

Manifestaciones orales en pacientes con COVID-19

Oral manifestations in patients with COVID 19

—

María Magdalena Patiño Suárez

Alejandro Meza Castillejos

Ángel Gutiérrez Zavala
guzava@hotmail.com

FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y SALUD PÚBLICA.
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS. TUXTLA GUTIÉRREZ,
CHIAPAS, MÉXICO

Para citar este artículo:

Patiño Suárez, M. M. ., Meza Castillejos, A. ., & Gutiérrez Zavala, Ángel. (2022). Manifestaciones orales en pacientes con COVID 19. *Espacio I+D, Innovación más Desarrollo*, 11(29). <https://doi.org/10.31644/IMASD.29.2022.a09>

RESUMEN

El 2019-nCoV se llama oficialmente SARS-COV-2 y causa la enfermedad llamada COVID-19, la cual es considerada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La COVID-19 es una infección que produce un síndrome respiratorio agudo severo que se ha caracterizado por fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales, así como otras manifestaciones sistémicas. En este contexto, se han ido reportando manifestaciones clínicas en pacientes con SARS-COV-2 positivos que han ido enriqueciendo el conocimiento sobre las características del cuadro clínico, sin embargo, uno de los aspectos escasamente documentados es la semiología a nivel de la cavidad oral. Nuevas evidencias muestran la relevancia de la cavidad oral como un reservorio del virus por lo que desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, evolución y transmisión epidemiológica de los patrones de infección del COVID-19. El objetivo del presente es realizar una revisión y análisis de las evidencias disponibles en referencia a las manifestaciones orales en el contexto de la infección de SARS-COV-2.

Palabras Clave:

Manifestaciones orales; COVID-19; SARS-COV-2.

— *Abstract*—

The 2019-nCoV is officially called SARS-CoV-2. It causes a disease which called COVID-19. This is considered a pandemic by the World Health Organization (WHO). This infection produces a severe acute respiratory syndrome characterized by fever, respiratory and gastrointestinal symptoms and systemic manifestations. In this context, clinical manifestations have been reported in patients with positive SARS-CoV-2, which have been improving the knowledge about the characteristics of the clinical picture, however one of the scarcely documented aspects is the semiology at the level of the oral cavity. New evidence shows the relevance of the oral cavity as a reservoir of the virus, so it plays a fundamental role in the diagnosis, evolution, and epidemiological transmission of COVID-19 infection patterns. This document aims to review and analyze the available evidence about oral manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection.

Keywords:

Oral manifestations; COVID 19; SARS-CoV-2.

La cavidad oral es un sitio de manifestación de diferentes condiciones sistémicas, así como puede considerársele la puerta de entrada a virus y bacterias del medio ambiente, por lo tanto, es una de las primeras interfaces entre el exterior y el cuerpo (Farook, *et al.*, 2020). Se ha sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2) debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), (Xu, *et al.* 2020; Herrera, *et al.* 2020). Los órganos que están en riesgo y son vulnerables a la infección por coronavirus 2 del SARS-COV-2 son el pulmón, corazón, esófago, riñón, vejiga e íleon, y tipos de células específicas localizadas, es decir, células alveolares de tipo II (AT2), células epiteliales estratificadas, células del miocardio, células del túbulo proximal del riñón, células epiteliales del íleon y del esófago, células uroteliales de la vejiga, linfocitos T y células epiteliales de la mucosa oral, la encía, la lengua, las glándulas salivales y las amígdalas; estos tipos celulares son vulnerables a la infección por COVID-19 y pueden convertirse en células hospedadoras del virus y causar respuesta inflamatoria en órganos y tejidos relacionados, como la mucosa de la lengua y las glándulas salivales (Wang, *et al.* 2020; Zou, *et al.*, 2020; Gaitán, *et al.* 2019).

Existen reportes de algunos casos de COVID-19 que informan manifestaciones orales que incluyen sialoadenitis aguda y crónica, anosmia, ageusia y ulceraciones orales inespecíficas y/o vesiculobullosas en la mucosa oral y en el paladar, cambios en las características de membranas mucosas, gingivitis descamativa, cambios en la producción y calidad de la saliva, estomatitis, pigmentación, reacción liquenoide, petequias y coinfecciones como candidiasis, entre otras (Amorim, *et al.*, 2020 y 2021; Cebeci & Çaşkurlu, 2019; Carreras, *et al.*, 2020; Herrera, *et al.*, 2020; Cardoso, *et al.*, 2020). Por otro lado, aunque existen muchos estudios en la literatura sobre signos clínicos en pacientes con SARS-COV-2 positivos (Wu, *et al.*, 2020; Struyf, *et al.*, 2020; Gralinski & Menachery, 2020; Gutiérrez & Zambrano, 2020; Nemeth, *et al.*, 2020), la mayoría de ellos no han verificado el estado de salud bucal de los pacientes, por lo que se conoce poco la interrelación de la cavidad oral con SARS-COV-2. Debido a que esta cepa de virus presenta una gama amplia de expresiones clínicas y, al mismo tiempo, se torna discutible debido a que se debe establecer si las manifestaciones orales son resultado de la infección viral directa, si son producto del compromiso sistémico del paciente o si se presentan como reacciones negativas o incluso posibles infecciones oportunistas a los tratamientos recibidos para tratar la COVID-19, por lo que el objetivo del presente artículo es realizar una revisión actualizada de la literatura, reportes de casos clínicos y cartas al editor en referencia a las manifestaciones orales en el contexto de la infección de SARS-COV-2.

ANTECEDENTES

Tres nuevos coronavirus han surgido como nuevos patógenos zoonóticos letales de humanos durante los últimos 17 años: el coronavirus del SARS (SARS-CoV) que surgió en China entre 2002 y 2003, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (MERS-CoV) que surgió en Arabia Saudita en 2012 y recientemente SARS-CoV-2 (Hui, *et al.*, 2020).

En diciembre de 2019, las autoridades sanitarias chinas informaron por vez primera sobre decenas de infecciones de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei) sin una etiología reconocida (Zhou, *et al.*, 2020). Los primeros pacientes reportados con neumonía en Wuhan tenían un historial de visitas o asociación con un mercado local donde se venden animales salvajes. El agente causal se identificó como un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que, se cree, se originó en el mercado de productos del mar de Huanan (Wang, *et al.*, 2020). Debido a su marcada similitud en términos de síntomas clínicos y naturaleza biológica con el agente causante del SARS, el nuevo coronavirus fue nombrado SARS-CoV-2 (Lu, *et al.*, 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Después de un rápido aislamiento del virus, los análisis filogenéticos mostraron que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con dos coronavirus del SARS de origen murciélago, bat-SL-CoVZC45 y bat-sl-covgxc21, pero está distante del SARS-CoV humano (79% de homología de secuencia) y del MERS-CoV (50%), (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Las investigaciones epidemiológicas mostraron que diferentes animales (murciélagos, pangolines, serpientes) podrían haber sido huéspedes intermediarios que facilitaron la propagación del SARS-CoV-2 como un *Betacoronavirus* humano distinto de los murciélagos a la población humana (Abduljalil & Abduljalil, 2020). Actualmente, se ofrecen evidencias genéticas y experimentales que documentan un proceso de selección natural (origen zoonótico) del brote, entre especies silvestres y el ser humano. El brote de COVID-19 se originó en murciélagos y fue transferido a los humanos a través de un huésped intermedio, el pangolín. Una sola transmisión de animal a humano inició el brote de COVID-19 seguido de una transmisión sostenida de persona a persona (Chan, *et al.*, 2020). Los estudios estructurales y bioquímicos muestran que el SARS-CoV-2 se ha adaptado óptimamente para reconocer la proteína humana ECA2, que funciona como receptor para unirse a la membrana de células humanas. Se ha encontrado que la proteína del virus responsable de esta unión tiene un dominio de seis aminoácidos, que es el responsable del reconocimiento de ECA (enzima convertidora de angiotensina) con alta afinidad, pero también se ha encontrado que este dominio presenta alta afinidad para ECA en hurones, gatos y otras especies. Estas observaciones son fuerte evidencia de que el SARS-CoV-2 no es producto de una manipulación en laboratorio, sino que tiene origen en otras especies (Andersen, *et al.*, 2020; Torres, 2020).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico, en pacientes con COVID-19, pueden manifestarse a través de muy diversos síntomas; desde ser asintomáticos, o bien presentar una enfermedad leve, con fiebre, mialgia o fatiga, tos seca y, en algunos casos, dificultad para respirar, como síntomas principales (Herrera, *et al.*, 2020); algunos pueden experimentar molestias y dolores musculares, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta, vómitos, diarrea y manifestaciones cutáneas (Huang, *et al.*, 2020). Sin embargo, casi el 14% presenta signos y síntomas de enfermedad grave, que requiere hospitalización y soporte con oxígeno y el 5% necesita ingresar en unidades de cuidados intensivos. Los casos severos generalmente incluyen deterioro de la función de diferentes órganos como lesión renal aguda, lesión cardíaca, disfunción hepática y complicaciones graves como SARS, sepsis y shock séptico (Herrera, *et al.*, 2020; Wang, *et al.*, 2020; Chan, *et al.*, 2020; Huang, *et al.*, 2020; Wu, *et al.*, 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Toda la población es susceptible de infectarse con COVID-19, la población más afectada se concentra en la edad adulta (edad media de los primeros 41 casos: 49 años IC_{95%} 41.0 - 58.0) y varones (Huang, *et al.*, 2020; Sifuentes & Palacios, 2020). Los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades, como diabetes, asma, hipertensión, enfermedad coronaria, envejecimiento y obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía grave y complicaciones asociadas con COVID-19 (Herrera, *et al.*, 2020; Wu, *et al.*, 2020; Struyf, *et al.*, 2020; Gutiérrez & Zambrano, 2020). No se ha observado evidencia de infección intrauterina por transmisión vertical en el caso de mujeres embarazadas (Sifuentes & Palacios, 2020).

2019-nCoV

Los nuevos coronavirus parecen emerger periódicamente en humanos, debido principalmente a la alta prevalencia y amplia distribución de coronavirus, la gran diversidad genética, la frecuente recombinación de sus genomas, y al aumento de las actividades de interfaz humano-animal (Zhu, *et al.*, 2019). El SARS-COV-2 es un virus que pertenece al reino Riboviria, orden Nidovirales, suborden Coronidovirineae, familia Coronaviridae, género Betacoronavirus y a la especie de coronavirus relacionado con el SARS. Es un virus esférico pleomórfico que contiene una cadena de RNA monocatenario que va en sentido positivo asociado a una nucleoproteína protegido por una cápside con matriz proteica; en su superficie presenta una glicoproteína que tiene forma de espiga y que sirve de receptor de unión (Gorbalenya, *et al.*, 2020; Villanueva & Escalante, 2020). El genoma viral codifica cuatro proteínas estructurales principales: proteína de las espigas (S o Spike protein),

proteína del nucleocápside (N), proteína de la membrana (M) y proteína de la envoltura (E). La proteína S facilita la entrada a la célula huésped, por lo que es muy importante para determinar la virulencia del SARS-COV-2 (Gaitán, *et al.*, 2019).

La vía e inoculación oral se da mediante gotas de saliva y aerosoles producidos por un paciente infectado y la aspiración del huésped. El virus, una vez localizado sobre el epitelio escamoso estratificado de la lengua y el epitelio glandular, busca los receptores de ECA2 mediante la glicoproteína de superficie en forma de espiga fungiendo como llave. Para que el virus complete la entrada después del proceso inicial la glicoproteína de espiga debe ser activada por una proteasa llamada TMPRSS2 (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Una vez dentro de la célula huésped el genoma se transcribe y luego se traduce, la replicación y transcripción se lleva a cabo en las membranas citoplasmáticas e implican procesos coordinados de síntesis de RNA, continua y discontinua, que son mediados por la replicación viral (Villanueva & Escalante, 2020; Chen, *et al.*, 2020).

Dos de los sitios con mayor cantidad de receptores ECA2 son las glándulas y el epitelio escamoso estratificado de la mucosa de la lengua lo que les confiere ser un reservorio del virus que le permite una replicación adecuada y aumento de su carga viral; por lo tanto, es potencialmente infeccioso en las funciones masticatorias, deglución, habla, respiración y demás del tracto aéreo superior (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020; Villanueva & Escalante, 2020; Chen, *et al.*, 2020).

MANIFESTACIONES ORALES

Una encuesta transversal en línea en donde se incluyó a 1480 pacientes con síntomas similares a los de la influenza, y en 59 de 102 pacientes que dieron positivo para COVID-19, 40 (68%) informaron pérdida del olfato y 42 (71%) informó pérdida o cambios en el gusto. Desafortunadamente, en este estudio no se informaron comorbilidades médicas y/u orales (Yan, *et al.*, 2020). Por otro lado, un estudio epidemiológico multicéntrico europeo, donde se analizó la prevalencia de disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica en una cohorte de 417 casos confirmados por laboratorio de COVID-19 con presentación leve a moderada de la enfermedad, se encontró que el 88.8% de los pacientes presentaban trastornos gustativos. Varios pacientes también presentaron varias comorbilidades, las más comunes incluyeron rinitis alérgica, asma, hipertensión e hipotiroidismo, pero el porcentaje de pacientes con estas afecciones fue bajo (Lechien, *et al.*, 2020). En un meta-análisis de 9 estudios de Europa, América del Norte, China y Medio Oriente, se informó la presencia de disfunción gustativa (n = 1390) en 43.93% (IC_{95%} 20.46% a 68.95%) de los pacientes con COVID-19 (Tong, *et al.*, 2020).

En este mismo contexto, en una revisión sistemática (Amorim *et al.*, 2021), donde se incluyeron 40 estudios publicados en cualquier idioma (33 transversales y 7 informes de casos) de 19 países, se analizaron 10228 pacientes con COVID-19. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para la detección de ARN viral y los ensayos serológicos para la detección de anticuerpos IgG / IgM fueron los métodos más empleados para la confirmación de COVID-19 en estos estudios. Se encontró que el deterioro gustativo fue la manifestación oral más común, con una prevalencia del 45% (IC_{95%}, 34% a 55%). Cuando se evaluó cada trastorno por separado, la prevalencia de disgeusia fue del 38% (IC_{95%}, 22% a 56%), 35% para hipogeusia (IC_{95%}, 21% a 51%; I₂ = 97%) y 24% para ageusia (IC_{95%}, 15% a 35%). Otros estudios detallan de igual manera, que la alteración del gusto fue la manifestación oral más reportada y por lo tanto descrita durante el COVID-19 con un rango de prevalencia entre el 5.6% (Mao, *et al.*, (2020) y el 92.64% (Bénézit, *et al.*, 2020). Una investigación llevada a cabo en Milán, Italia, encontró que de 59 pacientes con SARS-COV-2, el 34% tenía ageusia (Gutiérrez & Zambrano, 2020). Otros autores informaron que en el 11% de los casos los pacientes mencionaron la alteración del gusto como el primer síntoma de la infección por COVID-19, (Hjelmesæth & Skaare, 2020), mientras que otros reportes incluso describieron la alteración del gusto como el síntoma único o de inicio en la enfermedad leve o como síntoma inicial de pacientes que finalmente presentan insuficiencia respiratoria más grave debido a neumonía atípica (Jang, *et al.*, 2021; Biadsee, *et al.*, 2020). Otro resultado señala que la resequedad de boca y ambligeusia, se manifestaron en una proporción relativamente alta en 108 pacientes con COVID-19 (47.2% y 46.3%, respectivamente); y el 11.1% de los pacientes presentaron sequedad e inflamación de la boca (Chen, *et al.*, 2020).

Recientemente, la xerostomía o síndrome de boca seca se ha relacionado con COVID-19, ya que se ha encontrado principalmente entre los pacientes con COVID-19. En un estudio de serie de casos en 128 pacientes ambulatorios no hospitalizados que fueron puestos en cuarentena, 72 pacientes (28 hombres, 44 mujeres) presentaron xerostomía, y se encontró una fuerte asociación con ardor en la boca y cambios en el gusto ($p = 0.002$, $p = 0.009$, respectivamente), (Biadsee, *et al.*, 2020).

En cuanto a las lesiones de la mucosa oral, en una revisión de informes de casos (Amorim *et al.*, 2021), se describen presentando aspectos clínicos diversos, como úlceras, ampollas, máculas y placas, variando en cantidad, color, tamaño y localización (tabla 1). La lengua, el paladar, los labios, la encía y la mucosa bucal se vieron afectados. En casos leves, las lesiones de la mucosa oral se desarrollaron antes o al mismo tiempo que los síntomas respiratorios iniciales; sin embargo, en aquellos que requirieron medicación

y hospitalización, las lesiones se desarrollaron aproximadamente de 7 a 24 días después del inicio de los síntomas.

Otro estudio observó que en 666 pacientes con COVID-19, que tenían neumonía leve a moderada, el 40.65% (304) presentaron una o más manifestaciones mucocutáneas. Los hallazgos en la cavidad oral se presentaron en 78 casos (25.7%), incluyendo papilitis lingual transitoria (11.5%), glositis con indentaciones laterales (6.6%), estomatitis aftosa (6.9%), glositis con depilación irregular (3.9%) y mucositis (3.9%). Se notificó sensación de ardor en el 5.3% de los pacientes y las alteraciones del gusto (disgeusia) se asociaron comúnmente (Capocasale, *et al.*, 2021).

En otra revisión narrativa de casos (Jimenez, *et al.*, 2020), se encontraron tres manifestaciones orales diferentes: alteración del gusto, ampollas y úlceras orales y lesiones orales asociadas con enfermedades similares a Kawasaki (eritema, sangrado de labios, "lengua de fresa"). A partir del análisis de la literatura, también se reportaron manifestaciones orales asociadas a otras alteraciones dermatológicas; tal es el caso de tres mujeres positivas para COVID-19, de entre 58 y 77 años, con máculas palatinas y petequias asociadas con una erupción similar al eritema multiforme. Se encontró que esta manifestación ocurría en promedio 19.5 días después de la infección. Además, se registró un caso de estomatitis herpética de 100 pacientes intubados (Rivera, *et al.*, 2020).

Uno de los temas de interés durante el brote de COVID-19 es la posible asociación entre la enfermedad de Kawasaki (EK) y la infección por coronavirus. La EK puede mostrar cambios en los labios y la cavidad oral, que incluyen eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento, sangrado de labios, "lengua de fresa". Cuando la EK se presenta en asociación con COVID-19, sus manifestaciones clínicas son peores en comparación con las características clínicas informadas en la literatura; por lo tanto, en estos casos, se informó como una enfermedad similar a Kawasaki (Verdoni, *et al.*, 2020). Un estudio observacional mostró que, durante el brote de COVID-19, la EK tuvo una incidencia mensual al menos 30 veces mayor que la incidencia mensual de los 5 años anteriores en el distrito de Bérgamo. El estudio reportó 10 pacientes pediátricos afectados por esta condición, 5 de ellos presentaban la forma clásica y 5 la forma incompleta. El 80% de los pacientes diagnosticados de forma clásica presentaron alteraciones de los labios o de la cavidad bucal, o ambos y uno de ellos presentó adenopatías cervicales posteriores. La conjuntivitis no exudativa asociada con cambios en los labios y la mucosa oral se destacó en uno de los pacientes afectados por la forma incompleta de Kawasaki (Verdoni, *et al.*, 2020). Además, un reporte de caso de los Estados Unidos describió a un paciente de 5 años, diagnosticado con Kawasaki incompleto asociado con fiebre (hasta 39.4°

C durante 8 días), labios secos, agrietados y eritematosos, conjuntivitis no exudativa y linfadenopatía sin erupción cutánea (Rivera, *et al.*, 2020).

En el análisis de otra revisión (Iranmanesh, *et al.*, 2021), las manifestaciones orales incluyeron úlcera, erosión, ampolla, vesícula, pústula, lengua fisurada o depapilada, mácula, pápula, placa, pigmentación, halitosis, áreas blanquecinas, costra hemorrágica, necrosis, petequias, hinchazón, eritema y sangrado espontáneo. Los sitios más comunes de afectación en orden descendente fueron: lengua (38%), mucosa labial (26%), paladar (22%), encía (8%), mucosa bucal (5%), orofaringe (84%) y amígdalas (1%). Los diagnósticos sugeridos de las lesiones fueron estomatitis aftosa, lesiones herpetiformes, candidiasis, vasculitis, similar a Kawasaki, similar a eritema multiforme, mucositis, erupción farmacológica, enfermedad periodontal necrotizante, angina bullosa, queilitis angular, atípica, Síndrome de Sweet y síndrome de Melkerson-Rosenthal.

Las lesiones orales fueron sintomáticas en 68% de los casos y fueron casi iguales en ambos sexos (49% mujeres y 51% masculino). El tiempo de latencia entre la aparición de los síntomas sistémicos y las lesiones orales fue de 4 días antes hasta 12 semanas después del inicio de los síntomas sistémicos. En tres casos, las lesiones orales precedieron a los síntomas sistémicos y en cuatro casos aparecieron simultáneamente síntomas orales y sistémicos. Las lesiones orales cicatrizaron entre 3 y 28 días después de la aparición. Los pacientes de mayor edad y mayor gravedad de la enfermedad COVID-19 tenían lesiones orales más extensas y graves (Iranmanesh, *et al.*, 2021). La descripción de las lesiones fueron las siguientes: a) **lesiones aftosas**, aparecieron como múltiples úlceras superficiales con halos eritematosos y pseudomembranas de color blanco amarillento en las mucosas tanto queratinizadas como no queratinizadas. En un paciente, las lesiones orales aparecieron simultáneamente con síntomas sistémicos. Se observaron lesiones aftosas sin necrosis en pacientes más jóvenes con infección leve, mientras que las lesiones aftosas con necrosis y costras hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia en pacientes mayores con inmunosupresión e infección grave. La regresión de las lesiones orales se asoció en paralelo con la mejora de la enfermedad sistémica (Iranmanesh, *et al.*, 2021; Brandão, *et al.*, 2021); b) **lesiones ulcerativas o erosivas**, aparecieron como lesiones dolorosas con bordes irregulares en lengua, paladar duro y mucosa labial, después de un tiempo de latencia de 4 a 7 días y en un caso, las lesiones aparecieron 3 días antes del inicio de los síntomas sistémicos y se recuperaron después de 5 a 21 días (Iranmanesh, *et al.*, 2021; Chaux-Bodard, *et al.*, 2020; Soares, *et al.*, 2020; Indu, 2020); c) **lesiones herpetiformes**, se presentaron como múltiples úlceras dolorosas, unilaterales, redondas de color gris amarillento con un borde eritematoso en las mucosas queratinizadas y no queratinizadas. Las manifestaciones de estas lesiones precedieron,

coincidieron o siguieron a los síntomas sistémicos. En un caso, la lengua geográfica apareció después de la recuperación de lesiones herpetiformes (Carreras, *et al.*, 2020; Iranmanesh, *et al.*, 2021; dos Santos, *et al.*, 2020; Aghazadeh, *et al.*, 2020; Kämmerer, *et al.*, 2020). Se reportó la presencia de placas o parches blancos y rojos en el dorso de la lengua, la encía y el paladar de pacientes con COVID-19 confirmado o sospechado (Iranmanesh, *et al.*, 2021; Dos Santos, *et al.*, 2020; Díaz, *et al.*, 2020; Corchuelo & Ulloa, 2020); d) **lesiones similares a eritema multiforme** aparecieron como ampollas, gingivitis descamativa, máculas eritematosas, erosiones y queilitis dolorosa con costra hemorrágica en pacientes con lesiones cutáneas diana en las extremidades. Las lesiones aparecieron entre 7 y 24 días después del inicio de los síntomas sistémicos y se recuperaron después de 2 a 4 semanas; (Carreras, *et al.*, 2020; Rivera, *et al.*, 2020; Iranmanesh, *et al.*, 2021; Labé, *et al.*, 2020). e) **lesiones similares a la angina bullosa**, se presentaron ampollas eritematosas violetas asintomáticas sin sangrado espontáneo en la lengua y el paladar duro en dos casos confirmados de COVID-19 (Iranmanesh, *et al.*, 2021; Cruz, *et al.*, 2020); f) **enfermedad periodontal necrotizante (EPN)**: se informa de una mujer de 35 años con sospecha de COVID-19 que presentó fiebre, linfadenopatía submandibular, halitosis severa y lesiones orales las cuales incluyeron una encía dolorosa, eritematosa y edematosa generalizada con necrosis de las áreas interpapilares y sangrado. El diagnóstico sugerido fue gingivitis necrozante por coinfecciones bacterianas (especialmente *Prevotella intermedia*) junto con COVID-19 (Patel & Woolley, 2021). A este respecto, los análisis metagenómicos de las personas infectadas con el coronavirus 2 del SARS-COV-2 con frecuencia detectan lecturas bacterianas anormalmente altas de *Prevotella intermedia* además de géneros patógenos comunes implicados en la aparición y progresión de enfermedades bucales como *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Treponema* y *Veillonella*. *Prevotella intermedia* se considera una de las principales especies bacterianas etiológicas de varias lesiones periodontales agudas que, junto con las especies de *Fusobacterium* y *Treponema*, constituyen una gran proporción de la microbiota presente en las lesiones de EPN. Las EPN son más prevalentes en pacientes con VIH. De manera similar en términos mecánicos, la infección por SARS-COV-2 puede predisponer a los individuos a EPN a través de la coinfección bacteriana propagada por *Prevotella intermedia* (Chakraborty, 2020). En un estudio, cuyo objetivo fue investigar la presencia de SARS-COV-2 en el tejido periodontal realizando biopsia post-mortem en siete casos fatales de COVID-19, las siete autopsias estudiadas con pruebas de laboratorio positivas para COVID-19 incluyeron al 57.14% de los pacientes con una edad promedio de 47.4 (rango 8 a 74). En cinco casos, el tejido periodontal fue positivo para SARS-COV-2 (RT-PCR). Los análisis histopatológicos mostraron alteraciones morfológicas en los queratinocitos del epitelio de unión, una

vacuolización del citoplasma y núcleo y pleomorfismo nuclear; los hallazgos de este estudio muestran que el tejido periodontal parece ser un objetivo del SARS-COV-2 y puede contribuir durante mucho tiempo a la presencia del virus en las muestras de saliva, observando que es posible que la respuesta del tejido periodontal sea diferente en individuos con COVID-19 que son asintomáticos o tienen solo síntomas leves. Estos hallazgos pueden indicar un nuevo enfoque para comprender el patrón de contaminación de COVID-19 (Fernandes, *et al.*, (2020): g) **vesículas y pústulas**, se encontró un informe de una niña de 9 años que presentó fiebre, debilidad, dolor abdominal y diarrea que coincidió con un exantema papular eritematoso oral y acral. Las lesiones orales incluyeron erupciones vesiculares y erosiones en la lengua y la mucosa bucal. La prueba de PCR para COVID-19 fue positiva. Las lesiones curaron después de 1 semana (Aghazadeh, *et al.*, 2020). También hubo otro informe sobre un hombre de 51 años que presentó fiebre, fatiga, tos seca, disgeusia, anosmia y una serología positiva para COVID-19. Después de 10 días, apareció eritema generalizado en paladar duro y orofaringe con petequias y pústulas en el borde del paladar blando. El diagnóstico sugerido fue enantema por COVID-19 y las lesiones curaron a los pocos días (Díaz, *et al.*, 2020); h) **petequias**, en algunos estudios, se notificaron en el labio inferior, el paladar y la mucosa de la orofaringe. El tiempo de latencia para los pacientes con petequias fue más corto en comparación con los pacientes con petequias y lesiones maculares (Cebeci & Çaşkurlu, 2019; Rivera, *et al.*, 2020; Corchuelo & Ulloa, 2020; Jimenez, *et al.* (2020), i) **lesiones inespecíficas (mucositis)**, varios estudios se informaron máculas, placas, pápulas y placas eritematosas violáceas en la lengua, la mucosa de los labios, el paladar duro y la orofaringe (Cebeci & Çaşkurlu, 2019; Rivera, *et al.*, 2020; Soares, *et al.*, 2020; Cruz, *et al.*, 2020; Patel & Woolley, 2021; Malih, *et al.*, (2020; Tomo, *et al.*, 2020); y j) **pigmentación posinflamatoria**, un informe de pigmentación en la encía adherida e interpapilar en una mujer de 40 años (Corchuelo & Ulloa, 2020).

CONCLUSIONES

La investigación actual muestra que el daño del coronavirus en los órganos respiratorios y otros órganos podría estar relacionado con la distribución de los receptores de la ECA2 en el sistema humano. Se ha comprobado que la cavidad oral es el portal de ingreso perfecto para infección por SARS-COV-2 por la especial afinidad del virus con los receptores ECA2 presentes en las células de la mucosa oral, lengua y glándulas salivales. Una vez instaurada la enfermedad, el virus tendría la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral e inmunosuprimir al paciente, permitiendo la posible aparición de infecciones oportunistas. Esto, combinado con la terapia farma-

cológica y trastornos de las glándulas salivales, cuya etiología aún no está del todo clara, contribuiría al desarrollo de trastornos sensoriales y a resultados adversos relacionados con la salud bucal.

La alteración del gusto se considera una de las manifestaciones orales más frecuentes directamente relacionado con la infección por SARS-COV-2, con diferentes grados que varían desde ageusia, disgeusia, e hipogeusia. Las alteraciones del gusto pueden ser uno de los primeros signos de COVID-19 y puede ser el único síntoma de COVID-19 en formas asintomáticas y leves de la enfermedad aunque también se han considerado como un efecto secundario del tratamiento con COVID-19.

Aparte de la alteración del gusto, se detectaron varios casos de manifestaciones orales que lo más probable es que se presenten como coinfecciones y manifestaciones secundarias con múltiples aspectos clínicos debidas a tratamientos para COVID-19 o relacionadas con una condición sistémica debilitada de los pacientes y no como un tipo de afección causada por el SARS-COV-2. No hay evidencia científica en la literatura que certifique qué síntomas orales puede causar realmente el SARS-COV-2. De hecho, a partir del análisis de la literatura consultada, es difícil notar que las condiciones clínicas que manifiestan los pacientes se deben al SARS-COV-2. La falta de higiene oral, las infecciones oportunistas, el estrés, las enfermedades subyacentes (diabetes mellitus, inmunosupresión, entre otras), el traumatismo (secundario a la intubación), el compromiso vascular y la respuesta hiperinflamatoria secundaria al COVID-19 podrían ser los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de lesiones orales en pacientes con COVID-19.

Finalmente, es importante contar con un equipo especializado en odontología dentro de los hospitales para comprensión y evaluación de signos y síntomas orales en pacientes diagnosticados con infección por SARS-COV-2 a fin de poder evidenciar si las manifestaciones orales forman parte de la semiología de la infección de este nuevo coronavirus.

REFERENCIAS

- Abduljalil**, J.M., Abduljalil, B.M. (2020). Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-COV-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*, 35:1-8.
- Aghazadeh**, N., Homayouni, M., Sartori-Valinotti, J.C. (2020). Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int J Dermatol* ,59(9):1153-1154.
- Amorim** Dos Santos, J., Normando, A., Carvalho da Silva, R. L., De Paula, R. M., Cembranel, A. C., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *Int J of infectious diseases*, 97, 326–328.
- Amorim** Dos Santos, J., Normando, A., Carvalho da Silva, R.L., Acevedo, A.C., De Luca Canto, G., Sugaya, N., Santos-Silva, A.R., Guerra E. (2021). Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dental Res*, 100(2): 141–154.
- Andersen**, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., Garry, R.F. (2020). The proximal origin of SARS-COV-2. *Nat Med*,1-3.
- Bénézit**, F., Le Turnier, P., Declerck, C., Paillé, C., Revest, M., Dubée, V., RAN COVID Study Group. (2020). Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, S1473-3099(20), 30297–30298.
- Biadsee**, A., Biadsee, A., Kassem, F., Dagan, O., Masarwa, S., Ormianer, Z. (2020). Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms—A Potential Pathway to Early Diagnosis *Otolaryngol Head Neck Surg*, 163(4): 722–728.
- Brandão**, T.B., Gueiros, L.A., Melo, T.S., et al. (2021). Oral lesions in patients with SARS-COV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 131(2):e45-e51.
- Capocasale**, G., Nocini, R., Faccioni, P., Donadello, D., Bertossi, D., Albanese, M., & Zotti, F. (2021). *How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. Clin Experimental Dental Res*, 7(1), 101–108.
- Cardoso**, F.T., Lima, M.J., Cavlcante, C.M., Buzzati, P.L., Perez, O.S. (2020). COVID-19 e a Cavidade Bucal: Interações, Manifestações Clínicas e Prevenção. *ULAKES J Med* 1 (EE) 98-105.
- Carreras**, P.M., -Presas, C., Amaro Sánchez, J., López-Sánchez, A. F., Jané-Salas, E., Somacarrera Pérez, M. L. (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-COV-2 infection. *Oral diseases*, 27(53):710-712.
- Cebeci**, K.F., Çaşkurlu, H. (2019). Mucosal involvement in a COVID-19-positive patient: A case report. *Dermatol Ther.*, 4(6):E272-7.

- Chakraborty, S.** (2020). Metagenome of SARS-COV2 patients. OSF Preprints. <https://osf.io/jegwq/>
- Chaux- Bodard, A.G., Deneuve, S., Desoutter, A.** (2020). Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.*, 2020;26(2):18.
- Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C., Poon, R.W., Tsoi, H.W., Lo, S.K., Chan, K.H., Poon, V.K., Chan, W.M., Ip, J.D., Cai, J.P., Cheng, V.C., Chen, H., Hui, C.K., Yuen, K.Y.** (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.*, 15; 395(10223):514-523.
- Chen, L., Zhao, J., Peng, J., Li, X., Deng, X., Geng, Z., et al.** (2020). Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Cell Prolif., 53(12): e12923.
- Chen, X., Tian, J., Li, G.,** (2020). Initiation of a new infection control system for the COVID-19 outbreak. *Lancet Infect Dis.*, 20(4):397-398.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395: 507-13.
- Corchuelo, J., Ulloa, F.C.** (2020). Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19. *Case Report Int J Infect Dis.*,100:154-157.
- Cruz, T.R.O., Peraza, L.A.J., Guimaraes, D.M., Matos, V.L.H.** (2020). 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.*, 40(6):555-60.
- Dos Santos, J.A., Normando, A.G., da Silva, R.L., et al.** (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis.*, 9.
- Díaz, R.M., Jimenez, R. A., Villarroel M.** (2020). Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis. Advance online publication.* <https://doi.org/10.1111/odi.13555>.
- Falcón, G.B., Falcón, P.G.** (2021). Repercusiones en la Cavidad Oral Causadas por la Infección con COVID-19. *Int. J. Odontostomat.*,15(1):23-26.
- Farook, F. F., Mohamed Nuzaim, M. N., Taha Ababneh, K., Alshammari, A., & Alkadi, L.** (2020). COVID-19 Pandemic: Oral Health Challenges and Recommendations. *European J Dent.*, 14(S 01), S165–S170.
- Fernandes M.B., Dolhnikoff, M., et al.,** (2020). Periodontal tissues are targets for SARS-COV-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol.*, 13(1):1848135.
- Gaitán, L., Leyva, E., Cruz, R., Carmona, D., Ruiz, Rodríguez, M., Arenas, A.** (2019). COVID-19 y el cirujano dentista. *Rev Odont Mex.*, 23(4):207-2015.

- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., et al.** (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses –a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020. *Nature Microbiology*, 5(3):536-544.
- Gralinski, L.E., Menachery, V.D.** (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 12 (2): 135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
- Gutiérrez, F., Zambrano, R.** (2020). Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema. *Odontol. Sanmarquina*, 23(4): 419-424.
- Herrera, D., Serrano J., Roldán S., Sanz M.** (2020). Is the oral cavity relevant in SARS-COV-2 pandemic? *Clin Oral Invest.*, 24:2925-2930.
- Hjeltnes, J., Skaare, D.** (2020). Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *J Norwegian Med Associat.*, 140(7).
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al.** (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A., Zumla, A.** (2020). Human Coronavirus Infections—Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), and SARS-COV-2. *Reference Module in Biomedical Sciences*, B978-0-12-801238-3.11634-4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11634-4>.
- Indu, S.** (2020). Multiple oral ulcerations—an initial manifestation of COVID-19 infection: a personal experience. *J Oral Maxillofac Pathol.*, 24 (2):227.
- Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., Zartab, H., & Aflatoonian, M.** (2021). Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Therapy*, 34(1), e14578.
- Jang, Y., Son, H. J., Lee, S., Lee, E. J., Kim, T. H., Park, S. Y.** (2020). Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-COV-2 pneumonia. *Infect Control and Hospital Epidemiol.*, 41,1103.
- Jimenez, C.J., Ortega, Q.D., de Perosanz, L.D., et al.** (2020). Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatol.* 2020;156(10):1134-6.
- Jimenez, C. J., Ortega, Q. D., Carretero, B. I., Suarez, V. A., Saceda, C. D., Moreno, G.C., Fernandez, N D.** (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: Clinical and histological findings. *Clin Experimental Dermatol.*, 45, 892–895.
- Kämmerer, T., Walch, J., Flaig, M., French, L.E.** (2020). COVID-19 associated herpetic gingivostomatitis. *Clin Exp Dermatol.*, 46(1):174-176.
- Labé, P., Ly, A., Sin, C., et al.** (2020). Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 34(10):e539-e541.
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., et al.** (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate

- forms of coronavirus diseases (COVID-19): a multi-center European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 277(8), 2251–2261.
- Lu**, H., Stratton, C.W., Tang, Y.W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.*,92(4):401-402.
- Malih**, N., Hajinasrollah, G., Zare, M., Taheri, M. (2020). Unexpected presentation of COVID-19 in a 38-year-old male patient: a case report. *Case Rep Dermatol.* 2020;12(2):124-131.
- Mao**, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q. Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77, 683–690.
- Mousavizadeh**, L., Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect*, 54(2):159-163.
- Nemeth**, M., Matus, C., Carrasco, R. (2020). Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomat.*, 14(4): 555-560.
- Nuno**, G.A., Carrillo, M.P., Magaletsky, M.K., Ríos, C.M., *et al.* (2021). Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *British J Dermatol.*, 184(1): 184–185.
- Patel**, J., Woolley, J. (2021). Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.*, 27 Suppl 3:768-769.
- Rivera**, F.E.I., Santos, R., Simpson, S., Garg, P. (2020). Incomplete Kawasaki disease in a child with COVID-19. *Indian Pediatrics*, 57, 680–681.
- Sifuentes**, R.E., Palacios, R.D. (2020). COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.*, 77(2), 47-53.
- Soares**, C.D., de Carvalho, R.A., de Carvalho, K.A., de Carvalho, M.G., de Almeida, O.P. (2020). Letter to editor: oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 25(4):e563.
- Struyf**, T., Deeks, J.J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeftang, M.M.G., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Dittich, S., Domen, J., Horn, S.R., Van den Bruel, A. (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7*. doi: 10.1002/14651858.CD013665. Accessed 12 March 2021.
- Tomo**, S., Miyahara, G.I., Simonato, L.E. (2020). Oral mucositis in a SARS-cov2-infected patient: secondary or truly associated condition? *Oral Dis.*, *Letter to the editor*. <https://doi.org/10.1111/odi.13570>.
- Tong** JY, Wong A, Zhu D, *et al.* (2020). The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 163:3-11.

- Torres, L.J.** (2020). ¿Cuál es el origen del SARS-COV2? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 58(1):1-2.
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., D'Antiga, L.** (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-COV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*, 395, 1771–1778.
- Villanueva, S.F., Escalante, M.L.** (2020). SARS-COV-2 modelo de inoculación en la cavidad oral. *Revisión de la literatura. Int. J. Odontostomat.* 14(4):495-500, 2020.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al.** (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.*, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang, C., Wu, H., Ding, X., Ji, H., Jiao, P., Song, H., Li, S, Dua, H.** (2020). Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med Hypotheses.*, 140:109789.
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., Song, Y.** (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 180 (7), 934–943.
- Wu, Y.C., Chen, C.S., Chan, Y.J.** (2020). The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chin Med Assoc.*, 83(03):217–220.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., Chen, Q.** (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.*, 12(1):8.
- Yan, C.H., Faraji, F., Prajapati, D.P., et al.** (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with Influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.*, 10(7):806-813.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., et al.** (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 579(7798):270–273.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al.** (2019). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 382:727-733.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., Han, Z.** (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.