



UNIVERSIDAD VIÑA DEL MAR

ESCUELA DE LA SALUD

ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES DEL COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA**

Norma Arancibia Figueroa

Pablo Cortés Morales

Ariel Poblete Arraño

**Tesis para optar al título profesional de Cirujano Dentista y al grado académico
de Licenciado en Odontología**

Profesor Guía: Andrés Gallardo Neira

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	6
II.	MARCO TEÓRICO	7
III.1	Descripción general del COVID-19	7
III.2	Receptores específicos de SARS-CoV-2 y el mecanismo de entrada a la célula huésped 8	
III.3	ACE2 localización en cavidad oral	9
III.4	COVID-19 y su relación con la cavidad oral.....	10
III.5	Modalidad de transmisión del virus en la cavidad oral.....	10
III.6	Rol de la saliva en la transmisión	11
III.7	Disfunción del gusto y olfato descritos en pacientes con COVID-19	12
III.8	Manifestaciones en la mucosa oral descritas en pacientes con COVID-19	13
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	14
V.	RELEVANCIA	15
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
VII.	OBJETIVOS.....	17
VIII.1	Objetivo general.....	17
VIII.2	Objetivos específicos	17
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
IX.1	Criterios de inclusión y exclusión	18
IX.2	Extracción de datos, análisis y evaluación de calidad	21
IX.	ANÁLISIS DE SESGO	22
X.	RESULTADOS	23
XI.	DISCUSIÓN.....	29
XII. 1	Disfunción quimio sensorial: Disgeusia	29

XII.2	Úlcera orales.....	30
XII.3	Petequia	32
XII.4	Disfagia.....	32
XII.5	Lesiones bullosas	32
XII.6	Mácula	33
XII.7	Macroglosia	33
XII.8	Boca Urente.....	33
XII.9	Mucositis.....	34
XII.10	Candidiasis.	34
XII.11	Eritema	34
XII.12	Liquen Plano.....	35
XII.13	Lengua Geográfica	35
XII.14	Hiperplasia Papilar.....	35
XII.15	GUN.....	35
XII.16	Xerostomía	36
XII.17	herpes simple	36
XIII.	LIMITACIONES	37
XIV.	SUGERENCIAS	37
XV.	CONCLUSIÓN	37
XVI.	REFERENCIAS	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de Lesiones.....	Error! Bookmark not defined.
Tabla 2. Estrategia de búsqueda	18
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
Tabla 4. Artículos seleccionados	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda sistemática selección de estudio.....	20
Figura 2. Distribución de los 12 estudios seleccionados según los países que reporta las manifestaciones orales por COVID-19.	25
Figura 3. Distribución de los 12 estudios seleccionados según el tipo de investigación.	26
Figura 4. Distribución de los participantes en la investigación, según el sexo de los pacientes.	27
Figura 5. Distribución de las distintas manifestaciones orales presentes en los 12 estudios seleccionados.	

I. INTRODUCCIÓN

El 8 de enero del 2020, China declaró oficialmente la existencia de una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2). Este nuevo patógeno es causante de la enfermedad epidémica mundial COVID-19, la cual tiene, en general, una presentación clínica bastante amplia, puesto que trae consigo signos y síntomas como el síndrome respiratorio agudo severo, acompañado en muchos casos de fiebre, tos, fatiga, dolores musculares, dolores corporales, dolor de cabeza, pérdida del olfato y gusto, principalmente, lo que ha derivado en aproximadamente 67.700.000 contagios y más de 1.800.000 muertes en el continente Americano al 30 de abril del 2021¹. Lo anterior ha hecho que se convierta en un desafío fundamental para el área de la salud. Anexo 1.

La cavidad oral es un hábitat perfecto para la invasión por SARS-CoV-2, debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), ubicados en el tracto respiratorio, la mucosa oral, la lengua y las glándulas salivales^{2,3}. Por lo tanto, es fundamental conocer las manifestaciones orales que se han asociado a la infección por COVID-19, dado que el odontólogo debe estar preparado e informado de todas las repercusiones a nivel oral que provoca el virus, para poder dar un diagnóstico correcto.

“Los hallazgos intraorales más reportados en pacientes con COVID-19, según Amorim Dos Santos et al. (2020), corresponden a xerostomía o sequedad bucal, candidiasis y lesiones herpéticas. Se ha sugerido que las úlceras orales recurrentes podrían ser un síntoma inaugural del COVID-19. Sin embargo, como estos hallazgos aún son recientes en la literatura, no está claro si se deben a la infección por coronavirus propiamente tal o si son manifestaciones secundarias a la condición sistémica del paciente”⁴.

Por último, de acuerdo con lo anterior, la revisión sistemática exploratoria busca responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe una relación entre las manifestaciones orales y los pacientes diagnosticados con COVID-19?

II. MARCO TEÓRICO

III.1 Descripción general del COVID-19

Gracias a los diferentes estudios de la secuencia completa del genoma, es bien sabido que el coronavirus es un virus de ARN monocatenario de una sola cadena, perteneciente a la familia betacoronavirus, de la subfamilia Coronaviridae y al orden Nidovirales, capaz de infectar y producir diferentes enfermedades de tipo respiratorias, gastrointestinales, entre otras, y puede afectar a humanos y diferentes mamíferos⁵. Inicialmente, la Organización Mundial de la Salud - OMS lo denominó nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) y, posteriormente, coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus⁶.

Estructuralmente, es un virus esférico cuyo diámetro va desde los 60 hasta 140 nanómetros (nm)⁶. Está compuesto por una estructura organizada por proyecciones de trímeros de glicoproteína viral Spike (S), en conjunto con otras proyecciones cortas formadas por dímeros de proteína Hemaglutinina-Esterasa (HE). La envoltura viral se encuentra reforzada por glicoproteína de membrana (M) que es la más abundante en el virus; otro componente es la proteína de envoltura (E) hidrofóbica y se halla en menor cantidad. Estas proteínas virales están embebidas en una membrana lipídica que es originada de la célula infectada. Por otro lado, internamente está constituido por la nucleoproteína M, la cual se une al ARN viral, protegiendo así al ARN de su degradación⁵. Anexo 2.

Los principales síntomas descritos de COVID-19 son fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, disnea, cansancio y tos seca, siendo el pulmón el órgano más afectado⁷. Anexo 3.

Además, se pueden experimentar molestias abdominales, dolores musculares, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta y diarrea; también se han observado manifestaciones dermatológicas en algunos pacientes afectados por COVID-19, como exantema eritematoso, urticaria y formación de vesículas, especialmente localizadas en el tronco, que parece ser la región anatómica más afectada⁸. De igual modo, se han informado lesiones orales, como ulceración inespecífica, gingivitis descamativa, petequias y candidiasis⁸. Se debe tener presente la variante asintomática en pacientes infectados, la cual no debe ser subestimada en lo absoluto^{9,10}.

A medida que surgen nuevos datos y evidencia clínica sobre esta enfermedad, la naturaleza vascular del COVID-19 se ha puesto de relieve. En salud, el endotelio vascular tiene un papel intrincado en la regulación inmune y la inflamación, y un equilibrio óptimo de las vías tromboticas y fibrinolíticas. En el estudio de Hamming et al. se demostró que las células endoteliales presentan una abundante cantidad de receptores ACE2, por lo que se convierten en un objetivo directo de la infección por SARS-CoV-2¹¹, con lo cual la evidencia sugiere que la lesión endotelial mediada por el SARS-CoV-2 conduce a una disfunción multisistémica, puesto que se presenta una activación del sistema inmunológico que genera una tormenta de citocinas, síndrome de activación de macrófagos y posterior agotamiento inmunológico¹². Por ello, en

casos graves de COVID-19 puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte.

III.2 Receptores específicos de SARS-CoV-2 y el mecanismo de entrada a la célula huésped

Se ha demostrado que el virus utiliza receptores como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), serina proteasas celular transmembrana 2 (TMPRSS 2) y enzimas celulares específicas como Furina, que promueven la entrada del virus en la célula huésped¹³.

En primer lugar, la enzima ACE 2 es una enzima contrarreguladora en el Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), la cual se considera como el receptor funcional de COVID-19, el cual tiene un papel crucial en la patogénesis del virus, pues proporciona la entrada a las células humanas¹⁴. Asimismo, “TMPRSS2 es una proteasa importante para la invasión del virus”¹⁴. Con respecto a la enzima Furina, se estima que tiene la capacidad de mejorar la fusión viral con las membranas de las células huésped¹⁵. Se ha informado en el estudio de Xu et al., que la interacción de estos receptores es esencial para el acondicionamiento del virus en las células, aumentando así la infectividad viral².

El mecanismo de entrada del virus en las células huésped está mediada por la proteína S del virus, el cual posee dos subunidades S1 y S2. “En la subunidad S1 se localiza el dominio de unión al receptor (RBD), el cual, permite el reconocimiento y la unión al receptor específico de la célula huésped, mientras que, la subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular”^{2,16}. Después de la unión de la proteína de S al receptor ACE2, esta es procesada proteolíticamente por TMPRSS2, facilitando así la adhesión con la membrana de la célula huésped¹⁶. El grado de afinidad que resulta de la unión entre el dominio RBD de la proteína S y el receptor ACE2 determina la eficiencia de ingreso del virus y su replicación en la célula hospedera¹⁷. Anexo 4.

Igualmente, las investigaciones muestran que ACE2 está presente en altas concentraciones en pulmones, células miocárdicas, riñón, piel sistema nervioso, músculo esquelético y en las células epiteliales de la lengua y las glándulas salivales, entre otros¹⁸. También se ha concluido que el daño que genera el virus en estos órganos se relaciona con la distribución de los receptores de ACE2. Por lo tanto, las células, además de actuar como células hospedadoras del virus, pueden causar reacciones inflamatorias en órganos y tejidos relacionados¹⁹. Además, se establecen múltiples manifestaciones, por ejemplo, a nivel cutáneo, tales como lesiones variceliformes, pseudoquillasinas, lesiones similares al eritema multiforme (EM), urticaria, lesiones tipo maculopapular, petequias y púrpura; esto debido a la interacción entre ACE 2 y el virus¹⁰.

III.3 ACE2 localización en cavidad oral

Para determinar la presencia de ACE2 a nivel de la cavidad oral, en el estudio de Hamming et al. hallaron por tinción de inmunohistoquímica ACE2 en la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado de la mucosa nasal, oral y de la nasofaringe². A fin de explorar y validar la expresión de ACE2 en la mucosa oral, Xu et al. determinaron la presencia de ACE2 en células de glándulas salivales, mucosa oral y en el dorso de la lengua, específicamente en células gustativas de las papilas fungiformes y encía². Esto ha sido rectificado en la investigación de Sakaguchi et al., pues mediante pruebas de inmunohistoquímica obtuvieron como resultado que ACE2 y TMPRSS2 se expresan y localizan consistentemente en las células gustativas de las papilas fungiformes humanas, mientras que la enzima Furina se localiza principalmente en la capa inferior del epitelio escamoso estratificado y en la saliva, pero no en el recubrimiento de la lengua. Esto demostró que las moléculas esenciales para la infección por SARS-CoV-2 eran abundantes en la cavidad oral¹³.

Asimismo, en el estudio realizado por Sawa et al., que evaluó a través de muestras de tejido lingual la distribución de las células que expresan ACE2 y TMPRSS2 en tejidos orales humanos. Se determinó que en ambos se detectaron en la mucosa normal del epitelio escamoso estratificado queratinizado de la lengua, epitelio escamoso estratificado no queratinizado del labio, mejilla, acinos mucosos y serosos de las glándulas labiales²⁰.

Además, ACE2 se expresa en conductos estriados, en el citoplasma y en la membrana celular principalmente en el estrato granuloso del epitelio, mientras que TMPRSS2 se expresa fuertemente acinos serosos, en la membrana celular, principalmente en el estrato granuloso y el estrato espinoso, pero no en el estrato basal de la mucosa oral. Esto significa que la expresión de ACE2 y TMPRSS2 en el epitelio oral parece ser general y que el virus puede adherirse al orificio de los conductos de las glándulas salivales a la mucosa oral y las glándulas salivales menores que están presentes debajo de toda la mucosa oral²¹.

En cuanto a esto Song et al., estos autores aseveraron que ACE2 y TMPRSS2 se expresa principalmente en las células epiteliales de las glándulas salivales menores, parótidas y submandibulares¹⁵. Estos hallazgos evidencian que las glándulas salivales humanas tienen el receptor de célula huésped para el virus e implica que podría ingresar a las glándulas salivales y que la infección afecte la función gustativa y la secreción de saliva. Sin embargo, el mecanismo subyacente sigue sin ser claro y debe explorarse más a fondo²¹.

De la misma manera, se han confirmado la expresión de ACE2 en fibroblastos del ligamento gingival y periodontal. En la investigación de Sakaguchi et al., el receptor ACE2, TMPRSS2 y Furina se expresan en el epitelio sulcular de la bolsa periodontal, logrando que el virus infecte estos epitelios y se vuelve un punto focal de infección que influye negativamente en los tejidos periodontales¹³.

III.4 COVID-19 y su relación con la cavidad oral

Con respecto a este punto, Herrera et al. aseguraron que la cavidad oral es una de las primeras interfaces entre el exterior y nuestro sistema, existe una alta posibilidad de que esta vía de colonización e infección viral sea crítica para la aparición de COVID-19²².

Al ser un virus neurotrópico y mucotrópico, la cavidad oral se convierte en un ambiente de excelencia para el ingreso del SARS-CoV-2 hacia el organismo. Debido a la afinidad de este patógeno con los receptores ACE2, logra afectar el funcionamiento y la integridad de la mucosa y las glándulas salivales²³.

En ese orden de ideas, se ha reportado que el microbioma oral está estrechamente asociado con coinfecciones por SARS-CoV-2 en los pulmones, dado que la presencia de microorganismos orales no solo puede cambiar la composición microbiana del sistema respiratorio, sino que también promueve una serie de respuestas de citocinas y afectar la homeostasis y el sistema inmune²⁴.

De acuerdo con lo anterior, se debe considerar que la cavidad oral no solo proporciona el sitio potencial de transmisión viral, sino que también se han reportados hallazgos orales y síntomas entre ellos disgeusia, siendo el primer síntoma oral asociado a COVID-19¹⁰.

III.5 Modalidad de transmisión del virus en la cavidad oral.

Si bien la cavidad oral representa un sitio robusto y subestimado para la infección de COVID-19, aún se sigue investigando su papel directo en la transmisión viral. Según Xiang et al., la detección del virus en saliva y disponibilidad de tejidos bucales enriquecidos con receptores ACE2 indica que la cavidad oral puede ser un reservorio importante del virus y desempeñar un papel fundamental en la patogénesis y la gravedad de las complicaciones de COVID-19²⁵.

Incluso se ha planteado que el epitelio de la bolsa periodontal podría actuar como reservorio favorable para el virus activo y latente. Esto permitiría replicarse en el periodonto, alcanzar la cavidad oral y la saliva o progresar, por medio del torrente sanguíneo de la red capilar periodontal para llegar a otros órganos, lo que implica que la condición periodontal contribuye a la recurrencia de las condiciones clínicas de COVID-19²⁶.

Por su parte, Song et al. descubrió que la expresión de Furina y ACE2 en las células epiteliales orales es significativa y que esto puede implicar la posibilidad de transmisión del virus a través de la mucosa oral, lo que proporcionaría una nueva perspectiva de la futura estrategia de prevención y atención clínica¹⁵.

III.6 Rol de la saliva en la transmisión

La saliva humana es un fluido corporal distintivo que es producido por las glándulas salivales. La saliva se compone principalmente de agua (94 % - 99 %), con moléculas orgánicas que representan casi el 0,5 % y las inorgánicas el 0,2 %. Además, desempeña un papel importante en la digestión de alimentos, la lubricación, la limpieza, la homeostasis y la preservación de la cavidad bucal²⁷.

El SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona por transmisión directa como tos, estornudo, inhalación de gotitas o transmisión indirecta por contacto con membranas mucosas del cuerpo ya sea oral, ocular o nasal⁹. En ese sentido, las gotitas de saliva se producen y se forman como partículas en una combinación de humedad y núcleos de microorganismos, de modo que se considera la posibilidad de que las glándulas salivales actúen como un reservorio del virus⁴.

Así pues, Sabino-Silva et al. expresaron que hay tres vías diferentes para encontrar el SARS-CoV-2 en la saliva²⁸:

1. Por el intercambio frecuente de gotitas desde el tracto respiratorio superior e inferior hacia la cavidad oral.
2. Por la presencia de SARS-CoV-2 en la sangre, que puede acceder a la cavidad oral a través del fluido crevicular.
3. Por infección de las glándulas salivales mayores y menores, con la posterior liberación de partículas en la saliva mediante los conductos salivales, donde estas pueden ser una fuente fundamental de este virus. Ver anexo 5

Estas posibles vías podrían ser la razón detrás de la transmisión de la infección entre casos asintomáticos. Con relación a ello, Xu et al. declararon que la propagación del virus a través de una infección asintomática puede provenir de la saliva contaminada secretada por las glándulas salivales infectadas, que posiblemente sirven como un reservorio potencial para el virus².

Entre tanto, Huang et al. Obtuvieron datos que evidencian a la saliva como una ruta potencial de transmisión del virus. Los datos obtenidos de muestras de nasofaringe y saliva evidenciaron distintas dinámicas de diseminación viral y la carga viral salival se correlacionó con los síntomas de COVID-19, incluida la pérdida del gusto²⁹. "El SARS-CoV-2 puede unirse a los receptores ACE-2 en el epitelio de las glándulas salivales, fusionarse con ellos, replicarse y lisar las células para desencadenar signos y síntomas aparentes, como malestar, inflamación y dolor en las glándulas salivales mayores"²⁷.

Recientes estudios han demostrado la presencia del virus SARS-CoV-2 en la saliva de los pacientes infectados. Este hecho considera a la saliva como un sistema de diagnóstico no invasivo, gracias a la medición de ACE-2, que podría ser un marcador de la infección por COVID-19 durante su fase temprana²¹.

III.7 Disfunción del gusto y olfato descritos en pacientes con COVID-19

Los pacientes con COVID-19, a menudo, se quejan de trastornos del olfato y el gusto. Estas disfunciones parecen ser más comunes en la infección por SARS-CoV-2 que en otras infecciones del tracto respiratorio superior y, en algunos casos, pueden persistir durante mucho tiempo después de la resolución de los síntomas respiratorios³⁰. Vemos como pacientes con COVID-19 se incrementa la disfunción del olfato

La evidencia actual ha descrito a estas alteraciones, de tipo quimiosensoriales, como enfermedades o problemas asociados con el sentido del olfato y/o el gusto. Los trastornos del gusto se clasifican como trastornos cuantitativos (ageusia, hipogeusia e hipergeusia) y cualitativos (disgeusia y fantogeusia) de los cuales la hipogeusia es una disminución del sentido del gusto, la ageusia es la ausencia del sentido del gusto y la disgeusia es una distorsión cualitativa de la percepción del gusto³¹. En relación a estos trastornos, el estudio de Saniasiaya et al. detectó ageusia 28,0 %, hipogeusia 33,5 % y disgeusia 41,3 %; además, se manifestó que existe un 48,1 % de prevalencia combinada de trastornos del gusto en pacientes diagnosticados con COVID-19 provenientes de Europa (61 %) y Norteamérica (27,1 %)³².

Cabe destacar el metaanálisis realizado por Amorim et al., en el cual se indicó que los trastornos del gusto fueron los síntomas orales más comunes en pacientes con COVID-19, presentando una mayor prevalencia en Europa y América del Norte que en Asia y una asociación significativa con el diagnóstico positivo de COVID-19, gravedad de COVID-19 leve / moderada y, sobre todo, en pacientes femeninos³³. En otro estudio realizado por Copacasale et al., con un grupo de 5 399 pacientes diagnosticados con COVID-19, señalaron que el 29,28 % de estos informaron alteración del gusto como síntoma principal²³.

En cuanto a las alteraciones olfatorias, Biadsee et al. realizaron un estudio en una población de 140 pacientes ambulatorios, no hospitalizados, reclutados en Israel, a través del sistema de encuesta de Google Forms, el cual arrojó los siguientes resultados: para alteraciones olfatorias (67 %) y anosmia (19,5 %)³⁴.

Pese a todo lo anterior, los autores indicaron que se puede identificar la prevalencia de los trastornos del gusto y olfatorios, pero no se puede caracterizarlos en la infección por COVID-19. A pesar de esto, si bien es sabido de la afinidad del COVID-19 con los receptores ACE2, este puede infectar los queratinocitos de la lengua, también puede afectar la sensibilidad de las papilas gustativas, lo que podría inducir respuestas gustativas disfuncionales³³.

Actualmente, no se encuentra claro el mecanismo con el cual afecta los sentidos. La mayoría de los trastornos gustativos son causados por disfunciones del sistema olfativo, por lo que, en estos pacientes, un trastorno olfativo debe estudiarse como la causa principal del trastorno del gusto, se cree que el virus puede tener la capacidad de infectar las células receptoras gustativas, los nervios craneales que portan el sabor e información quimio estática, incluso podría infectar los vasos sanguíneos circundantes y las células del sistema nervioso central³⁵.

III.8 Manifestaciones en la mucosa oral descritas en pacientes con COVID-19

En la mucosa oral, las infecciones virales alteran las células epiteliales y desencadenan reacciones inflamatorias locales que se presentan con un inicio abrupto de ampollas o ulceraciones solitarias o múltiples, las cuales son características clínicas comunes de este tipo de infección⁸.

Todo esto asociado a las medidas terapéuticas implementadas para combatir el virus que podría tener una repercusión directa en la cavidad oral. La cavidad oral puede presentar edema lingual con papilitis lingual transitoria en forma de U o la glositis con depilación en parches, al igual que la sensación de ardor en la cavidad oral o boca urente ³⁶. Incluso se informa que el SARS-CoV-2, la lesión epitelial, causa características patogénicas similares en los tejidos orales^{10, 18}.

Dentro de las posibles manifestaciones orales descritas y expuestas en la literatura, según los artículos seleccionados en estas investigaciones, se han encontrado lesiones tipo penfigoide, tipos de ulceraciones, alteraciones de la lengua (macroglosia, lengua geográfica, depilación), petequias, candidiasis, entre otras; los principales sitios donde se encuentran en la cavidad oral son lengua, labios y paladar ^{10, 33}.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los primeros casos confirmados a mediados del 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo, totalizando hasta el 6 de mayo 2021 un total de 156.000.000 de casos confirmados y 3.000.000 de fallecidos a nivel mundial. En cuanto a Chile, a la fecha se han reportado 1.240.000 de contagios y 27.000 fallecidos ³⁷.

Debido a las crecientes tasas de hospitalizaciones y mortalidad, este nuevo virus ha generado un impacto a nivel mundial por su rápida propagación, considerándose una emergencia global; además, su manejo por parte de los profesionales de la salud se ha considerado un desafío, puesto que los pacientes infectados de COVID-19 presentan una variedad de signos clínicos y síntomas con gravedad variable, entre ellas las que ocurren en la cavidad oral.

En ese orden de ideas, se han reportado manifestaciones orales que presentan múltiples aspectos clínicos, tales como úlcera, erosión, ampolla, vesícula, entre otras. Si bien se consideran poco frecuentes, puede ser debido a que estos pacientes eventualmente hayan tenido manifestaciones orales, pero no fueron evaluados por odontólogos, profesionales responsables del diagnóstico de estas lesiones.

Asimismo, aún no se puede dilucidar si son un patrón clínico directo de la infección del virus, una consecuencia del deterioro sistémico del paciente, un sistema inmunológico comprometido o reacciones adversas al tratamiento médico¹². Por lo tanto, esto lleva a no tener claro la relación de los pacientes infectados de COVID-19 y la presencia de manifestaciones orales.

IV. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Se estima que es necesario para la comunidad odontológica una actualización basada en la evidencia científica para que se pueda reconocer las manifestaciones orales que se han asociado a COVID-19, discutir sobre factores y etiología probable; esto con el propósito de tener un rol activo en la identificación clínica de los signos y síntomas orales posibles de la enfermedad, lo cual es fundamental para evitar la subestimación, llevar a cabo un diagnóstico y un tratamiento oportuno⁸.

V. RELEVANCIA

Cada cierto tiempo se conoce algún síntoma o signo nuevo del COVID-19. Por ello, es deber como profesionales de la salud estar informados y, sobre todo, actualizados acerca de los principales signos, síntomas y patologías orales con las cuales el COVID-19 se está expresando en este campo de trabajo (sistema estomatognático), puesto que detectar estas manifestaciones siendo por causas primarias o secundarias al virus, se promueve a incluir a la comunidad odontológica en el manejo multidisciplinario de los pacientes infectados con COVID-19.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones orales más frecuentes descritas por la literatura relacionado a pacientes diagnosticados con COVID-19?

VII. OBJETIVOS

VIII.1 Objetivo general

Determinar mediante la literatura una posible relación del COVID-19 y manifestaciones orales.

VIII.2 Objetivos específicos

1. Definir las manifestaciones orales asociadas a COVID-19, según la literatura.
2. Determinar la prevalencia de las manifestaciones orales de pacientes con COVID-19.
3. Describir los factores predisponentes para la aparición de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19.
4. Conocer la etiología probable de asociación entre manifestación oral y COVID-19.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante una búsqueda en línea en tres bases de datos científicas diferentes: PubMed, Scopus, LILACS, estudios publicados desde el 1 marzo de 2020 hasta el 30 de abril del 2021. También se realizaron búsquedas manuales y búsquedas en las referencias de los artículos recuperados para obtener referencias adicionales. Los artículos recopilados se revisaron por título, resumen y texto que informaran datos de interés en cuanto a las manifestaciones orales que se asocian a pacientes con COVID-19.

Para el desarrollo de esta revisión, se creó una estrategia de búsqueda a partir de palabras clave (*keywords*), las cuales fueron elegidas a partir de la pregunta de investigación. Estas son: “COVID-19” and “oral manifestation”, “COVID-19” and “oral cavity”, “SARS-CoV-2” and “oral manifestation”, que se fue adaptando para cada base de datos. La indagación se realizó con tres examinadores diferentes, de tal forma se dividieron las bases de datos electrónicas de la siguiente manera:

- PubMed: 1 NAF.
- Scopus: 1 PCM.
- LILACS: 1 APA.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda Pubmed (35)

Términos MeSH (Medical Subject Headings, en español Encabezados de Temas Médicos);
[(COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND [(oral manifestation)] AND [(oral cavity)]

Fuente: elaboración propia

IX.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios obtenidos con las estrategias de búsquedas fueron anexados en el software RAYYAN, con el cual se eliminaron los artículos repetidos. Los estudios y artículos seleccionados en la búsqueda se analizaron por los examinadores en forma independiente según el título y la información del *abstract* (resumen) y se filtró de acuerdo con los siguientes criterios:

Se seleccionaron artículos de texto completo con resúmenes indexados en inglés, español y portugués, publicados entre el 1 marzo 2020 hasta el 30 de abril 2021, los cuales contienen información sobre las posibles manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 (incluidos ensayos aleatorizados, estudios de cohortes y de casos y controles, series de casos e informes de casos).

En ese sentido, se incluyen estudios en pacientes de distintas edades y sexo, con diagnóstico confirmado de COVID-19, caracterizados por signos y síntomas de la cavidad bucal. Mientras tanto, se excluyeron los estudios *in vitro* y/o cadáveres, literatura gris, cartas al editor y comunicaciones breves, revisión sistemática

y metaanálisis.–Estos 2 últimos si bien son de mayor peso, se excluyeron porque al utilizarlos podrían generar una copia de información, pero se utilizarán en nuestra discusión para comparar con nuestros resultados,

Cabe aclarar que en aquellos estudios que hubiera discrepancia de elegibilidad se evaluaba con los tres examinadores, con el fin de tomar una decisión final para resolver mediante discusión y acuerdo mutuo con el tercer examinador. Aquellos estudios excluidos se registraron por separado y se anexaron los motivos de la exclusión.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

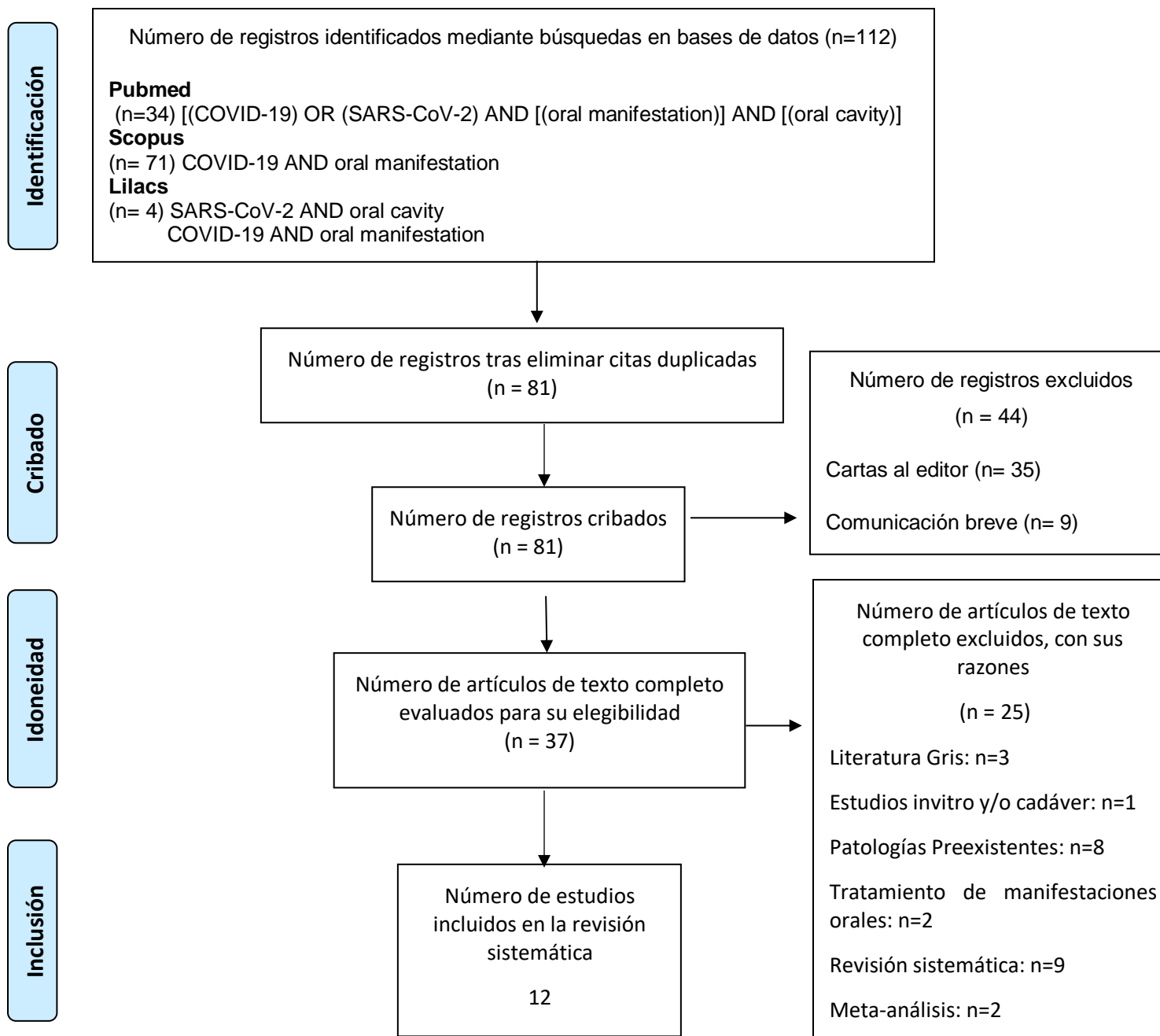
<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes COVID-19 con diagnóstico confirmado sintomático o asintomático. • Tipos de estudios: reporte de casos, ensayos o estudios clínicos y revisiones de literatura. • Artículos disponibles en texto completo. • Estudios solo en humanos. • Estudios en inglés, español o portugués. • Artículos publicados entre el 1 marzo 2020 y el 30 abril 2021. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cartas al editor • Literatura gris. • Revisión sistemática • Metaanálisis • Comunicación breve. • Estudio in vitro y cadáver. • Patologías orales preexistentes • Tratamientos a manifestaciones orales

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se hizo una lectura del texto completo de los artículos restantes. Se dividió la cantidad total de estudios para tres revisores, y en este proceso se excluyeron todos los artículos que no tuvieran relación con el tema de interés ni cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Al existir duda o discrepancia respecto a la elegibilidad de un artículo, este fue visado y votado entre los tres revisores.

Finalmente se encontraron 34 artículos en PubMed, 71 en Scopus y 6 en Lilacs. De estos 112 artículos, solo 14 tenían relación con manifestaciones orales y COVID-19 (ver Figura 2)

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda sistemática selección de estudio



IX.2 Extracción de datos, análisis y evaluación de calidad

Para la extracción de datos se dividieron los 16 estudios entre los tres examinadores, a quienes se les solicitó completar una tabla que contenía la siguiente información:

- Autor
- Año de publicación.
- País
- Población estudiada.
- Tipo de estudio.
- Manifestaciones orales.

En la siguiente fase del proceso, cada una de estas tablas fue entregada a examinadores entrecruzados, para obtener la máxima fiabilidad de la información que se obtuvo con la lectura de los estudios, a fin de tener una información revisada y de continuar con el análisis de resultados.

IX. ANALISIS DE SESGO

En este momento de incertidumbre global debido a la pandemia Covid-19, no es fácil determinar si los estudios o investigaciones realizados durante los meses de aislamiento y cuarentena están libres de sesgos o con sesgos bajos y moderados. Las mismas condiciones atípicas no permiten la activación de protocolos y estándares para la aplicación de herramientas que midan los diferentes tipos de sesgos en la investigación. La literatura consultada en relación al sesgo indica que, por ejemplo, la selección de una muestra de individuos para un estudio debe seguir las normas y criterios de aleatorización; sin embargo, debido a las condiciones actuales de distanciamiento social que son de obligado cumplimiento, este no puede llevarse a cabo y las muestras se están tomando como no probabilísticas por conveniencia, lo que limita significativamente la posibilidad de hacer inferencias sobre los resultados y extrapolar las conclusiones y hallazgos a la población en estudio³⁸.

Si bien algunos pacientes afectados por COVID-19 han reportado lesiones bucales, como ulceración inespecífica, gingivitis descamativa, petequias y candidiasis, entre otras. Debido a estas complicaciones bucales, es necesario estudiar este tema desde todas las perspectivas posibles, y se debe minimizar y medir el posible riesgo de sesgo en la investigación.

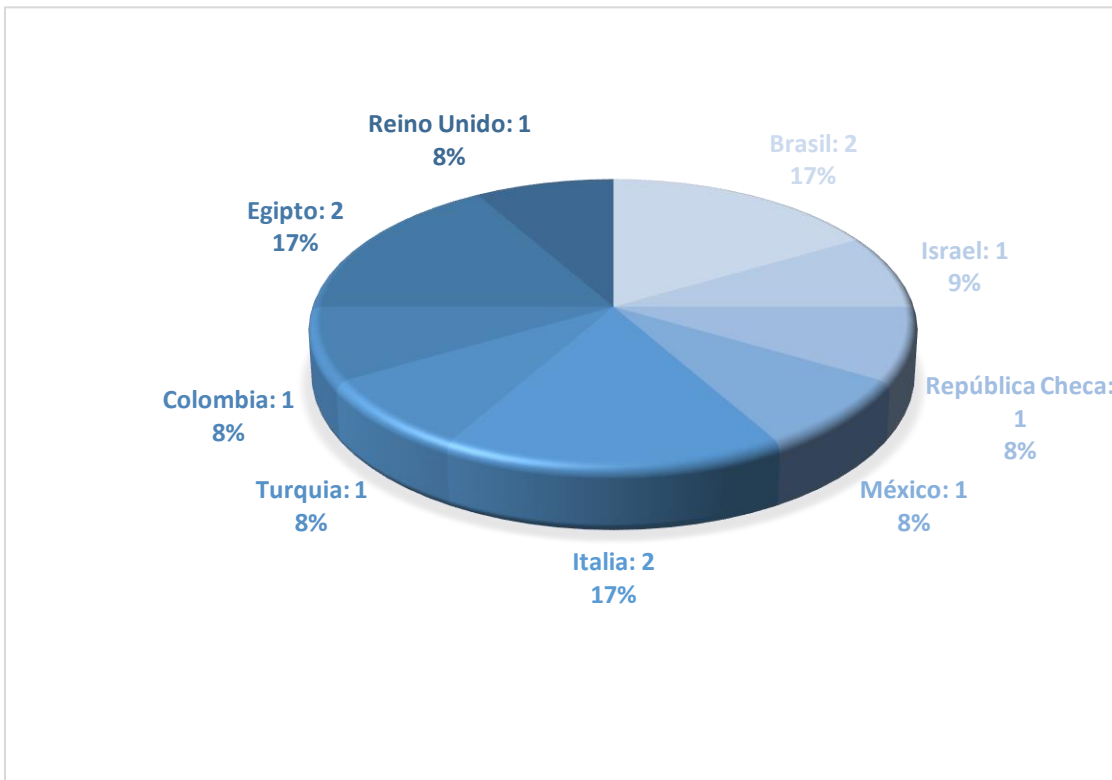
X. RESULTADOS

En las bases de datos electrónicas se identificó un total de 112 artículos, tras la eliminación de duplicados quedaron 81 artículos, los cuales fueron filtrados mediante la lectura de los títulos y resúmenes, según los criterios de inclusión y exclusión, quedando 37 artículos elegibles. Este grupo fue analizado con una lectura del texto completo, con los tres examinadores en forma independientes. Es de señalar que de los estudios analizados se excluyeron 25 artículos por ser meta- análisis, revisión sistemática, literatura gris, estudios in vitro y/o cadáver, patologías preexistentes y tratamiento de manifestaciones orales. Finalmente, se seleccionaron 12 artículos referentes al tema de esta investigación. Además de cumplir con los criterios de inclusión, estos se conectaban con el objeto de estudio de este trabajo.

Tabla 3. Artículos seleccionados

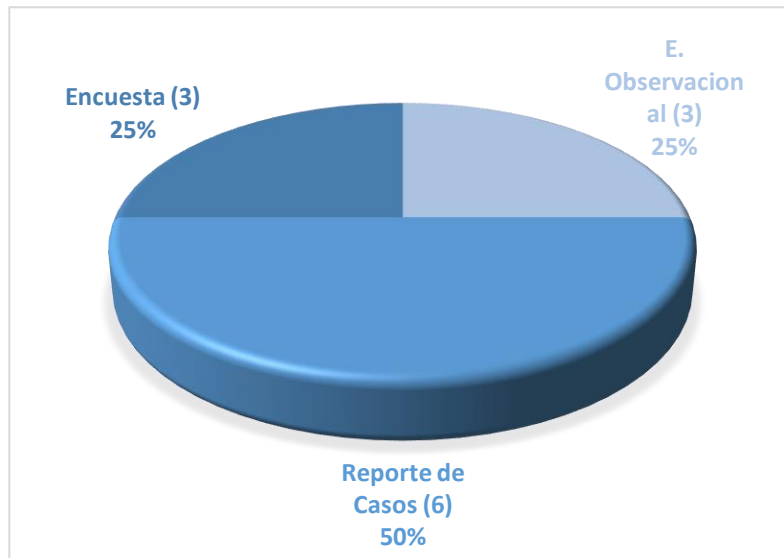
N°	AUTOR/AÑO	PAIS	TIPO DE ARTICULO	PACIENTES (H= hombre; M= mujer)	LESIONES ORALES POR COVID-19																		
					1. Disgeusia	2. Ulceras Orales	3. Petequias	4. Odinofagia	5. Bulla	6. Macula	7. Macroglosia	8. Boca Urente	9. Mucositis	10. Candidiasis	11. Eritema	12. Liquen Plano	13. Lengua Geográfica	14. Hiperplasia Papilar	15. GUN	16. Xerostomia	17. Herpes Simple		
1	Corchuelo et al. 2020	Colombia	Reporte de Casos	1 M		x	x								x								
2	Fidan et al. 2021	Turquía	E. Observacional	49 H / 25 M		x															x	x	
3	Favia et al. 2021	Italia	E. Observacional	70 H / 53 M	x	x	x	X	x						x					x	x	x	
4	Cruz Tapia, et. Al/ 2020	México	Reporte de casos	1 H / 3 M	x			x	x	x	x	x											
5	Hocková et. al. 2021	R. Checa	Reporte de Casos	3 H		x					x				x								
6	Biadsee et al. 2021	Israel	Encuesta	58 H / 70 M	x																		x
7	Amorin et al. 2020	Brasil	Reporte de Casos	1 H											x						x		x
8	Brandao et al. 2020	Brasil	Reporte de Casos	5 H / 3 M	x	x																	
9	Sinjari., et al. 2020	Italia	E. Observacional	11 H / 9 M	x																		x
10	El kady., et al. 2021	Egipto	Encuesta	30 H / 28 M	x	x		x							x	x							x
11	Sinadinos et al, 2020	Reino Unido	Reporte de Casos	2H / 1M		x			x														
12	Abubakr, et al. 2021	Egipto	Encuesta	165 H / 408 M		x																	x
TOTAL PERSONAS				395 H / 601 M																			
				996 personas total																			
TOTAL PATOLOGÍAS ORALES					17																		
TOTAL AUTORES POR PATOLOGÍA					6	8	2	3	3	1	2	2	2	4	2	1	2	1	1	4	1		

Figura 2. Distribución de los 12 estudios seleccionados según los países que reporta las manifestaciones orales por COVID-19.



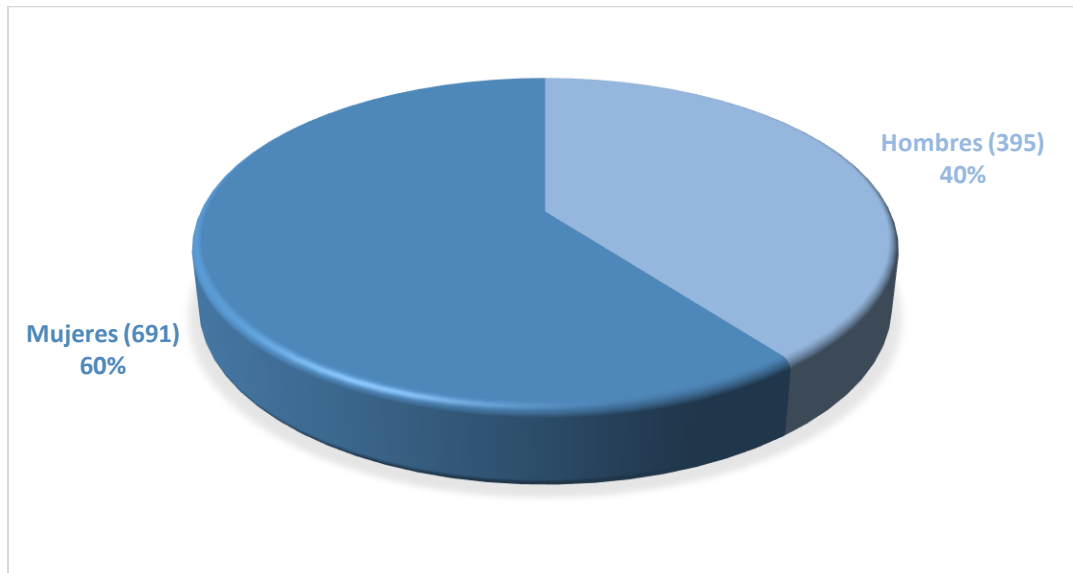
De acuerdo a la figura 3, los países con mayor participación que referencian reportes de pacientes con manifestaciones orales y COVID-19 son Brasil, Egipto e Italia con un 17 % cada una. Los países que presentan una menor participación son México, Colombia, Israel, República Checa, Turquía y Reino Unido.

Figura 3. Distribución de los 12 estudios seleccionados según el tipo de investigación.



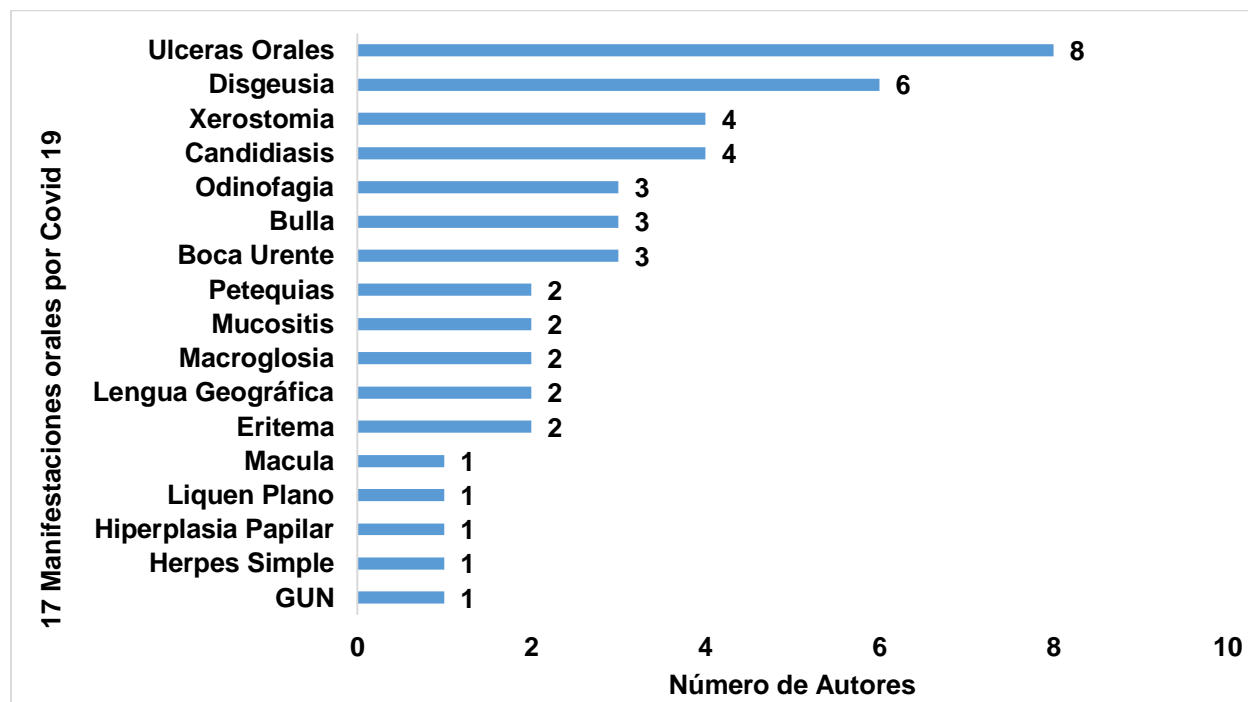
De los 12 estudios seleccionados, el 50% está relacionado con reporte de casos, 25% son estudio observacionales y el otro 25% corresponde a encuestas.

Figura 4. Distribución de los participantes en la investigación, según el sexo de los pacientes.



En cuanto al tamaño muestral obtenido en los estudios analizados fue de 996 pacientes, el cual se distribuye en 395 hombres que corresponden al 40 %, y 691 mujeres equivalente al 60%.

Figura 5. Distribución de las distintas manifestaciones orales presentes en los 12 estudios seleccionados.



En los 12 artículos seleccionados se mencionan una variedad de complicaciones orales producto de COVID-19. En los estudios se dio el hallazgo de una o varias enfermedades entre el grupo de pacientes examinado, donde el número de complicaciones orales fue de una, 2, 3 o más patologías presentes, a continuación, un balance de las enfermedades orales encontradas y el número de autores que manifiestan las estudiaron en sus respectivas investigaciones.

En simultáneo o solas las complicaciones se presentaron en los 12 estudios seleccionados y el diagnóstico fue producto de examinar y realizar pruebas a los 996 pacientes que voluntariamente participaron (Ver figura 6):

- 5 enfermedades (GUN, Herpes Simple, Hiperplasia Papilar, Liquen Plano y Macula) fueron reportadas por un sólo autor.
- 5 enfermedades (Eritema, Lengua Geográfica, Macroglosia, Mucositis y Petequias) fueron reportadas por 2 autores.
- 3 enfermedades (Odinofagia y Bulla, Boca Urente) fueron reportadas por 3 autores.
- 2 enfermedades (Candidiasis y Xerostomía) fueron reportadas por 4 autores.
- 1 enfermedades (Disgeusia) fue reportadas por 6 autores.
- 1 enfermedades (Ulcera Aftosa) fue reportada por 8 autores.

XI. DISCUSIÓN

Los informes iniciales de COVID-19 se concentraron en signos y síntomas de afecciones pulmonares, con el tiempo, han sido reportadas otras manifestaciones adicionales, entre ellas, las presentadas en la cavidad bucal.

Hay un número considerable de informes, incluyendo meta-análisis y revisiones sistemáticas previas^{8,10, 23, 30, 33, 38, 39, 40, 41,42,43}, los cuales han planteado diversos argumentos a favor como en contra de la asociación directa entre las manifestaciones orales y COVID-19. Cabe destacar lo mencionado por Amorin et al, donde informa que la mayoría de las lesiones en la cavidad bucal son anteriores a Infección por COVID-19 o resultado del tratamiento farmacológico¹⁹.

En relación con la información analizada, se encontró que aquellas que lideran en investigación son Brasil, Italia y Egipto con 17 % en reportes y estudios de esta asociación, cabe destacar que estos 2 primeros países son los que ha liderado la mayor cantidad de contagio a nivel global. Por otra parte, el 50 % de los estudios que se analizaron en esta revisión corresponden a reportes de casos, el 25 % a estudio observacional y el 25 % a encuestas. Este resultado puede diferir con otras revisiones previas, ya que estas, en un principio se incluían en artículos como cartas al editor (incluso literatura gris) debido a la falta de datos disponibles.

Con respecto al tamaño de la muestra obtenida en los estudios analizados, correspondiente a 996 pacientes (con mayor participación de mujeres siendo el 60 % de los pacientes) (n=691), cabe destacar, que estos resultados pueden diferir con otras revisiones ya mencionadas debido a que incluían una mayor cantidad de pacientes y estudios analizados.

XII. 1 Disfunción quimio sensorial: Disgeusia

Los pacientes positivos a las pruebas para el SARS-CoV-2 parecían haber experimentado esta disfunción quimiosensorial. Respecto a esto Favia et al.⁴⁴, obtuvo un porcentaje superior al 80 % referente a la pérdida del gusto. En particular, la disgeusia se observó en el 64 % de los pacientes, hipogeusia en el 27 % y ageusia en el 9 %, donde siempre se refirió como uno de los primeros síntomas. En la encuesta realizada por El Kady et al.⁴⁵, los síntomas más asociados fueron la pérdida de sal y dulzor, observándose en 16 participantes (27,6 %), mientras que el deterioro gustativo se asoció en 14 participantes (27,6 %). En el reporte de caso de Cruz et al.,⁴⁶ de los cuatro casos analizados: solo un paciente de sexo masculino informo disgeusia, junto con otras manifestaciones orales y sin alteración sistémica preexistente. Sin embargo, en el estudio observacional realizado por Sinjari et al.⁹, se destacó que el 25 % de los pacientes informaron alteración del gusto, la mayoría de los que se encontraban hospitalizados por COVID-19 tenían condiciones sistémicas previas. Dentro de ese orden de ideas Biadsee et al.⁴⁷, destacaron que en este análisis el 25,8 % informó un deterioro del sentido del olfato y del gusto en ausencia de otros síntomas,

además de los 67 pacientes estudiados el 52 % informó sobre cambios en la sensación del gusto (siendo más prevalentes en mujeres).

En cuanto a estos resultados, es necesario destacar que existen una variedad de métodos de evaluación de la disfunción gustativa en COVID-19, que van desde cuestionarios, a métodos subjetivos lo cual puede conllevar a que la prevalencia sea variable en la literatura. En una revisión realizada por Cirillo et al.⁴⁸ Indicó que la prevalencia general informada de disfunción gustativa muestra diferencias geográficas que van del 5,6 % al 96 %. Esto lleva a pensar que las características de la disfunción gustativa asociada con COVID-19 pueden depender del país, la edad, el sexo y la gravedad de la enfermedad.

Si bien existen informes y revisiones en la literatura que caracterizan la disgeusia como un síntoma patognomónico de COVID-19 y ha sido incluida en la lista de criterios clínicos clave para la definición de casos de COVID-19 de organizaciones de vigilancia de la salud pública en todo el mundo, se obtuvo que solo 6 autores reportaron disgeusia, en comparación con otras revisiones previas ^{10, 23, 33, 43, 49, 50}. Se estima que la diferencia se debe principalmente a que estas publicaciones documentaron una mayor cantidad de casos basados en cartas al editor y autoinformes, lo que podrían llevar a una subestimación de los mismos. Adicionalmente, en comparación con informes previos como el presentado por Amorim et al.¹⁹, se indicó que las mujeres experimentan la afección en mayor cantidad que los hombres, lo anterior puede deberse a un componente hormonal (aunque se requieren más pruebas confirmatorias).

Por otro lado, estudios recientes de secuenciación de ácido ribonucleico (ARN) unicelular han demostrado que las células epiteliales de la lengua expresan receptores ACE-2 a un nivel significativo, en comparación con otros tejidos orales, las razones de la pérdida del gusto en COVID-19 no son claras aunque especulativas. Se debe destacar, que al ser un síntoma de fácil detección permitirá la identificación de ciertos casos y orientar al paciente a un autoaislamiento para contener la rápida propagación del virus en forma preventiva hasta realizarse una confirmación con examen de PCR.

Manifestaciones en mucosa oral

Con relación a este punto, las manifestaciones notificadas que se han asociado con COVID-19 son variadas en la literatura, al igual que los resultados obtenidos en este informe (Figura 5).

Cabe destacar que en investigaciones previas se ha planteado la propuesta enfocada en conocer si estas manifestaciones son causadas por el SARS-CoV-2 o por diferentes virus que se aprovechan de la debilidad sistémica causada por el COVID-19, o si por el contrario, son lesiones en la cavidad bucal anteriores a éste virus o como resultado del tratamiento aplicado.

XII.2 Úlcera orales

La manifestación oral más comúnmente informada en los estudios analizados de COVID-19 fueron las úlceras orales, (en su mayoría correspondientes a aftas); referente, a los resultados obtenidos en las

investigaciones se puede inferir que las lesiones se localizaron principalmente en la lengua, el paladar, el labio y la mejilla. Ahora bien, la base de los hallazgos se relaciona con publicaciones previas^{10,40} que establecen estos sitios como los más afectados comunmente.

Además, El Kady et al.⁴⁵ establece que la prevalencia es mayor que otros cambios orales; esto guarda relación directa con el estudio presentando por Fidan et al.⁵² en el que se indicó que la úlcera aftosa fue la lesión oral más común y prevalente en la lengua (36,5 %), en comparación con las otras lesiones que fueron analizadas. En cuanto a su frecuencia Favia et. al.⁴⁴ mencionó que las lesiones ulcerosas (65-52,8 %) fueron las lesiones detectadas con mayor frecuencia, en un 40 % se presentaban como una lesión única y en un 60% como lesiones múltiples, siendo este un aspecto herpetiforme o semejante al eritema multiforme.

Dentro de este marco investigativo, se destaca Corchuelo et l.⁵¹ donde señaló que se pueden encontrar junto a otras manifestaciones. Cabe resaltar que Fidan et al.⁵² estableció que en el 92 % de los casos estudiados, las lesiones ulcerativas aparecieron junto con síntomas generales o dentro de una semana después del inicio de los síntomas primarios. Por el contrario, Brandão et al.¹⁸ postuló que los pacientes presentaban úlceras necróticas orales y ulceraciones aftosas que se desarrollaron tempranamente en el curso de la enfermedad posterior al desarrollo de disgeusia y afectaron la lengua, labios, paladar y orofaringe. En cuanto a estos resultados su tiempo de aparición es variable, por lo tanto, es necesario verificar estos datos en estudios de cohortes con un mayor número de pacientes.

Se debe destacar que, Brandão et al.¹⁸ propuso que las lesiones observadas presentaron dos patrones bien definidos y distintos: uno que se asemeja a úlceras aftosas en pacientes jóvenes con casos leves de COVID-19 y otro con patrones más generalizados que se asemejan a úlceras necróticas por HSV-1 en los ancianos más graves e inmunosuprimido. Además, desde el punto de vista de Hocková et al.⁵³ se enfatiza que tres de cada nueve pacientes críticamente enfermos (33,3 %) que se encontraban en UCI presentaron complicaciones orales que incluían úlceras hemorrágicas y úlceras necróticas que afectaban los labios y la lengua directamente, adicionalmente, al realizar una evaluación microbiológica se reveló la presencia de patógenos oportunistas, confirmando la posibilidad de coinfección; sin embargo, se debería analizar una gran cantidad de estudios con una mayor muestra de participantes para respaldar esta información.

Desde una perspectiva más general Aburback et al.⁵⁴ a través de un cuestionario en línea encontró que el 71,7 % de los pacientes presentaban algunas manifestaciones orales, mientras que el 10,5 % correspondían a ulceraciones. Este análisis identificó un número significativamente mayor de ulceraciones en pacientes masculinos en comparación con mujeres ($p=0,02$), así mismo, en cuanto a su incidencia de manifestaciones orales con relación a las medidas de higiene bucal de pacientes con COVID-19 era estadísticamente significativa. Los pacientes con medidas de higiene disminuidas presentaban un mayor dolor y ulceraciones. Lo anterior concuerda con estudios previos⁵⁵ en los que se ha señalado que el cuidado de la salud bucal disminuye el riesgo de enfermedades respiratorias como COVID-19; por lo tanto, una higiene bucal eficiente minimiza la colonización orofaríngea y las complicaciones respiratorias

(particularmente en adultos mayores y pacientes de cuidados intensivos), sin embargo, se necesita mayor cantidad de estudios que analicen esta relación favorable.

Algunos investigadores como Amorim et al.¹⁹ y Corchuelo et al.⁵¹ se basaron en la suposición que las lesiones de la mucosa oral en pacientes COVID-19 presentaban una asociación con daño orgánico y/o complicaciones por trombocitopenia, terapia anticoagulante, coagulación intravascular diseminada e inflamación sistémica. Con base en lo señalado por Brandão et al.¹⁸ se informó que la interacción entre el SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 podría alterar la función de los queratinocitos orales y provocar úlceras orales. Es posible inferir, mediante estos resultados que aún no se encuentra claro si estas lesiones son específicas de COVID-19 debido al tamaño de la muestra y los cuadros clínicos heterogéneos, es por esto, que se requieren más estudios observacionales para comprender mejor la patogenia de estas lesiones en pacientes con COVID-19.

XII.3 Petequia

En el reporte de caso realizado por Corchuelo et al.⁵¹ se observaron múltiples petequias en la mucosa del labio inferior. En el estudio realizado por Favia et al.⁴⁴ se reportaron petequias en 14 casos (11,4 %) con frecuencia asintomática que se localizaban en el paladar duro y blando y en la lengua; en su mayoría, estos aparecieron después del inicio de las terapias (a menudo en asociación con angina bullosa). En una revisión previa se sugiere que las posibles causas de petequia sean debido a trombocitopenia o al fármaco prescrito.¹⁰

XII.4 Disfagia

Cruz tapia et al., reportó a una mujer de 51 años con antecedentes sistémicos de hipertensión, la cual presentó fiebre, mialgia, disfagia y dolor articular. En cuanto a este hallazgo se relaciona con publicaciones previas que establecen que la disfagia no solo puede ocurrir en paciente que padece COVID-19, sino que puede ser por otras causas como la falta de coordinación entre la deglución y la respiración tanto en personas con su sistema respiratorio comprometido o por intervenciones de soporte respiratorio⁵⁶.

XII.5 Lesiones bullosas

En una revisión publicada⁵⁰, establecen que estas lesiones muestran un rango de presentación como ampollas, petequias, lesiones eritematosas y lesiones de tipo eritema multiforme. Asociadas con manifestaciones cutáneas siendo la localización más común de estas lesiones la lengua y el paladar (blando y duro) lo que se concuerda con los hallazgos obtenidos de Cruz Tapia et al.⁴⁴, reportó en una paciente de 55 años, sexo femenino una bulla púrpura asintomática de 8 mm de diámetro y consistencia blanda en el lado derecho de la lengua, sin otros signos orales o dermatológicos, después de 5 días, la lesión presentó remisión completa. Otra paciente de 51 años presentó malestar en el paladar, el examen clínico reveló lesión eritematosa de 6 mm de diámetro, asintomático con una bulla no sangrante de

consistencia blanda en paladar duro, sin asociación de trauma. En el estudio de Favia et al.⁴⁴, La angina bullosa se observó principalmente después del inicio de las terapias, apareció principalmente con bullas múltiples simples de color marrón negruzco, y se localizó en el paladar blando, lengua y mejilla. En una publicación previa⁸ se informa que estas lesiones son producto de otras infecciones virales y está ampliamente documentado que los altos niveles de fatiga y estrés pueden aumentar el riesgo de reactivación del VHS.

XII.6 Mácula

Con relación a este apartado, se encontró que Cruz et al.⁴⁶ reportó a un hombre de 42 años, el cual en el examen clínico de la cavidad oral mostró múltiples máculas rojizas e irregulares en paladar duro de 3-4 mm de diámetro con consistencia indurada, considerándose una mucositis inespecífica. En el mismo reporte se informó que una paciente del sexo femenino de 55 años con mácula púrpura difusa similar, en la mucosa palatina izquierda de 12 mm de tamaño y una placa púpula de 8 mm en la mucosa palatina derecha, las lesiones no sangraban y eran asintomáticas. Se consideró un trastorno vascular probablemente asociado con COVID - 19.

XII.7 Macroglosia

En los reportes de casos presentados por Cruz tapia et al.⁴⁶, de los 4 casos analizados solo 1 paciente de sexo femenino informo macroglosia junto a otras manifestaciones orales, no se reportó que la paciente presentara alguna alteración sistémica. En el estudio de Hocková et al 2021, dos de los tres casos, presentaban macroglosia (siendo ambos pacientes del sexo masculino). Sin embargo, se han reportado varios casos de pacientes en UCI con macroglosia aguda antes de la pandemia de COVID-19.

XII.8 Boca Urente

International Headache Society ha definido a este término como "una sensación de ardor intraoral de la cual no hay una causa médica ni dental que puede ser encontrada". En relación con esta definición, en el reporte dispuesto por Cruz et al.⁴⁶, de los cuatro casos analizados solo un paciente de sexo masculino presentó boca urente junto a otras manifestaciones orales, no se reportó que el paciente presentara alguna alteración sistémica; adicionalmente dos de los tres casos presentaban boca urente (siendo ambos pacientes del sexo masculino). En cambio, el estudio revelado por El Kady et al.⁴⁵ se tomó una muestra de 58 pacientes donde 10 de estos (equivalentes al 17,2 % del total) presentaron boca urente. En conclusión, la mayoría de los pacientes en estos estudios fueron hospitalizados por COVID-19 y tenían condiciones sistémicas previas.

Cabe destacar que en una revisión realizada por Iranmach et al¹⁰, refiere que hasta el 68% de los pacientes con COVID-19 pueden presentar estos síntomas, además los agruparon como dolor, ardor y prurito. Sin

embargo, con los resultados obtenidos se puede establecer que faltan datos clínicos y de laboratorio que justifiquen estos síntomas en pacientes COVID-19.

XII.9 Mucositis

Para este apartado se obtuvo como referencia el informe presentado por Cruz et al.⁴⁶ donde de los cuatro casos analizados solo un paciente del sexo masculino reportó mucositis inespecífica junto a otras manifestaciones orales. En segunda medida, en cuanto al estudio realizado por El Kady et al.⁴⁵ a partir de una muestra de 58 pacientes, ocho de estos presentaron esta manifestación (equivalentes al 13,8 %). En comparación a una revisión previa¹⁰ se informa que Vasculopatía trombótica, vasculitis, hipersensibilidad asociada a COVID-19 podrían ser las causas de mucositis en pacientes con COVID-19.

XII.10 Candidiasis.

4 autores^{19,44,51,53} demostraron que existe la posibilidad de un brote de infecciones oportunistas, especialmente coinfecciones fúngicas (preferentemente en labio y lengua). Con relación a lo anterior, Favia et al.⁴⁴ demostró que se presentó candidiasis en 28 pacientes (22,7 %) localizadas en lengua y paladar. Por su parte, Amorim et al.¹⁹, describió un caso de candidiasis presente en lengua y labios, junto a otras manifestaciones orales, finalmente, no se reportó que el paciente presentara alguna alteración sistémica.

Es de conocimiento de todos, que la comunidad microbiana oral presenta patógenos oportunistas que causan enfermedades bucales, como candidiasis oral e infecciones virales de la mucosa, cuando la inmunidad del huésped está comprometida.⁵⁸ Además, algunos factores de riesgo como el ingreso a la UCI, la ventilación invasiva o no invasiva, el uso de corticosteroides y antibióticos de amplio espectro, la edad avanzada o la enfermedad inmunodeprimida pueden contribuir a la infección por cándida.⁵⁸

XII.11 Eritema

Fidan et al.⁵² informa que el eritema es una afección inmunitaria mediada por células T y se asocia principalmente con infecciones en personas jóvenes o de mediana edad. En el reporte de casos realizado por este autor se señaló que en un total de 74 pacientes analizados, 19 pacientes presentaron eritema en la mucosa oral junto con otras manifestaciones orales, adicionalmente, no se reportó que los pacientes presentaran alguna alteración sistémica, asimismo, obtuvieron una prevalencia de 25,7 %. En cuanto al estudio dispuesto por El Kady et al.⁴⁵ se utilizó de una muestra de 58 pacientes solamente cuatro de estos casos (equivalentes al 7 %) presentaban eritema. Cabe señalar que en la literatura, el eritema multiforme ha sido reportado ampliamente en asociación con otras infecciones virales, como adenovirus, enterovirus VHS con manifestaciones orales en el 70 % de los casos.²³

XII.12 Liqueen Plano

En siguiente término, Fidan et al.⁵² tomó una muestra de 74 pacientes donde encontró la lesión en 12 de ellos (correspondientes al 20.6 %) distribuido en mucosa bucal, paladar y encías, con una prevalencia del 16,2 % en pacientes COVID-19. Se informa en una revisión previa⁵⁷ que es una respuesta de células T con una prevalencia aproximada del 0,22 al 5% afectando a la mucosa bucal, lengua, labios y encía. Además, presenta una frecuencia que se da más en mujeres de mediana edad. Cabe destacar que su etiología incluye diversos factores como desencadenantes, entre los que se pueden encontrar virus, fármacos o bacterias es por ello que se necesita una investigación oral completa para establecer su diagnóstico.

XII.13 Lengua Geográfica

Favia et al.⁴⁴ de un total de 123 pacientes (siete de ellos correspondientes al 5.6 %) del total de casos se encontraban asintomáticos. En el estudio descrito por Amorim et al.¹⁹ se reportó un caso de un paciente sexo masculino de 67 años de edad que presentó lengua geográfica dos semanas después de la primera revisión oral por los dentistas, el cual fue clasificado como tipo asintomática severa.

En la literatura se informa que presenta una prevalencia en la población del 13 %, sin diferencias sexuales ni raciales de etiología desconocida, además se establece que puede ser por una reacción inflamatoria aguda y ha sido relacionado con otras manifestaciones sistémicas, por lo que nos puede llevar a estimar que tampoco es un síntoma propio de COVID-19⁵⁸.

XII.14 Hiperplasia Papilar

Mediante un reporte de casos de Favia et al.⁴⁴ en Italia se informó acerca de hiperplasia papilar: de un total de 123 pacientes, 48 casos correspondientes al 39 %, reportaron esta lesión (no se informa el sexo). Cabe destacar, que la hiperplasia papilar siempre estuvo presente en pacientes con alteraciones del gusto, la cual apareció como un agrandamiento rojo de las papilas tanto en el dorso como en los lados de la lengua

XII.15 GUN

Por otro lado, Favia et al.,⁴⁴ reportó que de 123 pacientes siete de ellos se encontraban con GUN. Principalmente, en aquellos con enfermedad crítica, con mala higiene bucal a menudo se detectaba hemorragia gingival. Estudios previos^{43, 55} informan que los sacos periodontales podrían ser entornos compatibles para la infección viral y supervivencia del SARS-CoV-2, además estiman que debido a un estado inflamatorio persistente, en pacientes con diagnóstico de periodontitis en casos severos de COVID-19 se desencadena la cascada de la coagulación y el incremento de niveles de productos de degradación de fibrinógeno, provocando el desarrollo de Gingivitis Úlcero-necrotizante Aguda.

XII.16 Xerostomía

La sequedad de boca también se informa en asociación con pacientes positivos para Covid-19. En un estudio realizado por Biadsee et al.⁴⁷ se evaluaron 71 pacientes de ambos sexos, en donde 56 % refirió xerostomía junto con disgeusia, ambos guardan correlación significativa. En cambio, Sinjari et al.⁹ agregó en su informe que de 20 pacientes observados ninguno refirió xerostomía antes de contraer el virus, sin embargo, durante la hospitalización el porcentaje aumentó al 30 %. Además, propuso que la xerostomía puede estar asociada con la terapia con medicamentos de Covid-19. Posteriormente, El Kady et al.⁴⁵ dio a conocer que de un total de 58 pacientes (53,4 % hombres y 46,6 % mujeres) fue el síntoma de más alta prevalencia con un 39,7 % de asertividad correspondiente a 23 pacientes. En última instancia, Aburback⁵¹ reportó que de 573 pacientes analizados el 20,4 % presentaron xerostomía.

En cambio, Sinjari et al.⁹ agrego en su informe que de 20 pacientes observados ninguno refirió xerostomía antes de contraer el virus, sin embargo, durante la hospitalización el porcentaje aumentó al 30%. Además, propuso que la xerostomía puede estar asociada con la terapia con medicamentos de Covid-19. En otros reportes de la literatura como el de chen et. al.⁵⁹ el cual establece que ACE2 se expresa más en las glándulas salivales, lo que lleva a dañar y afectar la función de secreción, lo que también podría traducirse en xerostomía o reducción del flujo de saliva.

XII.17 herpes simple

El caso analizado por Amorim et al.¹⁹ destacó que el paciente presentó herpes simple, posterior al contagio por COVID-19. Lastimosamente, la asociación entre herpes simple y COVID-19 se desconoce hasta la fecha. Según diversos autores aseguran que el estrés emocional durante el encierro puede ser fuente de lesiones herpéticas, especialmente en aquellos con enfermedades subyacentes relacionadas con un peor resultado. Además, la inflamación y el uso de corticosteroides inmunosupresores son factores bien conocidos que pueden impulsar la reactivación de los virus del herpes humano (HHV)^{19, 33, 60}.

Los autores analizados establecieron que las lesiones de la mucosa oral podrían ser consecuencia de muchos factores predisponente, como el estrés, la insuficiencia de la higiene bucal o tratamiento farmacológico o las infecciones sistémicas, es decir, que el estado general de salud de los pacientes con COVID-19 predisponen la aparición de lesiones orales, principalmente los relacionados con las infecciones oportunistas, tales como la candidiasis y herpes. Al igual que en la infección por VIH.

Además, en concordancia con lo mencionado por Brandao et al., se necesario obtener más pruebas clínicas e investigaciones para confirmar la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar los tejidos orales y sus mecanismos patogénicos en las mucosas bucal y orofaríngea. La pérdida del gusto como síntoma temprano de COVID-19 antes de que ocurra fiebre y otros síntomas apoya la hipótesis de que la cavidad oral, particularmente la mucosa de la lengua, podría ser un sitio inicial de infección por SARS-CoV-2.

XIII. LIMITACIONES

Existe un consenso relacionado con que la cavidad bucal puede presentar signos de varias enfermedades sistémicas, así como, reacciones a agentes externos. Hasta la fecha, el nivel de evidencia científica es insuficiente para respaldar la caracterización de una manifestación oral específica e incluso no específica del COVID-19, dado que, en este momento es difícil afirmar que las lesiones bucales estén directamente relacionadas con COVID-19, puesto que, la veracidad de resultados puede considerarse como cuestionable. Además la disponibilidad limitada de datos microscópicos e histológicos de las lesiones de la mucosa oral en COVID-19, como sugirieron Brandão et al., las lesiones orales de los pacientes infectados por COVID-19 deberían incluir biopsias incisionales, seguidas de pruebas virales directas para SARS-CoV-2, En el estudio de Favia et al., en el cual los autores informan que su investigación al tratarse de un estudio descriptivo observacional está sujeta a limitaciones ya que cuenta con un breve seguimiento de los pacientes. Al igual que el estudio de Biasee et al. que no incluían comorbilidades de los pacientes y el tamaño de la muestra era reducido.

Adicionalmente, por ser una enfermedad nueva la información se difunde rápidamente y, a menudo, se malinterpreta. De hecho, la mayoría de estos informes previos son de carácter anecdótico único o series de casos que abarcan una cantidad insuficientes de pacientes, esto puede deberse a que ciertos pacientes positivos con COVID-19 no fueron evaluados por odontólogos profesionales responsables del diagnóstico de estas lesiones; lo anterior lleva a establecer que se necesitan más estudios e investigaciones precisas

XIV. SUGERENCIAS

Es importante compartir esta información para evitar la ansiedad entre los pacientes y educar a los dentistas cuyas decisiones de tratamiento pueden verse afectadas bajo la suposición errónea de que las úlceras o ampollas orales son manifestaciones de COVID-19. Es importante que el odontólogo sea parte del equipo multidisciplinario en el apoyo a pacientes críticos en UCI, como el COVID-19.

Además, se deberían realizar más estudios con cohortes de gran tamaño y colaboraciones globales para entregar una evaluación objetiva con el fin de establecer y dilucidar el verdadero valor potencial de manifestaciones orales en pacientes COVID-19.

XV. CONCLUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia, se ha considerado a la cavidad bucal como un factor de riesgo potencial para el COVID-19, al estar avalada la conexión entre patologías orales y el desencadenamiento y/o agravamiento de los procesos sistémicos.

Algunas investigaciones sugieren que el virus reconoce el receptor ACE2 localizado en la nasofaringe y en la mucosa oral, por lo tanto, la entrada del virus puede subvertir el sistema inmunológico y el microbiota

oral del huésped desencadenando una disbiosis que permite una sobreinfección, explicándose de esta manera, la asociación de las posibles manifestaciones orales con el COVID-19. Por consiguiente, se entiende que la boca desempeña un papel fundamental con relación a la infección y los posibles agravamientos relacionados con el cuadro de COVID-19.

Al definir las manifestaciones orales asociadas a COVID-19 según la literatura, se encontró que las disfunciones quimiosensoriales del gusto y el olfato pueden ser los primeros y únicos signos de la enfermedad (en un porcentaje considerable de pacientes); igualmente otras manifestaciones clínicas orales en pacientes COVID-19 positivos han sido reportadas incluidas las lesiones ulcerativas orales, lesiones, vesícula bullosa, entre otras importantes.

De un total de 12 artículos incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, las úlceras orales fue el hallazgo más común en pacientes con COVID-19. En la mayoría de los casos, no se puede establecer la relación causa-efecto entre la infección por coronavirus y la aparición de este tipo de lesión. Esto lleva a que hasta la fecha, el nivel de evidencia científica es insuficiente para respaldar la caracterización de una manifestación oral y COVID-19.

Los principales factores predisponentes encontrados en el total de artículos analizados en esta revisión sistemática indican que las lesiones de la mucosa oral podrían ser consecuencia de muchos factores predisponente, como el estrés, la insuficiencia de la higiene bucal o las infecciones sistémicas o tratamiento farmacológico. En conclusión, aún no se han aclarado si los síntomas orales son manifestaciones de la enfermedad o se producen debido a la pérdida de la respuesta inmunitaria.

La detección del virus en saliva y la disponibilidad de tejidos bucales enriquecidos con receptores ACE2 indica que la cavidad oral puede ser un reservorio importante del virus, a su vez, desempeñar un papel fundamental en la patogénesis y la gravedad de las complicaciones por COVID-19; inclusive, podría existir un rol importante como reservorio del virus por parte del epitelio periodontal. Pese a todo lo anterior, se concluye que a pesar de la evidencia expuesta todavía falta determinar e investigar más sobre la etiología.

Por todo lo anterior la comprensión de las manifestaciones orales de COVID-19 por parte de los dentistas es extremadamente importante para la detección temprana de la enfermedad y la prevención de la transmisión, así como la continua investigación para esclarecer la etiología de las diversas manifestaciones orales descritas directa o indirectamente asociadas al COVID-19 y a la cavidad oral.

XVI. REFERENCIAS

1. Geo-hub COVID-19 - sistema de información para la región de las Américas [Internet]. Arcgis.com. [citado el 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
2. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020; 12(8): p. 1-5.
3. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*. 2020;(9): p. 1-6.
4. Nemeth ME, Matus CP, Carrasco RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *International Journal of Odontostomatology*. 2020; 14(4): p. 555-560.
5. Palacios M, Santos E, Velázquez MA, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*. 2021; 221(1): p. 55-61.
6. Saltigeral-Simental P, León-Lara X. Virus SARS-CoV-2 ¿Qué se sabe al momento? *Acta Pediátrica de México*. 2020; 41(S1): p. 3-7.
7. Coke CJ, Davison V, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L, et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(1): p. 1-19.
8. La Rosa GRM, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of viral infections with oral cavity lesions: Role of SARS-CoV-2 infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: p. 1-8.
9. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and oral manifestation: An observational, human study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(10).
10. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic Therapy*. 2021; 34(1): p. 1-13.
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004; 203(2): p. 631–637.
12. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021; 31(1): p. 1-5.
13. Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, et al. Existencia de moléculas de entrada del SARS-CoV-2 en la cavidad oral. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17).
14. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*. 2020; 253(3).

15. Song J, Li Y, Huang X, Chen Z, Li Y, Liu C, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(11): p. 2556-2566.
16. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *International journal of odontostomatology*. 2020; 4(4): p. 501-507.
17. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. 2020; 94(7): p. 1-9.
18. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021; 131(2): p. e45-e51.
19. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 97: p. 326-328.
20. Sawa Y, Ibaragi S, Okui T, Yamashita J, Ikebe T, Harada H. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in human oral tissue. *Journal of Anatomy*. 2021;: p. 1-14.
21. Tsuchiya H. Oral symptoms associated with COVID-19 and their pathogenic mechanisms: A literature review. *Dentistry Journal*. 2021; 9(3): p. 1-28.
22. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clinical Oral Investigations*. 2020; 24(8): p. 2925-2930.
23. Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2021; 7(1): p. 101-108.
24. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Front Microbiol*. 2020;: p. 1-13.
25. Xiang Z, Koo H, Chen Q, Zhou X, Liu Y, Simon-Soro A. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *Journal of Oral Microbiology*. 2020; 13(1): p. 1-6.
26. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *The Journal of International Medical Research*. 2021; 49(3): p. 1-11.
27. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. 2020; 108: p. 1-4.

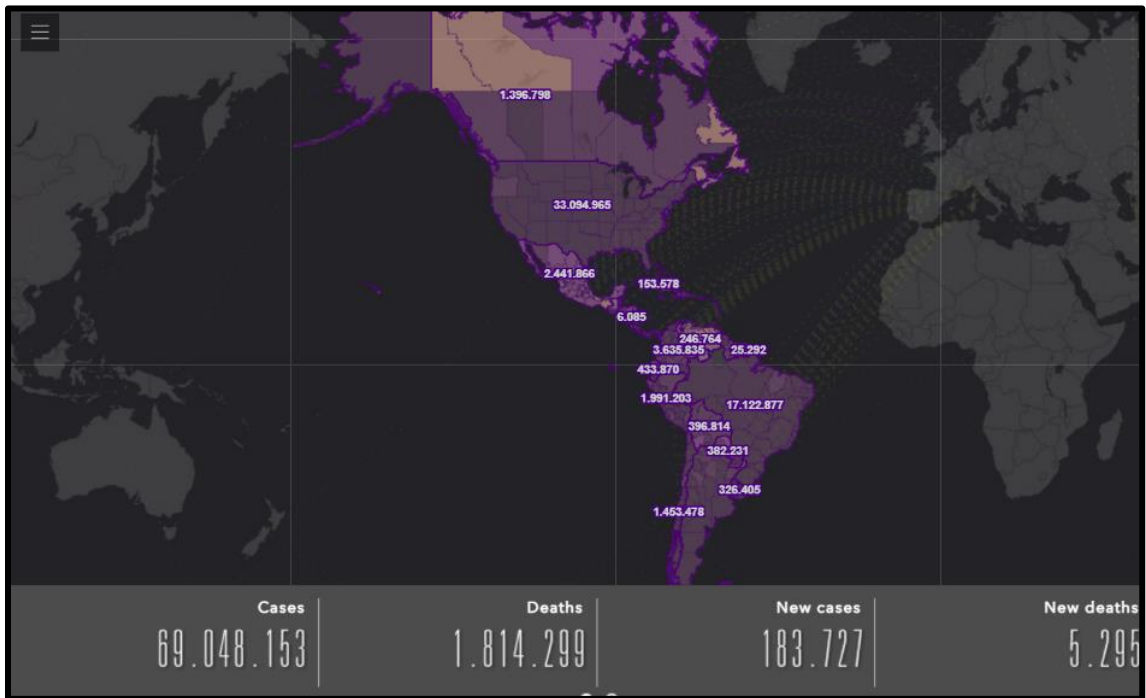
28. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations*. 2020; 24(4): p. 1619-1621.
29. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nature Medicine*. 2021;; p. 1-27.
30. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 y enfermedades bucales: ¿diafonía, sinergia o asociación? *Rev Med Virol [Internet]*. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2226>
31. Maheswaran T, Abikshyeet P, Gokulanathan S, Vaithyanadane V, Jeelani S. Gustatory dysfunction. *Dental Science*. 2014; 6(5): p. 30-33.
32. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence and characteristics of taste disorders in cases of COVID-19: A meta-analysis of 29,349 patients. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2020.
33. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: A living systematic reviews. *Journal of Dental Research*. 2021; 100(2): p. 141-154.
34. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277: p. 2251–2261.
35. Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, et al. ¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campaña. *Actas Dermosifiliogr [Internet]*. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.007>
36. Bermejo A, López P. Diagnóstico de las enfermedades vesiculares y ampollares de la mucosa bucal. Desórdenes de la cohesión intraepitelial y de la unión epitelio-conectiva. *Medicina Oral*. 1996; 1(1): p. 24-43.
37. Gob.cl - Cifras Oficiales [Internet]. Gob.cl. [citado el 3 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>
- 38 Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;e2248.
- 39 Abubakr N, Salem ZA, Kamel AHM. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):7–15.

- 40 Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dent Med Probl.* 2021;58(1):123–6.
- 41 Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14717.
- 42 Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res.* 2020;34:e124.
- 43 Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(3):e287–94.
- 44 Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, et al. Covid-19 symptomatic patients with oral lesions: Clinical and histopathological study on 123 cases of the University Hospital policlinic of Bari with a purpose of a new classification. *J Clin Med.* 2021;10(4):757.
- 45 El Kady DM, Gomaa EA, Abdella WS, Ashraf Hussien R, Abd ElAziz RH, Khater AGA. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. *Clin Exp Dent Res [Internet].* 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cre2.429>
- 46 Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist.* 2020;40(6):555–60.
- 47 Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of COVID-19: Sex-related symptoms-A potential pathway to early diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):722–8.
- 48 Cirillo N, Colella G. Self-reported smell and taste alteration as the sole clinical manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(4):e95–9.
- 49 Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, SeyedAlinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(2):307–12.
- 50 Vaira, L.A.; Hopkins, C.; Salzano, G.; Petrocelli, M.; Melis, A.; Cucurullo, M.; Ferrari, M.; Gagliardini, L.; Pipolo, C.; Deiana, G.; et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck* 2020, 42, 1560–1569. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 51 Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis.* 2020;100:154–7.
- 52 Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(3):102905.

- 53 Hocková B, Riad A, Valky J, Šulajová Z, Stebel A, Slávik R, et al. Oral complications of ICU patients with COVID-19: Case-series and review of two hundred ten cases. *J Clin Med*. 2021;10(4):581.
- 54 Abubakr N, Salem ZA, Kamel AHM. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):7–15.
- 55 Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*. 2020;143(109907):109907.
- 56 Aoyagi Y, Inamoto Y, Shibata S, Kagaya H, Otaka Y, Saitoh E. Clinical manifestation, evaluation, and rehabilitative strategy of dysphagia associated with COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(5):424–31.
- 57 Müller S. Oral manifestations of dermatologic disease: a focus on lichenoid lesions. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):36–40.
- 58 Yarom N., Cantony U., Gorsky M. Prevalencia de lengua fisurada, lengua geográfica y glositis romboide media entre adultos israelíes de diferentes orígenes étnicos. *Dermatología*. 2004; 209 : 88–94. doi: 10.1159 / 000079590.
- 59 Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif*. 2020;53(12):e12923.
- 60 Etemad-Moghadam S, Alaeddini M. Is SARS-CoV-2 an etiologic agent or predisposing factor for oral lesions in COVID-19 patients? A concise review of reported cases in the literature. *Int J Dent*. 2021;2021:1–11.

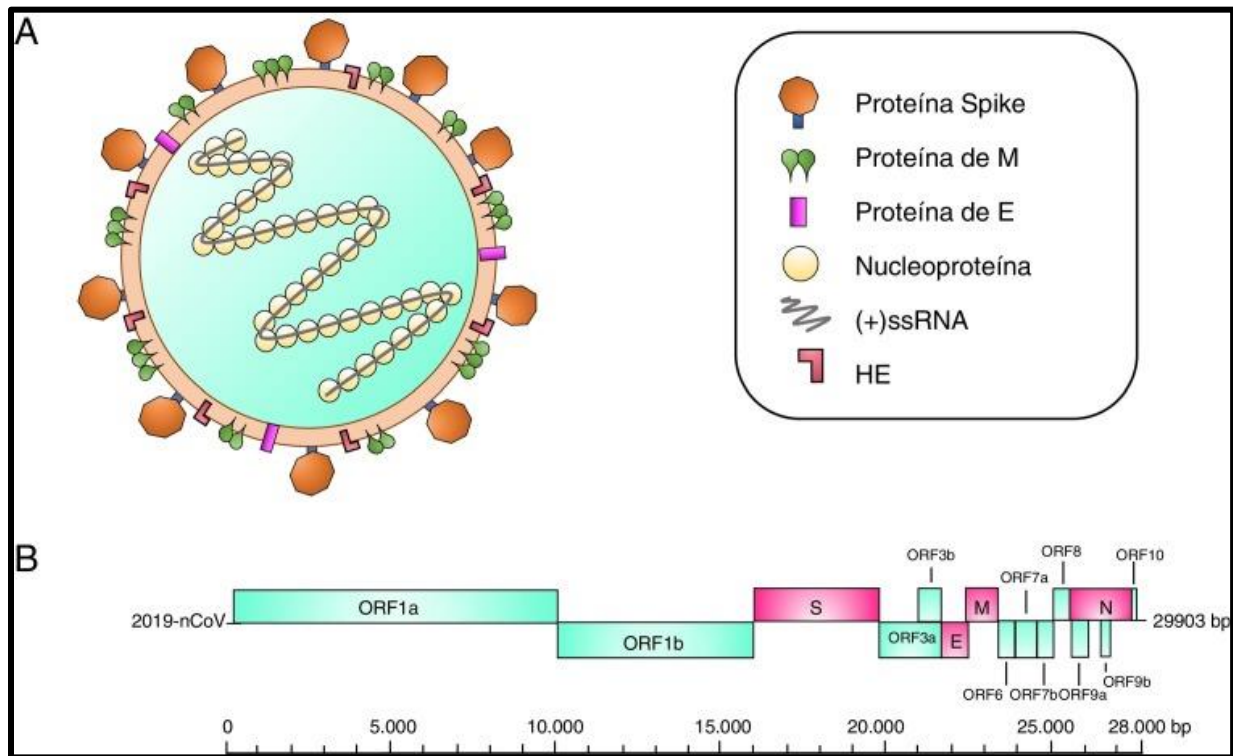
XVIII. ANEXOS

ANEXO 1: casos de COVID-19 en el continente Americano



Aplicación web ArcGIS [Internet]. Arcgis.com. [citado el 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2203b04c3a5f486685a15482a0d97a87&extent=-17277700,8881%2C-1043174,5225%2C-1770156,5897%2C69796%>

ANEXO 2



- A) Partícula de coronavirus. Este tipo de virus contiene un material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva [(+) ssARN], con un tamaño de 27-32 kilobases. Está constituido por una nucleocápside y esta a su vez está compuesta por (+) ssARN y la Nucleoproteína; esta estructura está cubierta de una bicapa lipídica. Aquí se encuentran otras proteínas estructurales del coronavirus como es la proteína Spike que cubre esta partícula viral, así como dímeros de Hemaglutinina-Esterasa (HE); también consta la proteína de Envoltura (E) altamente hidrofóbica y la proteína de Membrana (M), la más abundante en la superficie del virión.
- B) Organización de los genes en el genoma 2019-nCoV. Los genes estructurales se muestran de color rosa y los genes no estructurales de color azul.

Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp. 2020;221(1):55–61.

Anexo 3: síntomas covid-19

Síntomas por Coronavirus

PLAN DE ACCIÓN
CORONAVIRUS
COVID-19

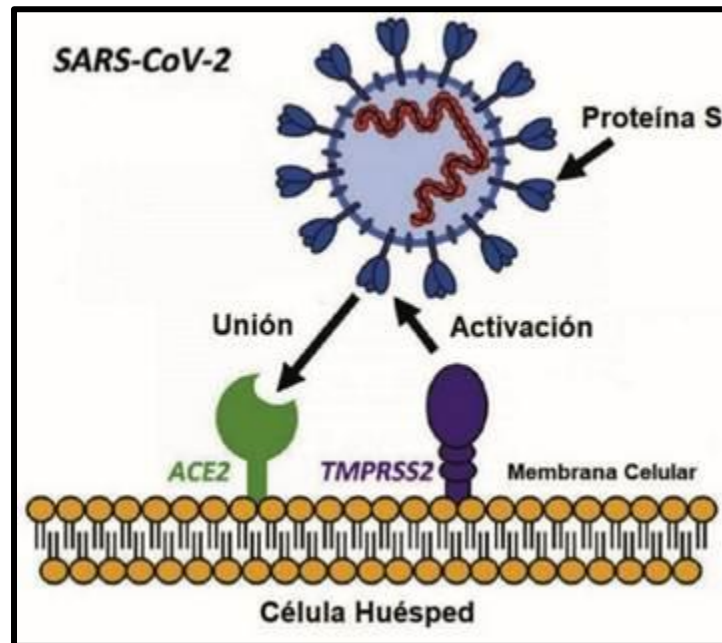
Los siguientes síntomas se puede dar juntos, o por separado:

- Fiebre sobre 37,8°**
- Tos**
- Dificultad para respirar**
(a diferencia de un resfriado)
- Dolor de garganta**
- Dolor de cabeza**

En caso de tener **dificultad para respirar**,
acude a un médico.

Gob.cl - coronavirus [Internet]. Gob.cl. [citado el 13 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.cl/coronavirus/>

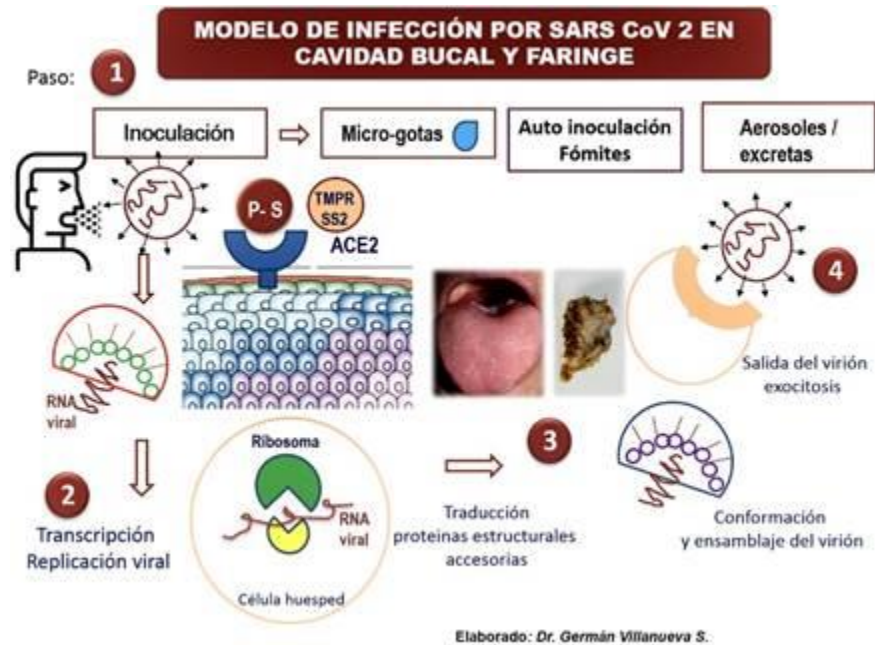
Anexo 4: Mecanismo de entrada SARS-CoV-2 en reconocimiento con ACE2.



Reconocimiento de ACE2 y mecanismo de entrada de SARS-CoV-2. La proteína S reconoce y se une al receptor ACE2 por medio del dominio RBD. Posteriormente, la proteína de S es procesada proteolíticamente por TMPRSS2 produciéndose la separación del dominio RBD, la activación de la proteína S y la posterior fusión de ambas membranas (Adaptado de Mousavizadeh & Ghasemi).

Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int j odontostomatol.* 2020;14(4):501-7.

Anexo 5: Modelo de infección por SARS-CoV-2 en la cavidad oral y Faringe



Modelo de inoculación viral en cavidad oral, mediante receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 en las células escamosas de la lengua y las glándulas salivales.

Villanueva-Sánchez FG, Escalante-Macías LH. SARS-CoV-2 Modelo de Inoculación en la Cavidad Oral. Revisión de la Literatura. Int j odontostomatol. 2020;14(4):495–500.

