-3).

Mecanismo de acción: El coronavirus replica sus genomas de ARN usando enzimas llamadas ARN polimerasas dependientes de ARN, que son propensas a errores, pero el análisis genómico hasta ahora sugiere que covid-19 está mutando lentamente, reduciendo la posibilidad de que cambie para volverse más mortal. Actualmente no hay vacunas o tratamientos farmacológicos específicos para los coronavirus, pero se están realizando esfuerzos para desarrollar una vacuna y se están probando medicamentos contra el VIH y el Ébola en personas con covid-19 (3).

Medicación: En Marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dijo que habían comenzado un ensayo con los medicamentos más prometedores, incluidos los medicamentos antipalúdicos de uso prolongado cloroquina e hidroxiclороquina, un nuevo medicamento antiviral llamado remdesivir y

una combinación de dos medicamentos contra el VIH llamados lopinavir y ritonavir; los medicamentos contra el VIH también se probarán en combinación con un antiviral llamado interferón beta (4).

Manifestaciones orales del Covid-19 causada por fármacos antipalúdicos

Debido al crecimiento exponencial de personas infectadas y diagnosticadas por Covid-19 la OMS la declaró como pandemia mundial y de la misma manera se procedió a utilizar diversos fármacos como tratamiento, ya que en la actualidad existe una vacuna o fármaco oficial que sea aprobado o considerado como una cura ante dicho virus (5).

Los fármacos que se implementaron como tratamiento también llegaron a ocasionar manifestaciones orales, dichos fármacos utilizados son 8:

Hidroxicloroquina: La Hidroxicloroquina es un fármaco antipalúdico que es usado para la prevención y tratamiento de la malaria, infecciones parasitarias y también fue implementada como tratamiento contra el Covid-19 ya que se considera que un 60% de las personas tratadas con este fármaco presentan una mejoría, la dosis administrada es una tableta de 200mg de una a dos veces en el día (7-8). Según estudios alrededor de un 10% de los pacientes tratados con la Hidroxicloroquina manifiestan efectos secundarios intestinales, estomacales, diarrea, pérdida de peso (9).

Cloroquina: Es utilizado de manera amplia como un agente antipalúdico más inmunomodulador, este fue sintetizado en 1946 ya que incluía grupos Hidroxilo, siendo menos tóxico, gracias a ello se utilizó en la infección del SARS Coronavirus por sus propiedades antivirales (5). La cloroquina va a funcionar tanto en la etapa de inicio de los síntomas del Covid-19 y en la etapa posterior a ellos. Se ha comprobado que existen efectos secundarios los cuales incluyen dolor de cabeza, pérdida de apetito, mareos, sin embargo, también se presentó una manifestación a nivel oral (6-7).

Hiperpigmentación del paladar duro: De acuerdo a exámenes clínicos realizados durante el subtratamiento con cloroquina, se apreció una mancha negra de color azul indolora en el paladar duro, esto debido a la terapia continua con dicho medicamento (8).

Xerostomía: Otra de las manifestaciones orales es la xerostomía debido al implemento crónico de la cloroquina, y se encontró que la xerostomía es uno de los efectos secundarios entre un 80% - 100% debido al medicamento previamente indicado (9).

Corticosteroides: El uso de este subtratamiento nos ayudara a disminuir la inflamación del huésped, y evitar conducir a una respuesta de pulmón agudo conocido como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), mediante la aplicación de este fármaco, se ha demostrado que existe una buena mejoría en los pacientes con Covid-19 (10-11).

Liquen Plano: Es una lesión oral de origen inmunológico de tipo crónico presente en trastornos mucocutáneos y que varía su apariencia desde un queratósito, hasta eritematoso e incluso ulcerativo, mediante varios estudios realizados se presenció que debido a la aplicación de corticosteroides para el subtratamiento ante el Covid-19 una de sus manifestaciones fue el liquen plano (12).

Tratamiento paliativo del Covid-19

Cloroquina e Hidroxicloroquina en el tratamiento de Covid-19: La cloroquina es un fármaco anti-palúdico comprobado que tiene la capacidad de inhibir la replicación de varios microorganismos intracelulares que incluyen el ya mítico coronavirus in vitro; este medicamento puede tener un mecanismo de acción variado que puede diferir dependiendo del patógeno estudiado. Se ha podido deducir que el antiviral y las actividades antiinflamatorias de la cloroquina pueden tener un papel importante en el tratamiento de pacientes con COVID- 19 (13-14).

Estudio en pacientes mediante el uso de Cloroquina: Un estudio chino que involucró a más de 100 pacientes de COVID-19 con uso de cloroquina se observó una reducción de la duración de los síntomas, exacerbación de la neumonía incluyendo una mejora radiológica y promoción de seroconversión sin efectos secundarios graves (15).

En este estudio, la cloroquina se administró en dosis de 500 mg de cloroquina dos veces al día en neumonía por COVID-19 (16).

Estudio en pacientes mediante el uso de Hidroxicloroquina (HCQ): El segundo estudio realizado en Marsella, Francia en humanos con hidroxicloroquina (HCQ) , más azitromicina fue altamente significativa y eficaz en la limpieza del área nasofaríngeo en solo tres a seis días en sujetos COVID- 19 (17).

Diabetes y Covid-19

Tratamiento para pacientes con diabetes y covid-19

Prevalencia: Una de los primeros estudios en Wuhan, China; una ciudad muy afectada por la epidemia de 41 pacientes, 20% eran diabéticos y 15% hipertensos; en otro estudio en la misma ciudad había 140 pacientes infectados y hospitalizados, el 12% eran diabéticos (18).

Diabetes, Covid-19 y la gravedad de la enfermedad: Ser diabético no aumentaría la probabilidad de infectarse con COVID-19, sin embargo, una vez infectados, es probable que los pacientes diabéticos sean víctimas de una forma de enfermedad severa (19).

Linfopenia y Covid -19

Tratamiento para pacientes con linfopenia (infecciones) y covid-19: Los últimos estudios de COVID-19 durante el periodo de diciembre 2019 y marzo 2020 muestran que los pacientes graves con COVID-19 mostraron una reducción en el recuento de linfocitos en comparación con un paciente no grave (20).

Cáncer y Covid-19: Tratamiento para pacientes con Cáncer y Covid-19: La pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus, llamada COVID-19, está teniendo un grave impacto en muchas personas, incluidos pacientes con cáncer, sus familias y cuidadores (21).

Los pacientes con cáncer se encuentran entre los que corren un alto riesgo de contraer una enfermedad grave debido a una infección porque su sistema inmunológico a menudo se debilita por el cáncer y sus tratamientos (22).

COMPETENCIA POR LA FABRICACIÓN DE VACUNAS CONTRA EL COVID-19

Durante el largo periodo de pandemia, la competencia por llegar a una vacuna que pueda combatir el presente virus se incrementó en gran porcentaje ya que diferentes casas farmacéuticas comenzaron a realizar diferentes pruebas y métodos para la obtención de la misma, entre las principales casas comerciales tenemos: Sinovac Biotech- China, AstraZeneca- Universidad de Oxford/ Reino Unido, Moderna- Estados Unidos y finalmente Pfizer- Estados Unidos (23).

SINOVAC

Uno de los primeros países donde se aprobó la vacuna fue en Brasil, en el cual buscaban generar una reacción inmunitaria de alto nivel; por lo cual la compañía BioNTech generó más de 60 millones de dosis para Brasil continuando por países como Chile y restos de países Latinoamericanos; en cuanto a su efectividad no se realizaron más estudios precisos ya que solo constaban de pruebas piloto para verificar su funcionamiento en el organismo (23).

ASTRAZENECA

Esta vacuna nace gracias a la asociación entre Oxford y el Instituto de Sueros de la India; su origen tiene como factor principal un virus genético modificado que produce resfrió y gripe en primates, sin embargo, no causa infección alguna en el organismo del ser humano, una de las grandes ventajas de esta vacuna es su capacidad de generar anticuerpos rápidamente y en gran cantidad entre los cuales tenemos los neutralizadores y células T en una sola dosis (23).

En Estados Unidos se confirmó que la mezcla de AstraZeneca y Pfizer potencializan la inmunización del organismo ante el virus; uno de los principales problemas con esta vacuna es que tiene un efecto negativo en pacientes con problemas de coagulación y defectos cardíacos (23).

MODERNA

En el Instituto de Alergias e Infecciones de Estados Unidos se origina la vacuna moderna la cual mediante pruebas piloto logra resultar segura y con gran nivel de tolerancia por parte de los pacientes, generando una gran cantidad de anticuerpos neutralizadores (23).

Esta vacuna comenzó a utilizarse en pacientes estadounidenses durante un periodo corto ya que al llegar a la etapa 3 de la misma se comenzó los primeros estudios y reacciones en pacientes de Latinoamérica (23).

PFIZER

Una de las primeras vacunas aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos), cuyo sitio de origen fue en Estados Unidos; su principal característica era la preservación de la salud de pacientes con enfermedades crónicas ya que no producía algún efecto o síntoma negativo en estos pacientes; convirtiéndose en una de las vacunas de mayor elección por parte del público (23).

En la actualidad aún no se ha podido demostrar un alto nivel de eficacia de alguna de estas vacunas, ya que en algunas circunstancias se debe aplicar más de una dosis en cada paciente esto

debido a la mutación del virus y la reacción del organismo ante la vacuna, es importante recalcar que una vacuna viral tiene años de estudio para comprobar su eficacia (23).

Discusión

Huang y col. mencionan que el COVID-19, el sexo masculino comprendía el 60,3% de los pacientes y la edad media era de 53 años; aproximadamente una quinta parte de los pacientes informaron antecedentes de tabaquismo (2-4). La hipertensión fue la enfermedad subyacente más común (20,5%), seguida de la diabetes mellitus (14,4%). Además, el 76.3% de los pacientes tenían fiebre y el 70.5% de los pacientes presentaron tos. Además, se observó disnea y producción de esputo en aproximadamente un tercio de los pacientes. Además, el 8% y el 6% de los pacientes tenían náuseas/vómitos o diarrea, respectivamente (4).

En el estudio de Zunyou Wu y col. se observa que en la mayoría La mayoría de los pacientes con casos tenían entre 30 y 79 años (87%), el 1% tenían 9 años o menos, el 1% tenían entre 10 y 19 años y el 3% tenían 80 años o más, la mayoría de los casos se clasificaron como leves (81%; es decir, no neumonía y neumonía leve) (2).

Sin embargo, el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado < 300 , y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de 24 a 48 horas), y el 5% fueron críticos (es decir, insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción o falla de múltiples órganos) (2).

El hallazgo más común en las imágenes de tórax entre los pacientes con neumonía fue la opacidad del vidrio esmerilado con afectación bilateral. Los casos graves tienen más probabilidades de ser pacientes mayores con comorbilidades subyacentes en comparación con los casos leves.

De hecho, la edad y la gravedad de la enfermedad pueden estar correlacionadas con los resultados de COVID-19 (1).

Hasta el 22 de enero de 2020, los pacientes a demostrado una de beneficio en la cual la aptitud para el alta se basó en la disminución de la fiebre por al mínimo 10 días, con mejoría de la radiografía de tórax evidencia y aclaramiento viral en muestras respiratorias de tracto respiratorio superior (4). Actualmente no hay ningún medicamento aprobado para la enfermedad de Coronavirus-2019 (COVID-19), aunque algunos han sido probados, mostrando ciertos beneficios y efectos positivo, actuando como paliativos ya que solamente tratan la sintomatología. En vista de los estudios recientes y la discusión sobre la cloroquina y la hidroxiclolorquina, nuestro objetivo fue revisar la literatura existente y los sitios web relevantes con respecto al COVID-19 y a estos medicamentos, además de los efectos adversos relacionados con los medicamentos y las pautas relacionadas a estos temas (2-6).

Los estudios recientes han llamado la atención sobre su posible beneficio también en el tratamiento de pacientes infectados ya que cuando surgió el Coronavirus "Síndrome Respiratorio Agudo Seve-

ro" (SARS-CoV-2), se espera que el uso de fosfato de cloroquina aumente considerablemente, por lo tanto, es importante reconocer sus posibles efectos secundarios (8).

Conclusión

La investigación realizada determina que el consumo de fármacos implementados para el tratamiento paliativo del COVID-19 como la Hidroxicloroquina, Cloroquina y Remdesivir, producen manifestaciones en la cavidad oral tales como la abrasión dental, pigmentación, xerostomía y liquen plano. Se apreció que la Cloroquina e Hidroxicloroquina actúan sobre el organismo del individuo como el aumento de su pH endosómico lo que permite bloquear la infección viral.

La prevalencia del COVID-19 se aprecia más en pacientes que sufren de enfermedades sistémicas entre ellos los diabéticos, pacientes con linfopenia y cáncer.

El uso de estos fármacos también tiene contraindicaciones en ciertos pacientes que presenten, retinopatía, porfiria, epilepsia, maculopatía, sin embargo, la cloroquina no esa contraindicada en el embarazo.

Las vacunas comenzaron a producirse en el año 2020 sin embargo fue a principios del año 2021 cuando empezó su aplicación, generando una mejora en la inmunidad del organismo, sin embargo, ninguna casa comercial ha establecido una eficacia en su totalidad es por ello que se siguen aplicando varias dosis de las vacunas esto por la mutación del virus y la reacción del organismo.

Referencias bibliográficas

1. Awadshesh Kumar, et al. Cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19 con o sin diabetes: una búsqueda sistemática y una revisión narrativa con una referencia especial a la India y otros países en desarrollo. *Rev. El Seiver* [Internet] (14) 3, 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020 Feb 24. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Mar 4;(20). <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Alejandro Carlos de la Parte-Serna 1; Gonzalo Oliván-Gonzalvo. (2020). La atención bucodental en atención primaria del sistema aragonés de salud durante el brote de covid-19. *Rev. Europea De Odontostomatología, REDOE*, 17/04/2020. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=312>
6. Milagros de la Caridad C, Dr. Jorge Laurencio R, Dra. Maritza Peña S. Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. [Internet]. 2015 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192015001100013
7. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. [Internet]. 2015 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442252>
8. Géssica Vasconcelos G, Ana Luiza Lima Medeiros P. Extensive hard palate hyperpigmentation associated with chloroquine use. [Internet]. 2020 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: <https://bpspubs.nlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14313>
9. Sedigheh B, Marziye S. Orofacial manifestations of adverse drug reactions: a review study. [Internet]. 2018 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808263/>
10. James M. Sanders. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. [Internet]. 2020 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
11. Siccandar J. Corticosteroids in Oral and Maxillofacial Lesions – A Review. [Internet]. 2019 [citado 2020 Mayo 09]. Disponible en: <https://lupinepublishers.com/anesthesia-pain-medicine-journal/fulltext/corticosteroids-in-oral-and-maxillofacial-lesions-a-review.ID.000112.php>
12. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 4;105932. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
13. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (CoV) in vitro. *Cell Res* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422e020e0282e0>.
14. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Feb 17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
15. 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. *Cell Discov* 2020;6:16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.

16. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoanga VT, Meddeba 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* 17 March 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
18. Rimesh Pal Sanjay K. Bhadada. (2020). COVID-19 y diabetes mellitus: una interacción impía de dos pandemias. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Rev. Elsevier, Volume 14, Issue 4, July–August 2020, 513-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
19. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes, Metab Syndrome Clin Res Rev* 2020 Mar 10;14(3):211 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172175/>
20. Qianwen Zhao Yang et al. La linfopenia se asocia con infecciones graves por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una revisión sistémica. y un metaanálisis. *Rev. Elsevier* 4 de mayo de 2020. (20) 30-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.005>
21. Sameep S., Shetty Vishal Ra, Akshay Kudpaje, Surya Mithra, Yash Merchant, Nikita Shabadi. Una perspectiva oncológica sobre COVID 19: un misterioso virus críptico. *Oncología oral*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104694>
22. Maryam Baghizadeh Fini. (2020) Lo que los dentistas necesitan saber sobre COVID-19. *Oncología oral*, Rev. Elsevier, Volumen 105, junio de 2020 , 104741. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104741>
23. Torres AG. Vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿son una realidad para América Latina? *Biomédica*. 2020;40:424-6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572020000300424

Recibido: 06 junio 2022

Aceptado: 10 agosto 2022

