

Enfermedad periodontal como factor agravante de los pacientes con la COVID-19

Periodontal disease as an aggravating factor in patients with COVID-19

Yaday Guerra Duarte^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4474-3370>

Mirkey Estrada Castillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-7823-913X>

Clara Doncel Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1907-7895>

¹Hospital Militar Central “Dr. Luís Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yadydg@infomed.sld.cu

RESUMEN

A finales de diciembre del 2019, fue reportado en Wuhan, China, un nuevo virus causante de una neumonía atípica, denominado SARS-CoV-2, cuya enfermedad se nombró COVID-19. Posteriormente se demostró que los pacientes con comorbilidades asociadas (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, vasculares periféricas y diabetes mellitus) evolucionaban de forma tórpida e incluso a la muerte. Se ha demostrado que la periodontitis es un proceso infeccioso local con afectación sistémica y comparte mecanismos fisiopatológicos con dichas enfermedades. Su posible relación se establece mediante la presencia de microorganismos patógenos en las bolsas periodontales, que producen reacciones inmunoinflamatorias sistémicas, mediadas por numerosas citocinas. Las bacteriemias de bajo grado y endotoxemias transitorias, causadas por las bacterias periodontales, son el resultado de las neumonías aspirativas y las complicaciones de enfermedades preexistentes. Estudios recientes de numerosos autores alertan sobre dicho vínculo, motivo por el cual surge la necesidad de investigar sobre el tema y la publicación del artículo de opinión sobre la enfermedad periodontal como factor agravante de los pacientes con la COVID-19. Los autores consideran relevante relacionar la

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

infección por la microflora subgingival y sus efectos sobre diferentes órganos distantes, con los daños provocados por la COVID-19 en el mismo individuo.

Palabras clave: COVID-19; periodontitis; enfermedad periodontal; tormenta de citoquinas; citoquinas; bacterias periodontales.

ABSTRACT

At the end of December 2019, a new virus that causes atypical pneumonia called SARS-CoV-2 was reported in Wuhan, China, whose disease was named COVID-19. Later it was shown that patients with associated comorbidities (cardiovascular, cerebrovascular, peripheral vascular diseases and diabetes mellitus) evolved torpidly and even death. Periodontitis has been shown to be a local infectious process with systemic involvement and shares pathophysiological mechanisms with these pathologies. Its possible relationship is established by the presence of pathogenic microorganisms in the periodontal pockets, which produce systemic immunoinflammatory reactions mediated by numerous cytokines. Low-grade bacteremia and transient endotoxemia caused by periodontal bacteria are the result of aspiration pneumonia and complications from pre-existing diseases. Recent studies by numerous authors warn of this link, which is why the idea of research on the subject arose and the publication of this opinion article on periodontal disease as an aggravating factor in patients with COVID-19. Although the possible relationship between periodontitis and severe forms of COVID-19 has not been proven, there is sufficient evidence that allows it to be related to different conditions such as diabetes mellitus, high blood pressure, chronic kidney disease and cardiovascular disease. In turn, all of them are related to periodontitis, so it can be assumed that there is a relationship between periodontal disease and COVID-19.

Keywords: COVID-19; periodontitis; periodontal disease; cytokine storm; cytokines; periodontal bacteria.

Recibido: 15/03/2021

Aprobado: 12/08/2021

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre del 2019 fue reportado en Wuhan, China un nuevo virus causante de una neumonía atípica, denominado SARS-CoV-2, cuya enfermedad se nombró COVID-19, con alta contagiosidad y elevada transmisión por la vía respiratoria. Además, las mucosas conjuntival y bucal constituyen puertas de entrada.

El término enfermedad periodontal o periodontitis es usado para describir el proceso inflamatorio crónico que afecta la unidad gingival y que se extiende al ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular.⁽¹⁾ En la actualidad, la enfermedad periodontal constituye el primer problema de salud bucal en la edad adulta, como lo muestran *Páez González* y otros⁽²⁾ en su estudio, en el cual la alta prevalencia, variable gravedad y la mortalidad dentaria, han hecho que la enfermedad periodontal sea considerada por la Organización Panamericana de la Salud, como la segunda causa de jerarquización de los problemas de salud bucal, después de la caries dental y la primera en la edad adulta, cuando la incidencia de caries dental decrece.

Las causas más comunes son las de origen inmunoinflamatorio, con un componente infeccioso importante. Es considerada, como factor causal y de riesgo, una biopelícula multiespecies que complejiza el control y tratamiento de la enfermedad.⁽³⁾ Esta biopelícula está formada en lo fundamental por bacterias gram negativas, que de forma directa o a través de sus productos, generan una infección local que desencadena reacciones autodestructivas en los sitios infectados y reacciones inflamatorias a distancia.^(1,3)

En Cuba, más del 70 % de la población adulta ha padecido gingivitis, periodontitis, o ambas.⁽⁴⁾ Su prevalencia aumenta con la edad hasta alcanzar alrededor del 80 % a los 50 años.⁽¹⁾

Por diversos estudios se ha demostrado que la periodontitis constituye un factor de riesgo importante para las enfermedades de etiología aterosclerótica, como las cardiovasculares, cerebrovasculares,

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

vasculares periféricas, diabetes mellitus y determinados cuadros de neumonías graves, todas presentes en los casos graves de la COVID-19.^(5,6,7)

Las formas graves de la COVID-19, se han presentado en individuos mayores de 40 años, al igual que las periodontitis, pues los primeros signos de enfermedad periodontal suelen ser evidentes después del tercer decenio de la vida, cuando se observan destrucciones considerables de los tejidos periodontales.⁽¹⁾

Estudios recientes han establecido relación entre la infección por el SARS-CoV-2 y la enfermedad periodontal, al compartir factores de riesgos comunes para ambas entidades.⁽⁷⁾

La enfermedad periodontal, como afección inflamatoria crónica, induce la liberación de citoquinas inflamatorias, como la proteína C reactiva, la haptoglobina, el fibrinógeno, los tromboxanos, las interleuquinas IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandinas E2 y TNF, responsables de la tormenta de citoquinas presentes en los casos graves de la COVID-19.^(7,8)

La diseminación de bacterias periodontales en el tracto respiratorio inferior, puede crear condiciones para una infección pulmonar grave, causada por el SARS-CoV-2.⁽⁷⁾

Los autores del presente artículo consideran relevante relacionar la infección por la microflora subgingival y sus efectos sobre diferentes órganos distantes, con los daños provocados por la COVID-19 en el mismo individuo, al tener en cuenta que la enfermedad periodontal puede llegar a desarrollar una inflamación sistémica y ser un factor de riesgo coadyuvante para el desarrollo de las formas graves de la COVID-19. De esta forma se sugiere el análisis de ambas enfermedades y permite desarrollar futuros estudios que evidencien esta relación.

DESARROLLO

La infección provocada por el SARS-CoV-2, ocurre por la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), un receptor de la célula huésped, presente en las células pulmonares y múltiples tejidos extrapulmonares como las células epiteliales presentes en la mucosa bucal.^(9,10)

Es fundamental conocer el papel de los tejidos bucales como estructura inicial susceptible a la invasión viral por expresión de ECA2, receptor de anclaje del virus, y los fluidos bucales como vehículos de transmisión viral que, además, podrían ser potenciales herramientas de diagnóstico. La expresión de dicha enzima en la cavidad bucal, ha sido descrita en las células neuroepiteliales presentes en la lengua. Esta alteración provocada por el virus, explica la pérdida de la modulación de la percepción del gusto.^(9,10)

Las bolsas periodontales constituyen potenciales reservorios para facilitar la entrada, desarrollo o predisponer las formas graves de la COVID-19. Esta situación se ha vuelto un tema muy importante de investigación.^(6,10,11)

La enfermedad periodontal es una alteración local con afectación sistémica, mediado por un complejo fenómeno inmunoinflamatorio crónico, mientras que la COVID-19 es una enfermedad sistémica ocasionada por un estado de hiperinflamación y no solo un cuadro respiratorio agudo. Ambas afecciones comparten un entramado mecanismo de liberación de citoquinas inflamatorias.^(6,10,11)

Durante el mes de enero del 2021, en las unidades de atención al grave del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, ingresaron 78 pacientes con la COVID-19, el promedio de edad fue de 58,2 años, que se corresponde igualmente con la edad de los pacientes que presentan periodontitis. *Cuello Carballo* y otros,⁽¹²⁾ en un estudio reciente de atención a pacientes con la COVID-19, encontraron como el grupo etario más afectado, al de 40 a 59 años, mientras que para *Acosta G*⁽¹³⁾ y para *Pérez Abreu*,⁽¹⁴⁾ el promedio de edad de los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos resultó entre 50 y 55 años.

La respuesta inflamatoria es tan diversa como individuos en sí, pero está demostrado que aquellos con afecciones inflamatorias crónicas, están sometidos a un riesgo elevado de padecer enfermedades aterotrombóticas. Algunos pacientes responden a las bacterias periodontales o a sus productos con una respuesta inflamatoria excesiva, que ocasiona destrucción local de tejidos periodontales y liberación de citoquinas, importantes para la patogénesis de la aterosclerosis y enfermedades asociadas.⁽⁸⁾

En el transcurso de la respuesta inmune a la agresión periodontal, ocurren eventos que derivan en el aumento de la liberación local de mediadores de la inflamación (TNF a, IL-1b, PGE2, IL-6, etc.), que

al pasar al torrente sanguíneo, por la vasodilatación propia del evento inmunológico local, traen como consecuencia un aumento sérico de mediadores proinflamatorios, estos han sido relacionados con la formación de ateromas por la inducción de la producción de reactantes de fase aguda, los cuales aumentan la actividad inflamatoria en lesiones ateroscleróticas, por lo que se acelera el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y en la misma medida han sido relacionados con la resistencia a la insulina.⁽⁸⁾

Se ha señalado que infecciones crónicas por gram negativos cursan con bacteriemias de bajo grado transitorias y endotoxemia crónica, como la que se presenta en la enfermedad periodontal, resulta en una elevada producción de IL1 β , FNT α , IL6. Estas citocinas podrían inducir la resistencia a la insulina y agravar el control metabólico en pacientes diabéticos, debido a que el FNT α inhibe la fosforilación del receptor de la insulina, lo que resulta una resistencia a la misma.⁽⁸⁾

Uno de los principales mecanismos para el distrés respiratorio (complicación aguda y grave de la COVID-19) es la tormenta de citoquinas, la cual es una respuesta inflamatoria sistémica excesiva, no controlada, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) por células inmunoefectoras. Esta desencadena un ataque violento del sistema inmune al cuerpo, causará el síndrome de dificultad respiratoria agudo, falla orgánica múltiple y finalmente conducirá a la muerte en casos graves.⁽⁸⁾

También se han observado respuestas elevadas de la vía Th17 en pacientes con otros tipos de SARS-CoV y MERS-CoV. El tipo de respuesta inflamatoria Th17 está involucrado en la manifestación de la tormenta de citoquinas, los resultados adversos relacionados con el edema pulmonar y el daño tisular en las infecciones pulmonares, incluida la causada por el SARS-CoV-2.^(15,16)

Se ha demostrado un aumento de las células productoras de IL-17 en el tejido gingival de pacientes que padecen tanto gingivitis como periodontitis, en comparación con controles sanos, así como niveles elevados de IL-17 en el suero de pacientes que padecen enfermedad periodontal. Esto da crédito al hecho de que los niveles elevados de citocinas detectados en el tejido gingival inflamado localmente, reflejan los niveles de citocinas en la circulación sistémica. También hay evidencia en la literatura de

que el tratamiento periodontal no quirúrgico conduce a una caída en los niveles de IL-17, tanto local como en el suero (sistémico) de pacientes con enfermedad periodontal.^(15,16)

Esta vía común de respuesta inflamatoria, apunta hacia una posible asociación entre la periodontitis y los resultados adversos relacionados con la COVID-19. La comprensión de esta asociación subraya la importancia de mantener bajo control la enfermedad periodontal y el valor de mantener una higiene bucal meticulosa en la era de la COVID-19.^(15,16)

Se observa que en ambas entidades existe un componente inmunoinflamatorio importante, capaz de generar complicaciones graves y muertes en algunos casos.

Las infecciones remotas, como las periodontitis, causan la liberación de lipopolisacáridos que dañan el endotelio vascular y la estimulación procoagulante que lleva a la trombosis y la isquemia aguda.⁽¹⁷⁾

En el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I), la enfermedad periodontal fue un importante factor de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El estudio longitudinal más largo que relaciona el infarto y la enfermedad periodontal, fue el uno realizado en 1999. Mostró la asociación de la enfermedad periodontal con el infarto isquémico.⁽¹⁷⁾

La microbiota oral es muy diversa y no existe una igual en el cuerpo humano; se notifican más de 1200 tipos diferentes de microorganismos. En la enfermedad periodontal prevalecen mayormente bacterias anaerobias gram negativas a las que se les ha denominado “complejo rojo” por su patogenicidad y virulencia: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*.⁽¹⁸⁾

A su vez la bolsa periodontal actúa como reservorio bacteriano; puede provocar la diseminación de bacterias hacia las vías respiratorias inferiores y crear condiciones de infección pulmonar grave asociada a la COVID-19.

Una vez que los tejidos pulmonares están colonizados, las células que sobreviven pueden sufrir daños permanentes y ocasionar una senescencia celular acelerada.⁽⁵⁾

Las neumonías por aspiración constituyen 18 de cada 100 de todas las infecciones del organismo y dos terceras partes de ellas ocurren en ancianos e inmunodeprimidos, muy asociadas con los patógenos periodontales. Estudios analíticos han encontrado 4,5 veces más riesgo de padecer algún tipo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) si se presenta placa dentobacteriana (PDB)

periodonto-patógena. En estudios de correlación entre EPOC y grados de pérdida ósea, alcanzó tasas de 1,8 %.⁽⁵⁾

Los mecanismos propuestos son los siguientes: la aspiración de bacterias ocurre fundamentalmente del área orofaríngea, cuando bacterias gram negativas de las bolsas periodontales y otros patógenos respiratorios, penetran y se extienden por el tracto respiratorio bajo, hasta llegar al pulmón. La colonización bacteriana que ocurre directamente en la pared vascular por enzimas salivales hidrolíticas que favorecen la adhesión y colonización, al propiciar la formación de PDB y alterar las superficies mucosas. Además, las bacterias en el endotelio vascular, alteran la hemostasia endotelial, con inclinación a un estado protrombótico y proaterogénico.^(5,6)

Los informes disponibles demuestran un vínculo bidireccional entre las enfermedades periodontales y las enfermedades sistémicas y metabólicas, debido a lo cual ambas afecciones pueden agravarse entre sí.⁽¹⁹⁾

En resumen, los principales hechos que respaldan la conexión biológica entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas son:

- La implicación de la infección en la patogénesis de la enfermedad periodontal y múltiples enfermedades generales.
- La bacteriemia transitoria de bajo grado y endotoxemia que causan las infecciones periodontales.
- Las respuestas inmunes e inflamatorias sistémicas, desencadenadas a partir de las enfermedades periodontales.
- La expresión de factores de virulencia de patógenos periodontales en las vías respiratorias inferiores.
- La presencia de patógenos periodontales en tejidos extrabucales como por ejemplo las placas ateromatosas carotídeas.^(18,19,20)

Existen evidencias que vinculan a la COVID-19 con distintas afecciones como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y las cardiovasculares. A su vez todas ellas están relacionadas con la periodontitis. Será de gran utilidad, que en futuras investigaciones se demuestre la estrecha relación entre estas enfermedades, pero mientras se puede actuar sobre el tratamiento oportuno y prevención de ambas enfermedades, con ello se controlan factores que empeoran la salud periodontal y que también favorecen las formas graves de la COVID-19.

Al menos en la presente etapa epidémica que existe en Cuba, se debe orientar a la población que mantenga los hábitos higiénicos ya conocidos, que favorecen la salud bucal y periodontal; que cumpla con las normas y protocolos epidemiológicos establecidos, que evitan el contagio con el SARS-CoV-2 y el desarrollo de la COVID-19. Cuando el país alcance la nueva normalidad se pueden retomar las actividades de promoción de salud bucal, el tratamiento oportuno de las periodontitis, por parte de los servicios estomatológicos comunitarios, el control de las enfermedades crónicas y evaluar el estado periodontal de la población convaleciente de la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Díaz ME, Toledo Pimentel CB, Corrales Álvarez M, Veitía Cabarroca F. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica. En: Colectivo de Autores. Compendio de Periodoncia. 2da edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
2. Páez González Y, Tamayo Ortiz B, Batista Bonillo A, García Rodríguez YC, Guerrero Ricardo I. Factores de riesgo de periodontopatías en pacientes adultos. CCM. 2015 [acceso: 22/02/2021]; 19(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en:
https://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15643812015000200009&lng=es
3. González Díaz ME, Hernández Álvarez A, Fernández Arce L, Morales Aguiar DR. Estado periodontal de pacientes con factores de riesgo aterotrombóticos y algunas enfermedades consecuentes. Rev. Méd. Electrón. 2017 [acceso: 21/02/2021]; 39 (4): [aprox. 12 p.] Disponible en:
<https://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2327/3560>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

-
4. Laplace Pérez BN, Legrá Matos SM, Fernández Laplace J, Quiñones Márquez D, Piña Suárez L, Castellanos Alместoy L. Enfermedades bucales en el adulto mayor. CCM. 2013 [acceso: 20/02/2021]; 17 (4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400008&lng=es
 5. Cárdenas Perdomo DA, Macías NV, Solorzano Intriago JS. La enfermedad periodontal como riesgo de la enfermedad sistémica. SALUD Y VIDA. 2019 [acceso: 22/02/2021]; 3(6):495-529. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7097521>
 6. Huertos Ochoa CC, Raffo Peña MP, Sihuay Torres K. La enfermedad periodontal podría ser una comorbilidad para la COVID-19. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2021 [acceso: 27/02/2021]; 40 (1): e1177. Disponible en: <https://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/rt/prnterFriendly/1177/0>
 7. Aquino Martínez R, Hernández Viguera S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. J. Clin. Med. 2021 [acceso: 22/02/2021]; 10(2): 79. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/279>
 8. Escobar Arregocés FM. COVID-19 su patogenia y relación con enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular y la diabetes: ¿Podría la enfermedad periodontal aportar en esta relación? JPAP. 2020 [acceso: 27/02/2021]; 4(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: https://appo.com.pe/wp-content/uploads/2020/09/ARTICULO_7_2020.pdf
 9. Gutiérrez Flores R, Zambrano Rodríguez G. Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema. Odontol. Sanmarquina. 2020 [acceso: 22/02/2021]; 23(4):419-23. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/19104>
 10. Bertolini M, Pita A, Koo S, Cárdenas A, Meethil A. Periodontal disease in the COVID-19 era: potential reservoir and increased risk for SARS-CoV-2. PesquiBras. Odontopediatria. Clín. Integr. 2020 [acceso: 27/02/2021]; 20(supl 1): e0134. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.162>
 11. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? Med. Hypotheses. 2020 [acceso: 27/02/2021]; 143:109907. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
-

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

-
12. Cuello Carballo MB, Díaz Alfonso H, Cruz Quesada JE, Carbó Rodríguez HL, Dopico Ravelo D. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes confirmados con la COVID-19 en Pinar del Río. 2020 [acceso: 22/02/2021]; 24(5). Disponible en:
<http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4581>
13. Acosta Giancarlo, Escobar Gerson, Bernaola Gissela, Alfaro Johan, Taype Waldo, Marcos Carlos y otros. Description of patients with severe COVID-19 treated in a national referral hospital in Peru. Rev. Perú. Med. Exp. Salud publica. 2020 [acceso: 21/05/2021]; 37(2): 253-8. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5437>
14. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev. Haban. Cienc. Méd. 2020 [acceso: 28/02/2021]; 19(2): e3254. Disponible en:
<https://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
15. Vaibhav S, Shipra G. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. Elsevier. Medical Hypotheses. 2020 [acceso: 22/02/2021]; 144: 109908. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109908>
16. Cankat K, Kubra C, Figen D, Ceren G, Nihal B. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3 Experimental. Biology and Medicine. 2020 [acceso: 27/02/2021]; 245(16): 1425-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370220953771>
17. Campos Fabri GM. Potential link between COVID-19 and Periodonitis: Citokine Storm, Immunosuppression and Dysbiosis. OHDM. 2020. [acceso: 22/02/2021]; 19(7): 1-5. Disponible en:
<https://www.longdom.org/oral-health-dental-management/citation.html>
18. Campos Fabri GM. Potential link between COVID-19 and Periodonitis: Citokine Storm, Immunosuppression and Dysbiosis. OHDM. 2020 [acceso: 22/02/2021]; 19(7): 1-5. Disponible en:
<https://www.longdom.org/oral-health-dental-management/citation.html>
19. Pineda Bombino L, Toledo Pimentel B, Veitia Cabarrocas F. Enfermedad periodontal inflamatoria crónica y enfermedades cardiovasculares. Medicentro Electrónica. 2020 [acceso: 22/02/2021]; 24(2): [aprox. 22 p.]. Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2774>
-

20. Tamayo Ortiz B, Pérez Torres L, Cabalé Bolaños M. Relación entre las enfermedades periodontales y sistémicas. Correo Científico Médico. 2019 [acceso: 27/02/2021]; 23(2): 1-10. Disponible en: <https://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/download/3070/1382>

Conflictos de interés

Los autores plantean no tener conflictos de interés en relación con el artículo que se presenta.