



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

Manifestaciones orales mayormente descritas en pacientes con COVID-19.

Trabajo de Titulación para optar al título de ODONTÓLOGO

Autor:
PROAÑO GAVILANES BORIS WLADIMIR

Tutor:
Dra. Verónica Alejandra Guamán Hernández

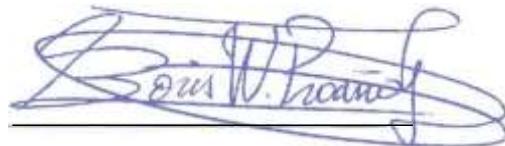
Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Boris Wladimir Proaño Gavilanes, con cédula de ciudadanía 172008175-9, autor del trabajo de investigación titulado: Manifestaciones orales mayormente descritas en pacientes con COVID-19, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Boris Wladimir Proaño Gavilanes

C.I: 172008175-9

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación “Manifestaciones orales mayormente descritas en pacientes con COVID-19”, presentado por, Boris Wladimir Proaño Gavilanes, con cédula de identidad 172008175-9, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dra. María Mercedes Calderón Paz
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Mauro Ramiro Costales Lara.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Verónica Guamán.
TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Manifestaciones orales mayormente descritas en pacientes con COVID-19”, presentado por Boris Wladimir Proaño Gavilanes, con cédula de identidad número 172008175-9, bajo la tutoría de Dra. Verónica Alejandra Guamán Hernández certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Presidente del Tribunal de Grado
Dra. Katy Llory Otero



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. María Mercedes Calderón Paz



Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Mauro Ramiro Costales Lara





CERTIFICACIÓN

Que, **PROAÑO GAVILANES BORIS WLADIMIR** con CC: **1720081759**, estudiante de la Carrera **ODONTOLOGÍA, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**MANIFESTACIONES ORALES MAYORMENTE DESCRIPTAS EN PACIENTES CON COVID-19**", cumple con el 9 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 22 de octubre de 2024

Dra. Verónica Alejandra Guamán Hernández
TUTOR(A) TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DEDICATORIA

En primera instancia, a Dios por bendecirme y permitir que culmine esta etapa importante en mi vida. A mis padres Fanny y Víctor por su paciencia, dedicación, esfuerzo y perseverancia. A mis hermanos y amigos por brindarme su apoyo, cariño y conocimiento siendo todos pilares importantes en los que me apoye para salir adelante como estudiante.

Boris Wladimir Proaño Gavilanes

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo por acogerme en sus aulas y permitirme ser un profesional de la Salud. A mi tutora Dra. Verónica Guamán por aceptar ser mi guía en este proyecto de investigación. A cada uno de mis docentes quienes durante mi formación como profesional compartieron valiosos conocimientos para desarrollarme, gracias por aportar con su sabiduría.

Boris Wladimir Proaño Gavilanes

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

CAPITULO I 14

 1. INTRODUCCIÓN 14

 1.1. OBJETIVOS 16

 1.1.1. Objetivo General 16

 1.1.2. Objetivos específicos 16

 CAPITULO II 17

 2. MARCO TEÓRICO 17

 2.1.1. Definición de COVID-19 y su impacto en la salud 17

 2.1.2. Clasificación de las variantes del SARS-COV-2 18

 2.1.3. Modos de transmisión directa e indirecta del SARS-CoV-2 19

 2.1.4. Receptores celulares del SARS-CoV-2 20

 2.1.5. Mecanismo de infección del SARS-CoV-2 21

 2.1.6. Replicación del SARS-CoV-2 21

 2.1.7. Características y etapas clínicas de la infección por SARS-CoV-2 22

 2.1.8. Manifestaciones orales reportadas 23

 2.2. Clasificación de las manifestaciones orales 26

 2.2.1. Clasificación según la severidad 26

 2.2.2. Clasificación según la frecuencia 27

 2.2.3. Clasificación Según la frecuencia de aparición 27

 2.2.4. Clasificación según la severidad del cuadro clínico 27

 2.3. Factores que influyen en la variabilidad de las manifestaciones orales 28

2.4. Relación entre las manifestaciones orales y los mecanismos patogénicos del SARS ..	28
2.5. Mecanismos de infección del SARS-CoV-2 y su relación con los tejidos orales.	29
2.6. Relación entre el estado inmunológico y las manifestaciones orales.....	30
2.7. Impacto de las terapias médicas para COVID-19 en las manifestaciones orales.....	31
CAPITULO III	32
3. Metodología	32
3.1. Tipo de Investigación	32
3.2. Diseño de la investigación.....	32
3.3. Población de estudio.....	32
3.4. Muestra de estudio.....	32
3.5. Criterio de selección	33
3.5.1. Criterios de inclusión	33
3.5.2. Criterios de exclusión	33
3.6. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	33
3.7. Ecuaciones de búsqueda	34
3.8. Pregunta PICO	35
3.9. Caracterización de los estudios	35
CAPITULO IV	40
4. RESULTADOS	40
4.1. Tipos de lesiones orales en pacientes COVID-19	40
4.2. Clasificación de las manifestaciones orales que se presenta con mayor prevalencia en pacientes COVID-19.	43
4.2.1. Alteración del Gusto	43
4.2.2. Xerostomía.....	43
4.2.3. Lesiones de la mucosa oral	43
4.2.4. Manifestaciones Menos Comunes	44
4.3. Zona de cavidad oral que presentó mayor frecuencia de manifestaciones orales.	47

4.4. Relación de las manifestaciones orales con los posibles mecanismos patogénicos del virus SARS-CoV-2	49
4.5. Discusión	52
CAPITULO V	55
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	55
5.1. Conclusiones.....	55
5.2. Recomendaciones	57
6. BIBLIOGRAFÍA	58
7. ANEXOS	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de lesión oral en pacientes COVID-19	42
Tabla 2. Prevalencia de manifestaciones según los estudios.....	44
Tabla 3. Prevalencias ubicadas por tipo de lesión	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama Prisma 2020.....	34
Figura 2. Porcentaje de publicaciones por año	35
Figura 3. Publicaciones por el tipo de estudio.....	36
Figura 4. Porcentaje de publicación por país.....	36
Figura 5. Artículos por cuartil de revista de publicación	37
Figura 6. Porcentaje por base de datos	37
Figura 7. Distribución de artículos por área	38
Figura 8. Artículos por colección de datos	38
Figura 9. Tipos de lesiones orales producto del COVID-19	41
Figura 10. Clasificación de manifestaciones orales detectadas producto del COVID-19 ...	46
Figura 11. Prevalencia estimada de alteraciones orales en relación con el COVID-19	46
Figura 12. Frecuencia promedio estimada de zonas con manifestaciones orales.....	48

RESUMEN

El presente estudio analiza las principales manifestaciones orales en pacientes con COVID-19. El trabajo de investigación es una revisión sistemática de la literatura, siguiendo la metodología PRISMA, se analizaron estudios publicados de los últimos 5 años; recuperando un total de 29 publicaciones de los principales acervos académicos científicos, además se planteó la pregunta PICO para la especificación del tema y el grupo de estudio. Los resultados principales indican una alta prevalencia de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, siendo las alteraciones del gusto (hasta un 60% de los casos), xerostomía (17.8% a 44%) y lesiones ulcerativas (hasta 47%) las más comunes. La lengua emergió como el sitio más afectado, seguida por la mucosa bucal y labial. Se identificó una amplia variedad de lesiones, incluyendo úlceras aftosas, petequias, candidiasis y lesiones similares al herpes. Sin embargo, se observaron discrepancias en la prevalencia y tipos de lesiones reportadas entre diferentes estudios. Se concluye finalmente que las manifestaciones orales son un aspecto clínicamente relevante de la COVID-19 con potenciales implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Lo que implica incluir evaluaciones orales exhaustivas en el manejo de pacientes con COVID-19 y sugieren la necesidad de más investigación estandarizada para comprender mejor la relación entre el SARS-CoV-2 y la salud oral.

Palabras clave: Enfermedades infecciosas, Virus, Salud bucal, Epidemiología, COVID-19

ABSTRACT

The present study analyzes the main oral manifestations in patients with COVID-19. The research work is a systematic review of the literature, following the PRISMA methodology, published studies of the last 5 years were analyzed; retrieving a total of 29 publications from the main scientific academic collections, in addition the PICO question was posed for the specification of the subject and the study group. The main results indicate a high prevalence of oral manifestations in patients with COVID-19, with taste alterations (up to 60% of cases), xerostomia (17.8% to 44%) and ulcerative lesions (up to 47%) being the most common. The tongue emerged as the most affected site, followed by the buccal and labial mucosa. A wide variety of lesions were identified, including aphthous ulcers, petechiae, candidiasis, and herpes-like lesions. However, discrepancies in the prevalence and types of lesions reported were observed between different studies. It is finally concluded that oral manifestations are a clinically relevant aspect of COVID-19 with potential diagnostic, prognostic and therapeutic implications. This implies including comprehensive oral evaluations in the management of patients with COVID-19 and suggests the need for further standardized research to better understand the relationship between SARS-CoV-2 and oral health.

Keywords: Infectious diseases, Virus, Oral health, Epidemiology, COVID-19.



Reviewed by:

Mg. Javier Andrés Saltos Chacán
ENGLISH TEACHER
c.c. 0202481438

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación se centra en la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 denominada COVID-19, con un enfoque particular en sus implicaciones para la práctica odontológica y las manifestaciones orales de la enfermedad. La COVID-19 emergió como una crisis de salud global a finales de 2019 y rápidamente se convirtió en una pandemia que ha afectado a millones de personas en todo el mundo.⁽¹⁾⁽²⁾ Este estudio aborda la etiología, epidemiología, patogénesis y manifestaciones clínicas de la enfermedad, con especial atención a su impacto en la salud oral y la práctica dental.

La pandemia de COVID-19 ha planteado desafíos sin precedentes para los profesionales de la salud, incluidos los odontólogos. El interés académico de este trabajo radica en la necesidad de comprender a fondo la enfermedad, en particular su etiología, patogénesis y manifestaciones clínicas, con énfasis en aquellas que afectan la cavidad oral. La investigación sobre el SARS-CoV-2 ha demostrado que el virus presenta una afinidad específica por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), ambos presentes en los tejidos orales.⁽³⁾ Este conocimiento es crucial para que los odontólogos puedan identificar posibles casos de COVID-19 en etapas tempranas, contribuyendo así a la prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Desde una perspectiva profesional, este trabajo busca proporcionar a los odontólogos las herramientas necesarias para adaptar su práctica a la nueva realidad impuesta por la pandemia. La comprensión de los mecanismos de transmisión del virus, las manifestaciones orales de la enfermedad y las medidas de prevención son fundamentales para garantizar la protección de los profesionales de la salud y los pacientes en el entorno dental.⁽⁴⁾⁽³⁾

La pandemia de COVID-19 ha ejercido un impacto significativo a nivel mundial, no solo sobre la salud pública, sino también sobre la economía, el sistema educativo y las interacciones sociales. Este trabajo aborda una enfermedad que ha provocado millones de contagios y muertes a nivel global. Hasta enero de 2023, se habían confirmado 656 millones de casos y más de 6.6 millones de muertes en todo el mundo.⁽⁵⁾ En Ecuador, hasta enero de 2022, se habían reportado 569,184 casos y 24,747 muertes confirmadas.⁽⁶⁾

La comprensión de la COVID-19 y sus manifestaciones orales no solo es relevante para los profesionales de la salud, sino también para la sociedad en general. Este conocimiento contribuye a mejorar la detección temprana, el manejo de la enfermedad y, en última instancia, a controlar su propagación. Además, la información sobre las medidas preventivas y el curso de la enfermedad puede ayudar a reducir la ansiedad y el miedo en la población general, promoviendo comportamientos más informados y responsables.⁽⁴⁾

La metodología utilizada en este trabajo se fundamenta en una revisión exhaustiva y crítica de la literatura científica disponible sobre la COVID-19. Esto incluye el análisis de informes y directrices de organizaciones internacionales de salud, principalmente la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ la revisión de estudios científicos sobre la estructura y comportamiento del virus SARS-CoV-2, incluyendo investigaciones sobre su genoma, proteínas estructurales y mecanismos de infección,^(4,10,11) y el examen de investigaciones clínicas sobre las manifestaciones de la enfermedad, con un enfoque particular en las manifestaciones orales y su relevancia para la odontología.⁽³⁾

Se estudiaron datos epidemiológicos globales y específicos de Ecuador, con estadísticas sobre casos confirmados, muertes y vacunación.⁽¹²⁾ Además, se revisaron aspectos de la patogénesis de la COVID-19, abarcando las etapas de la enfermedad y los mecanismos de la respuesta inmune.⁽¹³⁾ También se evaluó literatura referente a medidas preventivas y de control de la infección, especialmente en el contexto de la práctica odontológica.⁽¹⁴⁾ Esta metodología permite una comprensión integral de la COVID-19, desde su etiología hasta sus implicaciones clínicas y sociales, con un enfoque específico en su relevancia para la odontología.

El análisis de las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, basado en la revisión de diversas fuentes bibliográficas, revela que las complicaciones más comunes incluyen lesiones en la mucosa oral, alteraciones del gusto, xerostomía y ulceraciones.⁽¹⁵⁾ La relación entre los receptores ACE2 y TMPRSS2 en la cavidad oral se ha vinculado a la susceptibilidad del tejido oral al virus, destacando la cavidad oral como una posible vía de transmisión. Además, se han observado manifestaciones como la lengua y otros cambios orales que podrían facilitar el diagnóstico temprano en la práctica odontológica.⁽¹²⁾

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo General

Analizar las manifestaciones orales mayormente descritas en pacientes con COVID-19 mediante la revisión de fuentes bibliográficas.

1.1.2. Objetivos específicos

- Distinguir las diferentes manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 reportadas en la literatura científica.
- Clasificar las manifestaciones orales según su frecuencia y gravedad, basándose en los hallazgos de los estudios incluidos en la revisión.
- Relacionar las manifestaciones orales con los posibles mecanismos patogénicos del virus SARS-CoV-2, basándose en estudios revisados.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1.1. Definición de COVID-19 y su impacto en la salud.

Según la OMS la COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus denominado Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) miembro del subgénero *Sarbecovirus*, género *Betacoronavirus* que pertenece a la subfamilia *Coronavirinae*, familia *Coronaviridae* y del orden *Nidovirales*. Coronavirus altamente contagioso, muta y evoluciona continuamente produciendo variantes con transmisibilidad, patogenicidad y capacidad de escape inmunológicos variables, además ha demostrado producir secuelas post agudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC) de etiología poco clara. ^(4,10,11,16)

El SARS-CoV-2 visto al microscopio electrónico presenta una forma aproximadamente esférica con capacidad considerable a cambiar de condición (pleomorfismo) y un diámetro de partícula que oscila entre 60 y 140 nanómetros. El virus tiene aspecto de corona otorgado por su proteína espiga y una envoltura de bicapa lipídica que encapsula su genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de entre 27 a 30 kilobases de longitud. ^(4,10,17)

El genoma se organiza en el siguiente orden del extremo 5' al 3': marco de lectura abierto ORF1ab, la proteína S, ORF3a, E, M, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, N y ORF10. Dos tercios del genoma (ORF1ab) están destinados a codificar 16 proteínas no estructurales (nsp1–nsp16), mientras que el tercio restante se divide entre genes estructurales que codifican proteínas accesorias como orf3a, orf3b, orf6, orf7a, orf7b, orf8, orf9b y orf10, además de las proteínas estructurales N, S, M y E. ^(11,18)

La glicoproteína S (Espiga) mediante su subunidad S1 desempeña un papel clave en el reconocimiento y unión al receptor de la célula huésped durante la infección viral. Además, de requerir la escisión de una proteasa celular (Furina), para dirigir la fusión de la membrana viral con la membrana celular en la subunidad S2; sitio que se relaciona con la transmisión rápida del virus al facilitar los mecanismos de endocitosis en las células humanas. Gracias a su estructura, el virus puede unirse a diversos receptores en las células del huésped, lo que lo convierte en un objetivo prometedor para el desarrollo de anticuerpos, vacunas y tratamientos contra la enfermedad. ^(4,10,11,18)

La glicoproteína transmembrana E (Envoltura) está presente en cantidades limitadas en la envoltura viral, durante el ciclo de replicación esta proteína impulsa el ensamblaje, maduración y liberación de la partícula viral. Tiene las propiedades de un canal iónico asociado con la activación de los inflamasomas y el desarrollo de la hiperinflamación, efectos que son capaces de iniciar una tormenta de citoquinas y contribuir al daño de la barrera epitelial, la patogénesis y la gravedad de la COVID-19. ^(4,10,11,18)

La glicoproteína transmembrana M (Membrana) es la más abundante entre las proteínas estructurales, se caracteriza por determinar la forma de la envoltura viral y brindar soporte al virus. Tiene la capacidad de interactuar consigo misma (Homotípica) y con otras proteínas tipo S, E y N (Heterotipo). Interacciones esenciales para contribuir en el transporte transmembrana de nutrientes, el ensamblaje y liberación de nuevos viriones durante el ciclo viral. ^(16,17)

La proteína N (Nucleocápside) se une a lo largo del genoma viral y lo protege, participa en el ensamblaje y empaquetamiento del ARN genómico. Contribuye en los mecanismos de evasión viral al sistema inmune al interactuar como antagonista de IFN- β ; evita que el interferón detenga la replicación viral en células sanas y la destrucción de células infectadas. Se asocia con la activación del inflamasoma NLRP3 lo que promueve el desarrollo de la hiperinflamación. ^(4,10,11)

Las proteínas accesorias y no estructurales tienen capacidades patogénicas y funciones de virulencia que le permiten al virus bloquear varias vías de señalización de IFN, suprimir la respuesta antiviral y estrés celular. Estos procesos colaboran para permitir que el SARS-CoV-2 se multiplique en una variedad de células y al mismo tiempo que superen las capacidades antivirales de la inmunidad innata y adaptativa. ⁽¹⁰⁾

2.1.2. Clasificación de las variantes del SARS-COV-2

La nomenclatura científica para las diversas variantes del SARS-CoV-2 ha surgido gradualmente, y a menudo se ha utilizado de manera "coloquial" el nombre del país o la ubicación donde se detectaron (como la cepa británica), junto con un código de la base de datos Pangolín (B.1.1.7) y otro que proviene de la plataforma Nextstrain (20I/501Y.V1). Estos múltiples sistemas de nomenclatura pueden causar confusiones con frecuencia. ⁽²⁰⁾

La OMS, con el fin de simplificar la información, comenzó a otorgar nombres sencillos y fáciles de pronunciar a las variantes clave. Anunció que las letras griegas se asignarán

únicamente a los VOC, mientras que los VOI se identificarán utilizando sistemas de nomenclatura científica ya establecidos, como los que emplean Nextstrain y Pango (por ejemplo, XBB.1.5/23A).⁽²¹⁾

Las distintas variantes de SARS-CoV-2 se han clasificado según su grado de importancia:⁽²⁰⁾

Las variantes de interés (VOI) son aquellas que se han relacionado con alteraciones que afectan el receptor de unión del virus a las células. Estas variantes pueden provocar una disminución en la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por infecciones naturales o por la vacunación, así como una reducción en la efectividad de los tratamientos. También pueden tener un impacto diagnóstico significativo o se prevé que aumenten la transmisibilidad y/o gravedad de la infección, lo que resulta en la agrupación de casos y brotes, aunque su prevalencia en otros países es limitada. Ejemplos de estas variantes incluyen Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron.⁽²⁰⁾

Las variantes de preocupación (VOC) abarcan aquellas que presentan evidencia de un incremento en la transmisibilidad o gravedad, así como una disminución en la capacidad neutralizante de los anticuerpos, ya sean generados de forma natural o a través de la vacunación. También incluyen variantes que muestran una reducción en la efectividad de los tratamientos o fallos en las pruebas diagnósticas. Ejemplos de estas variantes son Épsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda y Mu.⁽²⁰⁾

Las variantes de alta importancia (VOHC) son aquellas para las que hay evidencia clara de que las medidas preventivas y terapéuticas son significativamente menos efectivas en comparación con las variantes que circulaban anteriormente. Afortunadamente, hasta ahora no se ha identificado ninguna variante de SARS-CoV-2 que encaje en esta categoría.⁽²⁰⁾

La OMS ha establecido una categoría adicional llamada variante bajo vigilancia (VUM) para aquellas variantes que presentan características similares a las de las variantes de preocupación, pero que necesitan un mayor monitoreo y reevaluación debido a la insuficiencia de evidencia científica. Ejemplos de estas variantes incluyen AV.1, R1, B.1.466.2 y B.1.1.519.⁽²⁰⁻²²⁾

2.1.3. Modos de transmisión directa e indirecta del SARS-CoV-2

Actualmente, el SARS-CoV-2 se propaga entre las personas principalmente mediante gotitas de saliva o secreciones nasales, que son las gotas respiratorias que una persona infectada expulsa al estornudar, toser o hablar, y que pueden afectar a quienes se encuentran a corta

distancia. Muchos investigadores consideran que la saliva y las secreciones son los vehículos del virus para propagar las infecciones de humano a humano.⁽²³⁾

De lo expuesto anteriormente, se deduce que la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través del “contacto directo instantáneo”, lo que implica que las gotas respiratorias infecciosas penetran en una o más “puertas” del cráneo visceral personal, como la boca, la nariz y los ojos. También se puede transmitir por contacto directo con fómites contaminados con SARS-CoV-2 en el entorno inmediato de una persona infectada (como al tocarse o darse la mano) o al entrar en contacto con superficies contaminadas indirectamente por gotitas respiratorias infecciosas, seguido de contacto con la cavidad nasal, la cavidad oral o los ojos.⁽²³⁾

2.1.4. Receptores celulares del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 se une a los receptores del huésped mediante sus glicoproteínas S, que facilitan la fusión de membranas y la invasión viral. El receptor principal del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 de membrana (ACE2). La presencia de un dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína S del virus es crucial para la entrada del virus en la célula huésped. El RBD localizado en la subunidad S1 interactúa directamente con ACE2.⁽¹⁰⁾

Después de la interacción entre el RBD y el receptor, la proteína S experimenta una escisión proteolítica en la subunidad S1 N-terminal y la subunidad S2 C-terminal, llevada a cabo por las proteasas del huésped. Esta proteólisis parcial es catalizada principalmente por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y puede ser activada por furina o por proteasas similares a la furina, como la plasmina, o a través del mecanismo de endocitosis mediante catepsinas B/L.⁽¹⁰⁾

El ingreso del SARS-CoV-2 en las células huésped es un proceso complejo y multifactorial. Incluso el mecanismo principal asociado con ACE2 requiere la participación de muchas moléculas auxiliares en el proceso: proteinasas, correceptores y activadores de su expresión. La presencia de correceptores, en particular, permite al SARS-CoV-2 infectar células con baja expresión de ACE2 en las membranas.⁽¹⁰⁾

Los estudios in vitro también sugieren el papel potencial de la neuropilina-1 (NRP-1), un miembro de una familia de proteínas de señalización, que ha demostrado que actúa como factor de entrada y potencia la infectividad del SARS-CoV-2. También se sabe que otras

proteasas específicas de tejido (TMPRSS4 y TMPRSS11D) y proteasas endosómicas (CTSB, CTSL, BSG) median la entrada del virus para la replicación intracelular.⁽³⁾

La expresión de los principales factores de entrada del SARS-CoV-2, como ACE2 y TMPRSS, entre otros, ha sido detectada en la mucosa oral, la lengua y las glándulas salivales.⁽³⁾ La variedad de mecanismos del tropismo del SARS-CoV-2 a los tejidos humanos puede explicar su alta contagiosidad, así como la invasión viral de los órganos internos durante la progresión del COVID-19.⁽¹⁰⁾

2.1.5. Mecanismo de infección del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 puede ingresar a las células a través de dos vías:

Peptidases unidas a la membrana del huésped. - El principal mecanismo de entrada comienza con la unión de la proteína S de la envoltura viral, que se une principalmente al factor de entrada del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa ubicada en la membrana celular. La proteína S se divide en las subunidades S1 y S2 a través de una proteasa del huésped, presumiblemente furina. La subunidad S1 se separa del resto de la proteína S, mientras que la S2 es escindida por la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), derivada del huésped, lo que expone el péptido de fusión necesario para la fusión de la membrana de la célula huésped y la posterior invasión celular.⁽³⁾

Endocitosis. - La vía endosómica se activa cuando la proteína de pico del SARS-CoV-2 interactúa con el receptor ACE2 de la célula huésped, que se encuentra en la membrana celular, con la posterior endocitosis del virus. En el endosoma, la catepsina L procesa la proteína de pico, dividiéndola en S1 y S2, lo que facilita la fusión de la cápside viral con la membrana endosómica. Este procesamiento endosómico resulta en la liberación del genoma del virus. No obstante, ACE2 y TMPRSS2 son factores fundamentales en el proceso de infección por SARS-CoV-2.⁽³⁾

2.1.6. Replicación del SARS-CoV-2

Una vez que el genoma del SARS-CoV-2 ingresa a la célula, se libera en el citoplasma, donde los ribosomas del huésped comienzan la traducción del gen replicasa, que se compone de dos ORF que codifican dos poliproteínas. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) que son escindidas por dos proteasas virales (PLpro y 3CLpro) en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16), que forman parte del complejo de replicación-transcripción viral (RTC). Estas

nsps crean vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplasmático rugoso (RER), donde se lleva a cabo la replicación viral.^(3,24-26)

Dentro de estas vesículas, una ARN polimerasa dependiente de ARN produce moldes de ARN de cadena negativa que utiliza para replicar nuevos genomas y para transcribir entre siete y nueve ARN subgenómicos, de los cuales se generan las proteínas estructurales. Tras su síntesis, las proteínas E, M y S se asocian con el retículo endoplasmático, mientras que la proteína N forma la nucleocápside al unirse al ARN viral. Los viriones se ensamblan en el compartimento intermedio del retículo endoplasmático de Golgi (ERGIC), desde donde se liberan en vesículas que se dirigen hacia la membrana y son expulsadas de la célula infectada mediante exocitosis.^(3,24-26)

2.1.7. Características y etapas clínicas de la infección por SARS-CoV-2

Características y etapas clínicas de la infección por SARS-CoV-2

En varios estudios se proponen tres estadios clínicos de la enfermedad:

2.1.7.1. Etapa 1 (leve): Establecimiento temprano de la enfermedad

Esto sugiere que el período de incubación varía de 1 a 14 días, siendo lo más común un rango de 3 a 7 días, y se asocia con síntomas leves que a menudo son inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca, así como mialgias, cefaleas, manifestaciones del tracto respiratorio superior, náuseas, diarrea o pérdida del sentido del gusto y/o del olfato. Durante esta etapa, el SARS-CoV-2 se multiplica y se asienta en el huésped, enfocándose principalmente en el sistema respiratorio. Durante el período de incubación, el paciente es contagioso y el virus puede transmitirse a través de gotículas, secreciones respiratorias y contacto directo. Los cambios de laboratorio más comunes en esta fase incluyen un aumento de la proteína C-reactiva (PCR), enzimas hepáticas, así como una ligera linfopenia y neutrofilia.⁽¹⁹⁾

2.1.7.2. Etapa 2 (moderada): afectación pulmonar (IIa) sin y (IIb) con hipoxia

Durante la segunda semana, hasta el 80% de los pacientes pueden presentar neumonía viral, caracterizada por tos, disnea, fiebre y, en algunos casos, hipoxia (definida como un PaO₂/FiO₂ de menos de 300 mmHg). Desde el punto de vista radiológico, se pueden observar infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado en las imágenes obtenidas tanto por radiografía de tórax como por tomografía computarizada. Los análisis de sangre muestran linfopenia, junto con transaminasas elevadas. Los marcadores de inflamación

sistémica (IL-6, velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSG), PCR, dímero D y ferritina) se encuentran aumentados, aunque no en niveles excesivos. ⁽²⁷⁾

2.1.7.3. Etapa 3 (severa): Hiperinflamación sistémica

Esta es la fase más grave de la enfermedad, que afecta aproximadamente al 15% de los pacientes y se presenta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica, incluyendo la IL-6, están significativamente elevados y puede desarrollarse una condición similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica (SHLH). Los pacientes con formas más graves de la enfermedad también muestran aumentos en las citocinas proinflamatorias, dímero D, ferritina, troponinas y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), así como una notable neutrofilia y linfopenia. Además, pueden experimentar shock, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. Finalmente, puede producirse un fallo multiorgánico. ⁽²⁷⁾

2.1.8. Manifestaciones orales reportadas

2.1.8.1. Disgeusia

Se ha observado que alrededor del 40% de los pacientes con COVID-19 experimentan disfunción del sentido del gusto, la cual se diagnostica más frecuentemente entre los días 2 y 14 tras la exposición al SARS-CoV-2. Esta disfunción suele persistir durante 2 semanas, aunque en los casos más graves puede extenderse hasta 4 semanas. ^(3,28) Además, se encontró que la severidad de la disgeusia está estrechamente relacionada con la gravedad de la COVID-19, y que la disgeusia puede actuar como una señal de alerta. ⁽²⁸⁾

Lin W. et al., proponen tres posibles mecanismos que causan disgeusia en pacientes COVID-19:

Según Mahmoud et al., la disfunción de las papilas gustativas ocurre porque el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar directamente las células gustativas, lo que genera disgeusia. Doyle et al. identificaron que el receptor ACE2 se expresa en las células gustativas humanas de tipo II y que el virus puede replicarse en estas células a través de hibridación in situ. Los efectos citopáticos virales producidos dentro de las células gustativas de las papilas pueden provocar destrucción local y una manifestación clínica de pérdida del gusto. La destrucción masiva de las células gustativas produce un deterioro duradero del olfato y el gusto, que se observó en el 11% de los pacientes en una encuesta de seguimiento de 6 meses sin ninguna

recuperación y en el 30% de los individuos con una recuperación sólo parcial. El tiempo de recuperación normal de la mayoría de los pacientes es corto y varía de 4 a 17 días. Además, se reveló que la capa de células madre gustativas de las papilas fungiformes del paciente habrían estado dañadas durante varias semanas, lo que podría explicar por qué la disgeusia duró por mucho más tiempo.⁽³⁾

La disgeusia podría ser una consecuencia de la infección del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP) por el SARS-CoV-2, lo que generaría una alteración del sistema nervioso. Este síntoma fue uno de los más frecuentes en pacientes con COVID-19. Dado que se ha encontrado expresión de ACE2 en algunas áreas del cerebro, se considera que el SNC podría ser un objetivo del virus. Autopsias de pacientes con COVID-19 revelaron distintos grados de daño cerebral y la presencia de ARN viral en el tejido cerebral. Además, estudios detectaron el virus en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes. Estas evidencias sugieren que el SARS-CoV-2 puede atacar el SNC. Se han propuesto dos mecanismos principales para la infección del SNC mediada por ACE2: la vía hematogena, en la que el virus atraviesa la barrera hematoencefálica infectando células endoteliales o leucocitos; y la vía neural, en la que el virus utiliza los nervios olfatorio, trigémino y vago para llegar al cerebro desde la cavidad nasal y el tracto respiratorio. Asimismo, debido a su capacidad neurotrópica, el SARS-CoV-2 podría dañar los nervios craneales responsables de la percepción del gusto (VII, IX y X). Sin embargo, se requiere más investigación para confirmar si la infección del SNC está directamente relacionada con la disgeusia en estos pacientes.⁽³⁾

La disfunción olfativa (DO), una de las disfunciones sensoriales más comunes en pacientes con COVID-19, también puede ser una de las causas importantes de disgeusia en los pacientes. Aproximadamente el 41,5% de los pacientes tenían disgeusia y DO como síntoma principal. El cerebro integra el sabor, el olor, la textura, la temperatura, la apariencia o el sonido de la comida o la bebida para formar el sabor. La ínsula, la corteza orbitofrontal caudal (OFC) y la corteza cingulada anterior (ACC) del cerebro mostraron una activación superpuesta en respuesta a sabores y olores presentados de forma independiente, lo que indica que estas áreas pueden ser cruciales en la integración del gusto y el olfato. Curiosamente, las supuestas áreas gustativas primarias ocasionalmente responden a estímulos olfativos, mientras que la corteza olfativa primaria no parece responder a estímulos gustativos. La integración del gusto y el olfato en la ínsula, OFC y ACC con otras regiones del cerebro también está influenciada por los patrones de entrega olfativos y la exposición

previa a combinaciones de gusto/olor. Por lo tanto, las personas con COVID-19 que experimentan DO también pueden experimentar disgeusia como resultado de una disminución del suministro olfativo sin estimulación de la corteza gustativa en el cerebro o una integración defectuosa del olfato y el gusto.⁽³⁾

2.1.8.2.Xerostomía

Las glándulas salivales pueden verse afectadas por una infección de SARS-CoV-2 debido a la presencia de ACE2 y TMPRSS2 en el epitelio ductal, los acinos serosos y mucosos. Según la investigación de Wang C. et al., el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de atacar las glándulas salivales al unirse a los receptores ACE2, lo que puede desencadenar sialoadenitis aguda. Posteriormente, la reparación de las glándulas salivales ocurre mediante la proliferación de fibroblastos y la formación de tejido conectivo fibroso, lo que puede llevar a fibrosis en los acinos y conductos, causando reducción en la secreción salival y obstrucción de los conductos. Esta teoría proporciona una posible explicación de las lesiones observadas en las glándulas salivales en pacientes con COVID-19, siendo la sialoadenitis crónica la alteración histológica más común. También se detectaron células inmunes en las glándulas, lo que sugiere una relación entre la sialoadenitis y las respuestas de las células T. Bruno et al., reportaron cambios morfológicos en las células epiteliales y acinares de las glándulas salivales infectadas, apoyando la idea de que el SARS-CoV-2 puede provocar inflamación local y respuestas inmunológicas en estas glándulas. Además, la respiración bucal incrementada, junto con la reducción de la función de las glándulas salivales debido a la obstrucción nasal en pacientes con COVID-19, puede contribuir a síntomas secundarios como la xerostomía.⁽²⁸⁾

La infección y replicación del SARS-CoV-2 está relacionada con la inflamación y la activación de células inmunitarias a nivel local. El hallazgo histológico más común es la sialoadenitis crónica, que también incluye sialoadenitis linfocítica focal. Mediante imágenes de inmunohistoquímica, se ha observado un predominio de linfocitos T (CD3), junto con una mayor proporción de linfocitos B (CD20) en casos de sialoadenitis linfocítica focal por SARS-CoV-2. Se plantea la hipótesis de que la infección de las células acinares serosas en las glándulas parótidas, submandibulares y en la mucosa oral provoca daño celular directo, además de desencadenar una respuesta inflamatoria local que compromete el funcionamiento de las glándulas salivales, lo que puede llevar a la manifestación clínica de xerostomía.⁽³⁾

2.1.8.3. Lesiones en la mucosa

Xu H. et al., propusieron que debido a los altos niveles de ACE2 presentes en las células epiteliales orales, el SARS-CoV-2 podría invadir directamente estas células. Además, Huang et al., identificaron que el virus también tiene la capacidad de infectar células basales, suprabasales y diferenciadas del epitelio de la mucosa oral. Por otro lado, Sapkota et al., compararon diferentes tejidos y señalaron que el epitelio de la mucosa oral presenta un riesgo bajo de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, aún no está claro si las lesiones en la mucosa oral de los pacientes están directamente causadas por el virus. Otras posibles causas de estas lesiones incluyen respuestas inmunitarias locales, infecciones fúngicas, efectos adversos de fármacos, lesiones por dispositivos médicos, vasculitis o problemas de microcirculación, entre otros factores.⁽²⁸⁾

Las lesiones de la mucosa oral incluyen lesiones de tipo aftosa, lesiones de tipo herpes, lengua geográfica, lesiones de tipo placa, infecciones por hongos, petequias, placa, maculas, eritemas, nódulos, úlceras relacionadas con la reactivación del VHS, herpes zoster oral, gingivitis y encías sangrantes etc. La infección por SARS-CoV-2 de diferentes subconjuntos de células en la cavidad bucal puede explicar algunas características clínicas de la enfermedad, pero son necesarios estudios adicionales para establecer el papel fisiopatológico del virus.⁽²⁸⁾

2.2. Clasificación de las manifestaciones orales

2.2.1. Clasificación según la severidad

Las manifestaciones orales asociadas al COVID-19 pueden clasificarse según su severidad en leves, moderadas y severas. Esta clasificación es crucial para determinar el enfoque terapéutico y el pronóstico del paciente. Las manifestaciones leves incluyen síntomas como irritación menor de la mucosa oral, cambios sutiles en la coloración de los tejidos, y alteraciones leves en la percepción del gusto. Estos síntomas generalmente no interfieren significativamente con la función oral y pueden resolverse sin intervención específica.⁽²⁹⁾

Las manifestaciones moderadas pueden presentar ulceraciones superficiales, lesiones eritematosas más extensas, o alteraciones más pronunciadas en la función salival. Estas manifestaciones pueden causar molestias al paciente y requerir tratamiento sintomático. Las manifestaciones severas implican lesiones extensas o profundas de la mucosa oral, sangrado gingival significativo, alteraciones graves en la producción de saliva, o dificultades

importantes para comer, beber o hablar. Estas manifestaciones pueden requerir intervención médica urgente y seguimiento especializado.⁽³⁰⁾

2.2.2. Clasificación según la frecuencia

Las manifestaciones raras son aquellas que ocurren en menos del 1% de los casos. Aunque poco comunes, estas manifestaciones pueden ser significativas y requerir atención especial cuando se presentan. Ejemplos pueden incluir ciertas lesiones vesiculobulosas o manifestaciones orales atípicas.⁽²⁷⁾

Las manifestaciones poco frecuentes, que ocurren en el 1-10% de los casos, incluyen síntomas como la candidiasis oral o ciertas formas de estomatitis. Aunque no son comunes, su incidencia es suficiente para que los profesionales de la salud estén alertas a su posible aparición. Las manifestaciones frecuentes (10-50%) y muy frecuentes (más del 50%) incluyen síntomas como disgeusia, ageusia y xerostomía. Estos síntomas son considerados característicos de la infección por COVID-19 y su presencia puede incluso ayudar en el diagnóstico temprano de la enfermedad.⁽²⁸⁾

2.2.3. Clasificación Según la frecuencia de aparición.

Las manifestaciones tempranas son aquellas que aparecen en los primeros días de la infección, a menudo antes o simultáneamente con otros síntomas sistémicos. Estos síntomas pueden involucrar cambios en el sentido del gusto y del olfato, que frecuentemente son reportados como los primeros indicios de la infección por SARS-CoV-2. Las manifestaciones intermedias se desarrollan durante el transcurso activo de la enfermedad, usualmente acompañadas de otros síntomas sistémicos. Estas pueden incluir lesiones en la mucosa oral, ulceraciones, o manifestaciones asociadas a la respuesta inflamatoria sistémica.⁽³¹⁾

Las manifestaciones tardías son aquellas que aparecen en la fase de recuperación o post-COVID. Estas pueden ser resultado de los efectos a largo plazo de la infección viral, la respuesta inmune prolongada, o las secuelas del tratamiento. Pueden incluir síntomas persistentes como xerostomía o alteraciones en la percepción del gusto.⁽²⁸⁾

2.2.4. Clasificación según la severidad del cuadro clínico.

En los casos de COVID-19 asintomáticos o con síntomas leves, las manifestaciones orales suelen ser mínimas. Entre ellas se encuentran ligeras alteraciones en el sentido del gusto o una leve sensación de sequedad bucal, que generalmente no afectan de manera considerable

la función oral. En pacientes con COVID-19 moderado, las manifestaciones orales pueden ser más notorias, presentándose con ulceraciones más extensas, alteraciones más marcadas en la producción de saliva o lesiones en la mucosa que generan molestias significativas al paciente. ⁽²⁹⁾

En casos severos de COVID-19 que requieren hospitalización, las manifestaciones orales pueden ser parte de un cuadro clínico más complejo. Pueden observarse lesiones orales extensas, sangrado gingival, infecciones oportunistas como candidiasis oral severa, o complicaciones orales relacionadas con la intubación y ventilación mecánica. ⁽³²⁾

2.3. Factores que influyen en la variabilidad de las manifestaciones orales.

La variabilidad en las manifestaciones orales del COVID-19 es influenciada por múltiples factores, tanto relacionados con el huésped como con el virus. Comprender estos factores es crucial para predecir, diagnosticar y tratar adecuadamente estas manifestaciones. La edad del paciente es un factor significativo. Los pacientes de edad avanzada tienden a presentar manifestaciones más severas debido a la disminución natural de la función inmune y la mayor prevalencia de comorbilidades. Por otro lado, los niños y jóvenes pueden presentar manifestaciones más leves o incluso ser asintomáticos. ⁽³³⁾

Las comorbilidades preexistentes juegan un papel importante. Condiciones como la diabetes, enfermedades cardiovasculares o inmunodeficiencias pueden exacerbar las manifestaciones orales del COVID-19. Por ejemplo, los pacientes diabéticos pueden ser más propensos a desarrollar infecciones fúngicas orales como la candidiasis. El estado inmunológico del paciente es otro factor crucial. Pacientes inmunodeprimidos, ya sea por enfermedades subyacentes o por tratamientos como la quimioterapia, pueden presentar manifestaciones orales más severas y persistentes. Por otro lado, una respuesta inmune exagerada puede llevar a manifestaciones inflamatorias más pronunciadas. La carga viral y la variante específica del SARS-CoV-2 también tienen un impacto en cómo se manifiestan las alteraciones orales. Variantes más virulentas o con mayor tropismo por los tejidos orales pueden causar manifestaciones más severas o frecuentes. Los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19 pueden tener efectos secundarios que se manifiestan en la cavidad oral. Por ejemplo, el uso prolongado de corticosteroides puede aumentar el riesgo de candidiasis oral, mientras que ciertos antivirales pueden causar xerostomía. ⁽³⁴⁾

2.4. Relación entre las manifestaciones orales y los mecanismos patogénicos del SARS

Uno de los mecanismos clave por los cuales el SARS-CoV-2 afecta la cavidad oral es su capacidad para unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), los cuales se encuentran en altas concentraciones en la lengua y las glándulas salivales. Esta interacción facilita la entrada del virus en las células, lo que puede causar daño celular directo, produciendo síntomas como disgeusia y disfunción en la secreción salival. Además, la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la infección del virus también desempeña un papel importante en la aparición de manifestaciones orales. La liberación de citoquinas proinflamatorias, puede desencadenar la inflamación de los tejidos orales, conduciendo a condiciones como gingivitis, periodontitis o estomatitis.⁽³⁵⁾

La llamada "tormenta de citoquinas", una respuesta inmune exagerada observada en casos severos de COVID-19, puede tener efectos profundos en los tejidos orales. Esta respuesta hiperinflamatoria puede causar daño tisular extenso, manifestándose como ulceraciones severas, sangrado gingival o lesiones vesiculobulosas en la mucosa oral. Además, el SARS-CoV-2 puede afectar indirectamente la salud oral a través de sus efectos sistémicos. Por ejemplo, la hipoxia resultante de la afectación pulmonar puede comprometer la cicatrización de lesiones orales, mientras que la microtrombosis asociada a COVID-19 puede afectar el suministro sanguíneo a los tejidos orales. La disfunción endotelial, otro mecanismo patogénico del SARS-CoV-2, puede manifestarse en la cavidad oral como petequias o equimosis en la mucosa, reflejando el daño vascular generalizado asociado con la infección.⁽³⁵⁾

2.5. Mecanismos de infección del SARS-CoV-2 y su relación con los tejidos orales.

El SARS-CoV-2 muestra una afinidad particular por los tejidos orales, ya que estos presentan una alta expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta característica no solo hace de la cavidad oral una puerta de entrada importante para el virus, sino también un sitio de manifestación de la infección. La infección de las células epiteliales orales por el SARS-CoV-2 puede llevar a la lisis celular directa, resultando en la formación de úlceras o erosiones en la mucosa oral. Además, la replicación viral en estas células puede desencadenar una respuesta inflamatoria local, contribuyendo a la aparición de lesiones eritematosas o edematosas.⁽²⁸⁾

Las glándulas salivales son especialmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2 debido a la elevada presencia de receptores ACE2 en ellas. La infección de estas glándulas puede resultar en alteraciones en la producción de saliva, manifestándose como xerostomía

(boca seca) o cambios en la composición salival que pueden afectar la homeostasis oral. La infección de las células gustativas por SARS-CoV-2 se propone como la causa de las alteraciones del gusto, como la disgeusia o la ageusia, que se observan frecuentemente en pacientes con COVID-19. El virus puede causar daño directo a estas células o interferir en la transmisión de las señales gustativas. Además de su impacto directo, el SARS-CoV-2 también puede afectar los tejidos orales de manera indirecta a través de la respuesta inmune que provoca. La infiltración de células inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios pueden causar daño tisular adicional y contribuir a la aparición de diversas lesiones orales. La capacidad del SARS-CoV-2 para infectar células endoteliales también tiene implicaciones para los tejidos orales. Esto puede resultar en microtrombosis y alteraciones en la microcirculación oral, contribuyendo a la aparición de lesiones isquémicas o hemorrágicas en la mucosa oral.^(27,35)

2.6. Relación entre el estado inmunológico y las manifestaciones orales.

En pacientes con un sistema inmune competente, la respuesta inmune inicial puede controlar eficazmente la replicación viral, limitando el daño directo a los tejidos orales. Sin embargo, una respuesta inmune robusta también puede resultar en manifestaciones inflamatorias más pronunciadas, como estomatitis o gingivitis. Por otro lado, los pacientes inmunocomprometidos, ya sea debido a enfermedades subyacentes o tratamientos inmunosupresores, pueden experimentar manifestaciones orales más severas o persistentes. Esto se debe a la incapacidad del sistema inmune para controlar eficazmente la replicación viral, lo que puede resultar en una infección más prolongada y un mayor daño tisular directo. La respuesta inmune adaptativa, particularmente la producción de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, también influye en las manifestaciones orales. Los anticuerpos pueden ayudar a neutralizar el virus y limitar su propagación, potencialmente reduciendo la severidad de las manifestaciones orales con el tiempo.⁽¹⁹⁾

Sin embargo, en algunos casos, una respuesta inmune exagerada o desregulada puede contribuir a manifestaciones orales más severas. La llamada "tormenta de citoquinas" observada en casos graves de COVID-19 puede resultar en daño tisular extenso en la cavidad oral, manifestándose como ulceraciones severas o lesiones necróticas. Además, el estado inmunológico influye en la susceptibilidad a infecciones oportunistas en la cavidad oral. Los pacientes inmunocomprometidos o aquellos que experimentan una supresión inmune temporal debido al COVID-19 pueden ser más propensos a desarrollar infecciones fúngicas

como la candidiasis oral o infecciones virales secundarias. La duración de las manifestaciones orales también está influenciada por el estado inmunológico. Pacientes con una respuesta inmune robusta pueden experimentar una resolución más rápida de los síntomas, mientras que aquellos con un sistema inmune comprometido pueden sufrir manifestaciones más prolongadas o recurrentes.⁽¹⁹⁾

2.7. Impacto de las terapias médicas para COVID-19 en las manifestaciones orales.

Las terapias utilizadas en el tratamiento del COVID-19 pueden tener efectos secundarios significativos que se manifiestan en la cavidad oral, añadiendo complejidad al cuadro clínico y requiriendo consideración en el manejo de estos pacientes. Los corticosteroides, ampliamente utilizados en casos moderados a severos de COVID-19 para controlar la respuesta inflamatoria, pueden tener varios efectos en la salud oral. Por un lado, pueden ayudar a reducir la inflamación en los tejidos orales, potencialmente aliviando algunas manifestaciones. Sin embargo, su uso prolongado puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas, particularmente la candidiasis oral. Además, los corticosteroides pueden afectar la cicatrización de lesiones orales y exacerbar la enfermedad periodontal preexistente.⁽³⁶⁾

Los antivirales utilizados en el tratamiento del COVID-19 también pueden tener efectos en la cavidad oral. Algunos antivirales pueden causar xerostomía (boca seca) como efecto secundario, lo que puede aumentar el riesgo de caries dental y agravar la sensación de disgeusia. Además, ciertos antivirales pueden causar alteraciones en el gusto, contribuyendo a la ageusia o disgeusia ya asociadas con la infección por SARS-CoV-2. Los antibióticos, aunque no son efectivos contra el virus en sí, se utilizan a menudo para prevenir o tratar infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19. El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro puede alterar la microbiota oral, potencialmente llevando a un sobrecrecimiento de hongos y contribuyendo al desarrollo de candidiasis oral.⁽¹²⁾

Algunos tratamientos experimentales para COVID-19 también pueden tener efectos en la salud oral. Por ejemplo, ciertos inhibidores de la IL-6 utilizados para controlar la "tormenta de citoquinas" pueden afectar la respuesta inmune en la cavidad oral, potencialmente alterando la capacidad del cuerpo para combatir infecciones orales.⁽³⁶⁾

CAPITULO III

3. Metodología

3.1. Tipo de Investigación

Esta investigación se clasifica como una revisión sistemática de la literatura, de acuerdo con la metodología establecida por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Este enfoque permite recopilar, evaluar de manera crítica y sintetizar la evidencia existente sobre un tema particular, que en este caso son las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19.

3.2. Diseño de la investigación

El diseño de esta investigación se fundamenta en las directrices de la declaración PRISMA, que establece un marco sistemático para llevar a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se siguieron las etapas recomendadas por PRISMA, que abarcan la formulación de la pregunta de investigación, la búsqueda y selección de estudios, la extracción de datos, la evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo, así como la síntesis de los resultados.

3.3. Población de estudio

La población de estudio está compuesta por pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, sin restricciones de edad, sexo, etnia o gravedad de la enfermedad. Se considerarán estudios realizados en cualquier país y en cualquier entorno clínico (hospitales, clínicas, centros de atención primaria, etc.).

3.4. Muestra de estudio

Al tratarse de una revisión sistemática, no se trabaja con una muestra de pacientes, sino con una muestra de estudios publicados que cumplen con los criterios de elegibilidad establecidos. Se incluyeron todos los estudios relevantes para responder a la pregunta de investigación y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Por tanto, la muestra se considera de tipo intencional no probabilístico.

Protocolo y registro: Se desarrolló un protocolo detallado de la revisión sistemática, que incluye:

- Criterios de elegibilidad de los estudios

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda
- Proceso de selección de estudios y extracción de datos
- Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

3.5. Criterio de selección

Los criterios de selección de los estudios se dividieron en criterios de inclusión y exclusión, que se aplica durante el proceso de revisión de títulos, resúmenes y textos completos de los artículos identificados en las búsquedas bibliográficas.

3.5.1. Criterios de inclusión

- Estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales) o series de casos que reporten manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 confirmado por pruebas de laboratorio (RT-PCR, prueba de antígeno o serología).
- Estudios publicados en inglés o español, desde diciembre de 2019 hasta la fecha de búsqueda.
- Estudios con pacientes de cualquier edad, sexo y gravedad de COVID-19.

3.5.2. Criterios de exclusión

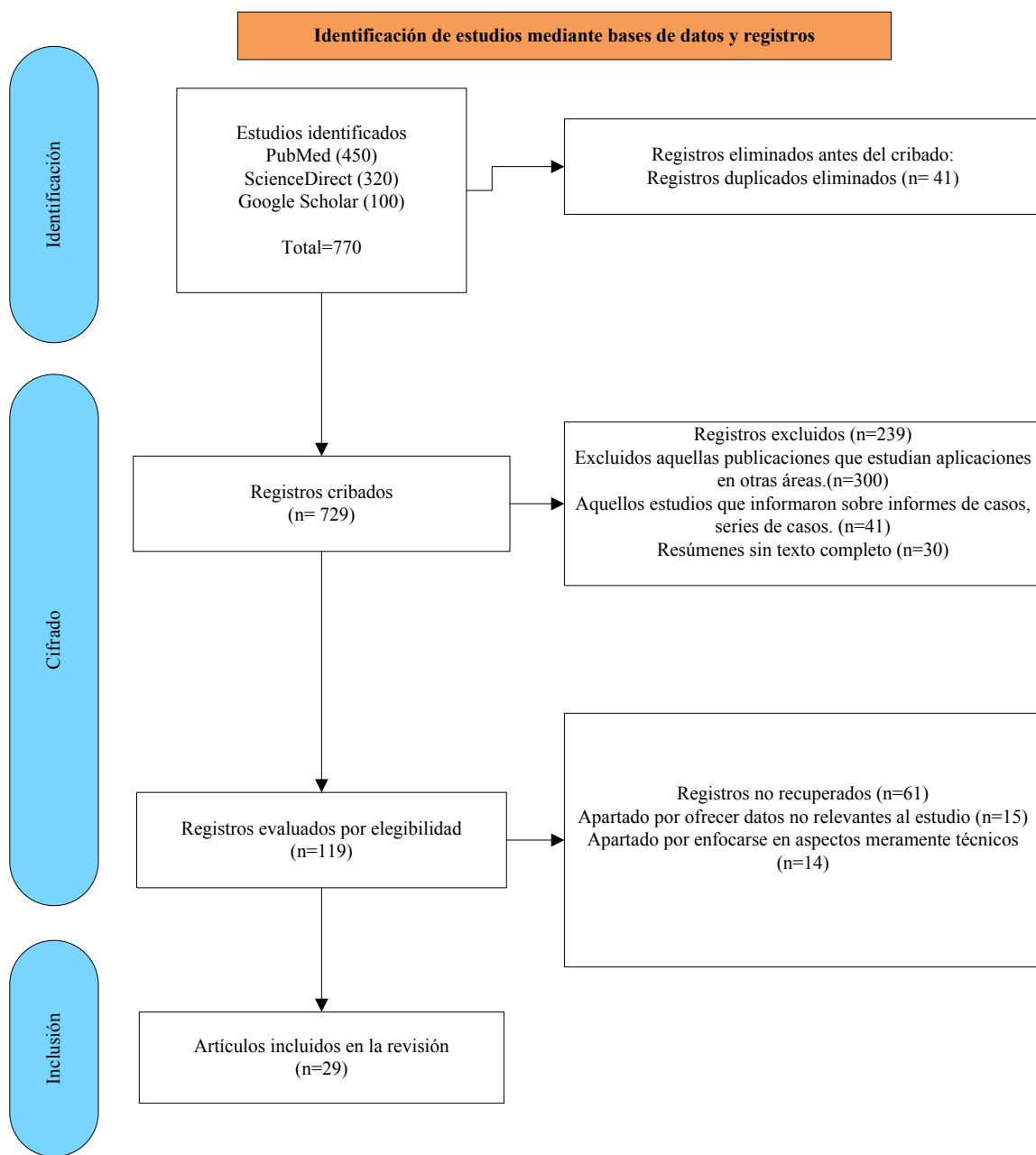
- Revisiones narrativas, opiniones de expertos, cartas al editor o comentarios.
- Estudios sin datos clínicos completos o con información insuficiente sobre las manifestaciones orales.
- Estudios duplicados o con superposición de poblaciones.
- Estudios en animales o modelos in vitro.
- Estudios que no sean accesibles a texto completo.

3.6. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se identificaron las bases de datos relevantes para la búsqueda, como PubMed, Scopus, Science Direct, Google Scholar.

Se desarrolló una estrategia de búsqueda exhaustiva utilizando palabras clave y términos controlados, combinados con operadores booleanos.

Figura 1. Diagrama Prisma 2020



3.7. Ecuaciones de búsqueda

Para asegurar una búsqueda exhaustiva y precisa, se han desarrollado las siguientes ecuaciones de búsqueda adaptadas a las principales bases de datos:

("COVID-19"[MeSH] OR "SARS-CoV-2"[MeSH] OR "COVID-19"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "novel coronavirus"[All Fields]) AND ("Oral Manifestations"[MeSH] OR "oral manifestation*"[All Fields] OR "oral lesion*"[All Fields] OR "oral symptom*"[All Fields] OR "mouth disease*"[All Fields] OR

"stomatitis"[MeSH] OR "stomatitis"[All Fields] OR "oral ulcer*"[All Fields] OR "tongue disorder*"[All Fields] OR "taste disorder*"[MeSH] OR "dysgeusia"[All Fields] OR "ageusia"[All Fields] OR "xerostomia"[MeSH] OR "dry mouth"[All Fields])

3.8. Pregunta PICO

Para estructurar la pregunta de investigación, se utiliza el formato PICO:

P (Población): Pacientes diagnosticados con COVID-19

I (Intervención/Exposición): Infección por SARS-CoV-2

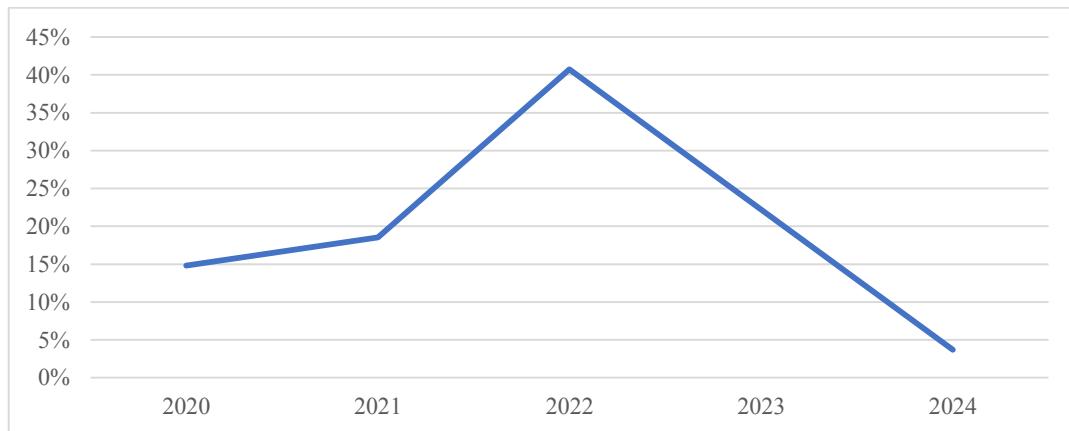
C (Comparación): No aplicable en este caso

O (Outcome/Resultado): Manifestaciones orales

Pregunta PICO: ¿Cuáles son las manifestaciones orales presentes en pacientes diagnosticados con COVID-19?

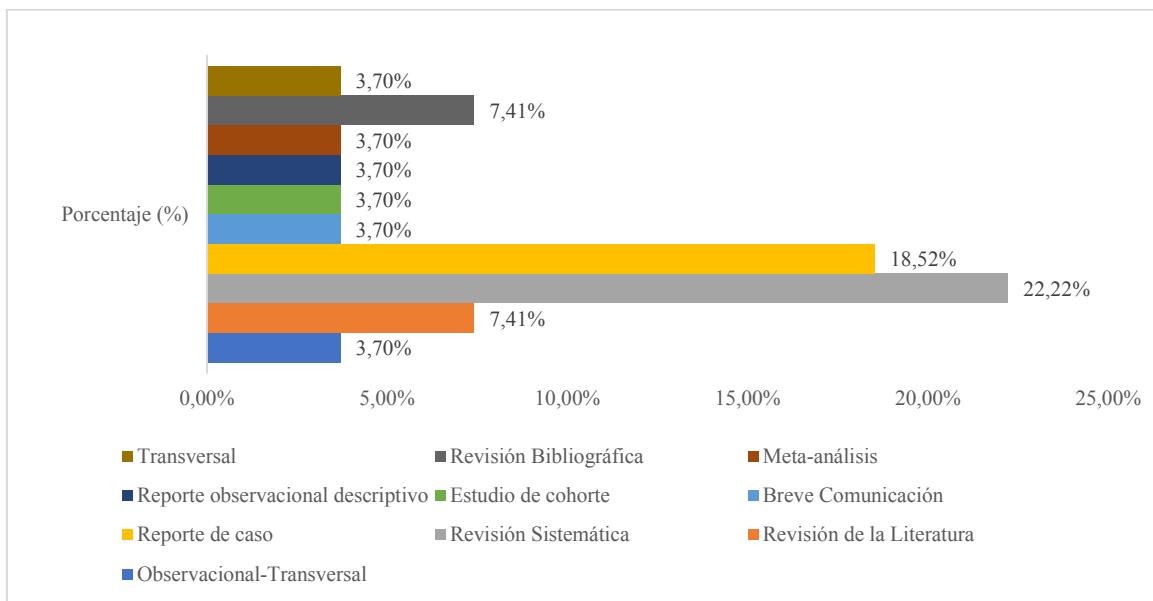
3.9. Caracterización de los estudios

Figura 2. Porcentaje de publicaciones por año



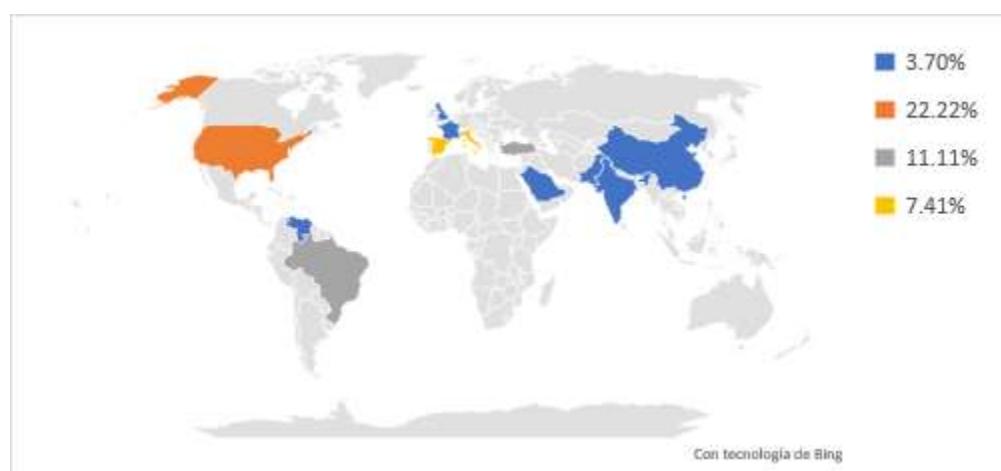
Análisis: La distribución de publicaciones por año muestra que el mayor número de publicaciones se concentra en 2022, con un 41% del total, seguido por 2023 con un 22%. En 2021, las publicaciones representan el 19%, mientras que en 2020 constituyen el 15%. El menor porcentaje corresponde a 2024, con solo el 4% de las publicaciones. Este patrón indica un aumento significativo en el número de publicaciones en 2022, alcanzando su punto máximo antes de disminuir ligeramente en 2023 y 2024.

Figura 3. Publicaciones por el tipo de estudio



Análisis: La distribución de los tipos de estudio revela que las revisiones sistemáticas son las más frecuentes, representando el 22.22% del total. Los reportes de caso siguen con un 18.52%. Tanto las revisiones de la literatura como las revisiones bibliográficas constituyen cada una el 7.41% de los estudios. Los estudios observacionales-transversales, breves comunicaciones, estudios de cohorte, reportes observacionales descriptivos, meta-análisis y estudios transversales cada uno representa el 3.70%. Esto indica una predominancia de estudios de revisión y reportes de caso en el conjunto de datos.

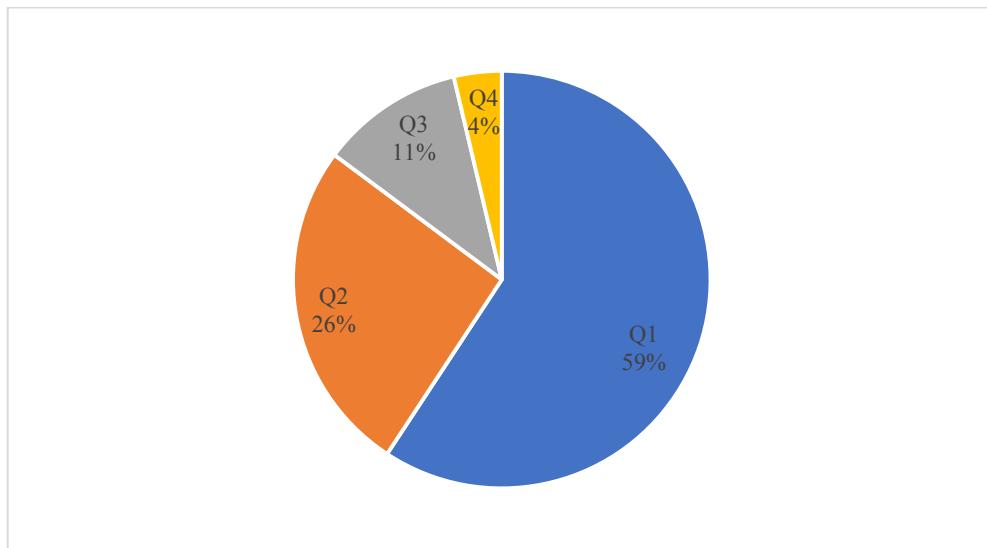
Figura 4. Porcentaje de publicación por país



Análisis: Se muestra la distribución de porcentajes de publicación por países. Estados Unidos tiene la mayor frecuencia con el 22.22% del total. Brasil y Turquía siguen cada uno

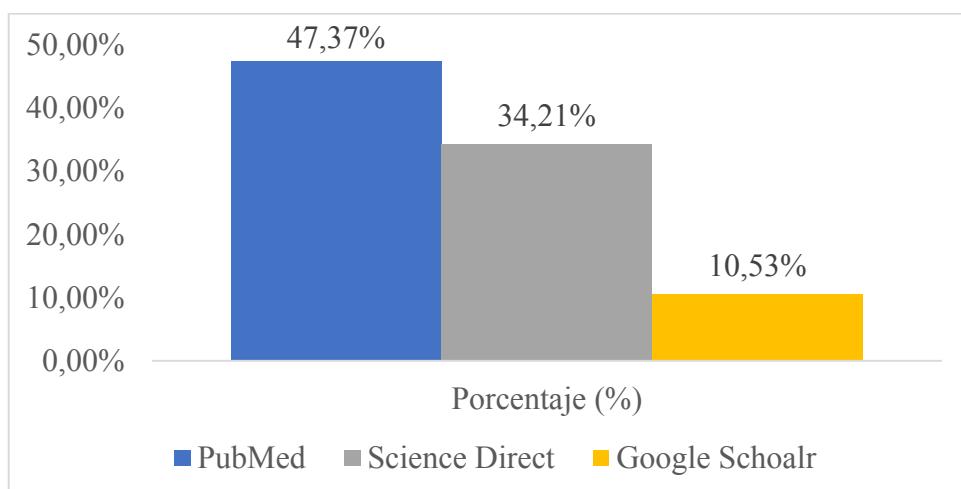
constituyendo el 11.11%. Italia y España representando el 7.41%. Los países de India, China, Pakistán, Reino Unido, Venezuela, Arabia Saudita y Francia representan cada uno el 3.70%.

Figura 5. Artículos por cuartil de revista de publicación



Análisis: La tabla de distribución porcentual de los cuartiles muestra una clara concentración en el primer cuartil (Q1), que representa el 59.26% del total. El segundo cuartil (Q2) sigue con un 25.93%, mientras que el tercer cuartil (Q3) constituye el 11.11%. El cuarto cuartil (Q4) tiene la menor representación con solo el 3.70%. Esto indica una distribución fuertemente sesgada hacia el primer cuartil, con una disminución progresiva en los porcentajes hacia el cuarto cuartil.

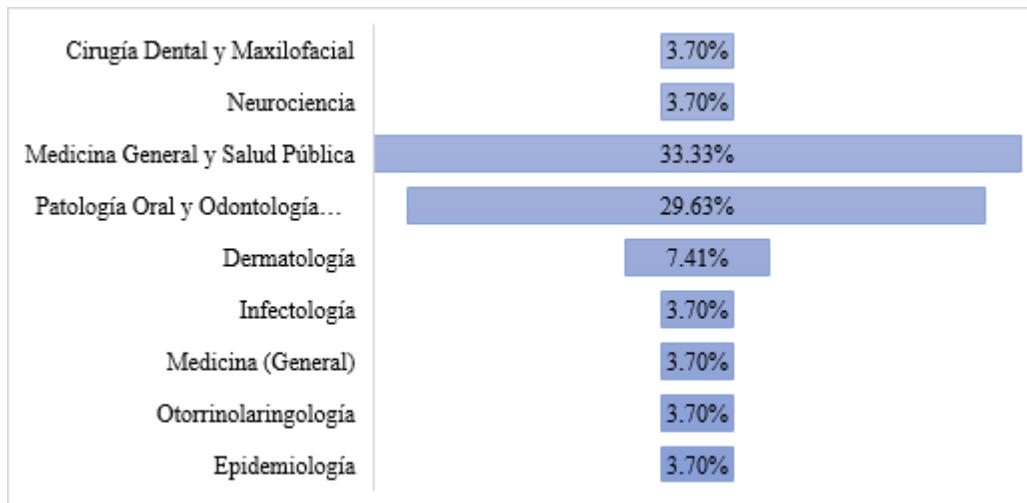
Figura 6. Porcentaje por base de datos



Análisis: La distribución porcentual de las bases de datos muestra una predominancia de PubMed, que representa el 47.37% del total. Science Direct sigue con un 34.21%, lo que

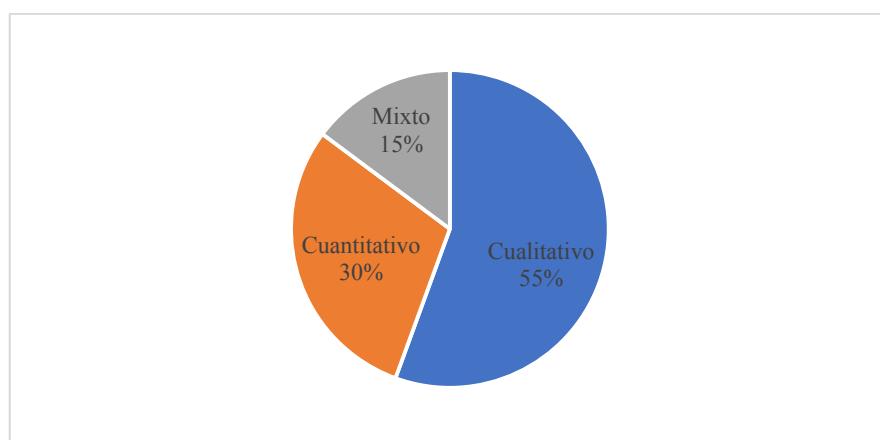
indica que estas dos bases de datos abarcan más del 80% de las frecuencias combinadas. Google Scholar contribuye con un 10.53%.

Figura 7. Distribución de artículos por área



Análisis: La distribución porcentual de las áreas agrupadas revela que Medicina General y Salud Pública es la más representada con un 33.33% del total. Le sigue Patología Oral y Odontología General con un 29.63%. Dermatología constituye el 7.41%, mientras que las áreas de Cirugía Dental y Maxilofacial, Neurociencia, Infectología, Medicina (General) y Otorrinolaringología, cada una representa un 3.70%. Esta distribución denota una concentración notable de publicaciones en las áreas de la Medicina General y Salud Pública y Patología Oral y Odontología General, que juntas abarcan más del 60% del total.

Figura 8. Artículos por colección de datos



Análisis: La distribución porcentual de la colección de datos muestra una clara predominancia de los métodos cualitativos, que representan el 55.56% del total. Los métodos cuantitativos siguen con un 29.63%, mientras que los métodos mixtos constituyen el 14.81%.

Esta distribución indica que más de la mitad de la colección de datos se realiza mediante enfoques cualitativos, con una menor, pero significativa, proporción de datos cuantitativos y mixtos, reflejando una preferencia general por los métodos cualitativos en la colección de datos.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Tipos de lesiones orales en pacientes COVID-19.

Según los artículos revisados existe una tendencia notable de alta prevalencia de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, lo que indica que el SARS-CoV-2 puede tener un impacto significativo en la salud oral. Por ejemplo, en el estudio de Amorim dos Santos y et al. se observaron con frecuencia reportes de candidiasis, herpes simple, lengua geográfica y úlceras orales en pacientes diagnosticados.⁽³⁷⁾

Corchuelo-Ulloa y Oliveira S. manifestaron que otra tendencia fue la identificación de múltiples tipos de lesiones orales, como úlceras aftosas, petequias, pigmentaciones melánicas, y defectos en el desarrollo del esmalte, indicando una diversidad de etiologías posibles.^(12,38)

Las manifestaciones en pacientes con COVID-19 van desde alteraciones morfológicas y defectos en el esmalte hasta lesiones ulcerativas y pigmentaciones, lo que refleja la complejidad de las presentaciones clínicas en la cavidad oral.

Una discrepancia significativa se encontró en la prevalencia y tipo de lesiones observadas. Mientras el estudio de Brandão TB. informaba una alta prevalencia de úlceras aftosas y otras lesiones ulcerativas en pacientes con COVID-19,⁽³⁹⁾ en el estudio de Villarroel-Dorrego M. reportó una prevalencia menor de tales lesiones.⁽⁴⁰⁾ Esta variabilidad puede deberse a diferencias en los métodos de diagnóstico, la severidad de la enfermedad, o la presencia de comorbilidades en los pacientes estudiados.

Asimismo, hay diferencias en la interpretación de ciertas lesiones. Por ejemplo, según Corchuelo-Ulloa las pigmentaciones melánicas observadas en la encía podrían interpretarse como una hiperpigmentación benigna o estar asociadas a una patología subyacente más grave.⁽¹²⁾ Estas variaciones subrayan la necesidad de criterios diagnósticos estandarizados y una mayor investigación para clarificar estas observaciones.

La detallada descripción clínica de las lesiones proporciona una base sólida para el diagnóstico diferencial. La especificación de las características de las mismas, como el tamaño, color, y localización, permite una mejor comprensión de las posibles etiologías y la planificación de intervenciones terapéuticas adecuadas.

Además, la integración de múltiples estudios y casos clínicos en el análisis permite una visión holística de las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, la revisión de Aragoneses J. ⁽⁴¹⁾ clasificó a las manifestaciones bucales en tres categorías principales, lo que facilita la identificación de patrones y la relación con la infección por SARS-CoV-2.

El análisis de las manifestaciones orales en pacientes, especialmente aquellos con COVID-19, muestra una diversidad de lesiones que pueden complicar el diagnóstico y tratamiento. La tendencia de alta prevalencia de lesiones orales en estos pacientes resalta la importancia de una evaluación integral de la salud oral.

Las discrepancias observadas indican la necesidad de estudios más amplios y estandarizados para clarificar la relación entre la COVID-19 y las manifestaciones orales.

Figura 9. Tipos de lesiones orales producto del COVID-19

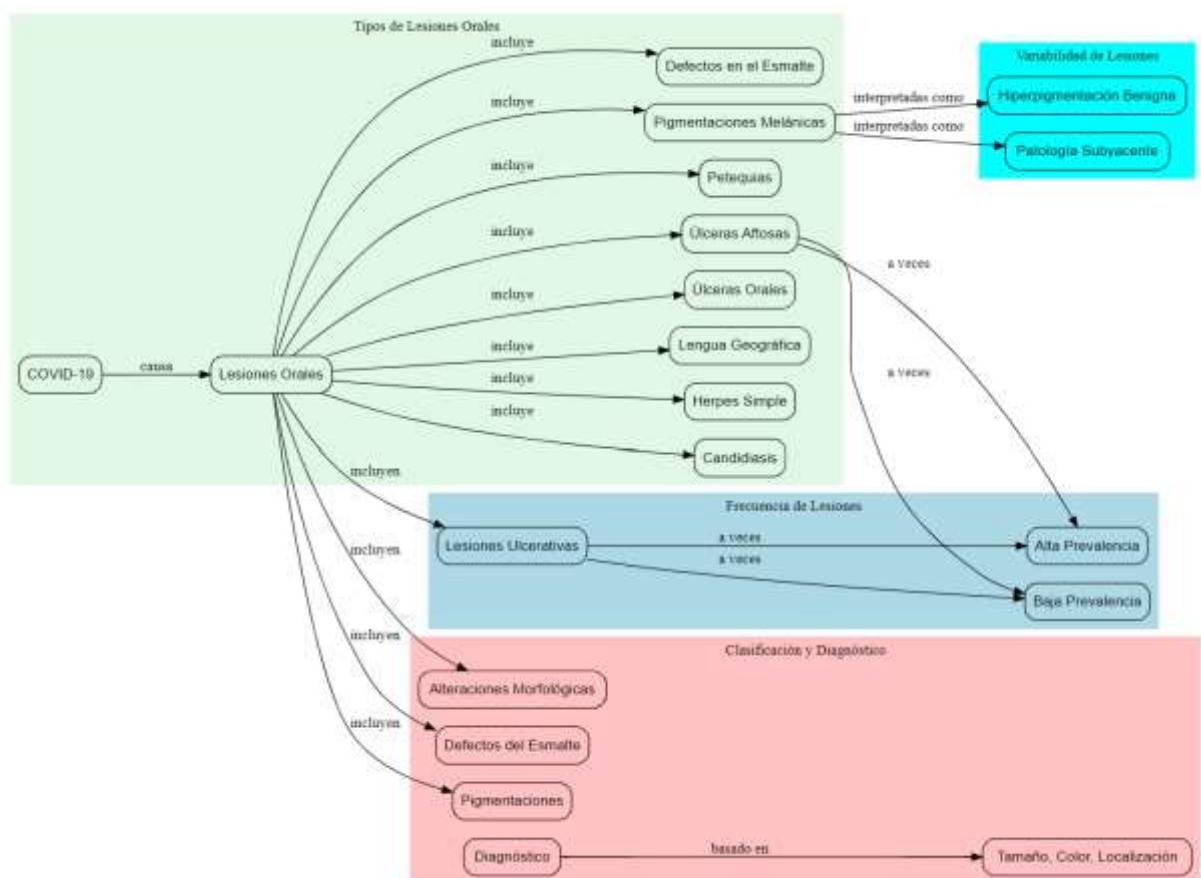


Tabla 1. Tipo de lesión oral en pacientes COVID-19

Tipo de Manifestación Oral	Descripción	Autor
Petequias	Múltiples petequias en la mucosa del labio inferior en un área de 3 × 1 cm	Corchuelo & Ulloa, 2020
Candidiasis	Áreas blanquecinas de color más intenso en la zona posterior de la lengua y ligeramente difusas en la parte anterior, diagnóstico de c. Albicans leve	Corchuelo & Ulloa, 2020
Ulceras Aftosas	Lesión ulcerosa aftosa en la encía adherida del primer premolar inferior izquierdo	Corchuelo & Ulloa, 2020
Pigmentación Melánica	Pigmentaciones melánicas en la encía adherida y papilar del canino y el primer premolar; encía adherida de los dientes anteriores con pigmentación marrón oscura	Corchuelo & Ulloa, 2020
Alteraciones en los dientes	Alteraciones de la forma en los dientes 52, 53 y 63; defectos en el desarrollo del esmalte dental en los incisivos superiores	Oliveira Silva et al., 2023
Quiste de erupción	Hinchazón violeta flotante circunscrita en la mucosa gingival, región del diente 62	Oliveira Silva et al., 2023
Herpes Simple	Lesiones herpéticas tardías asociadas a candidiasis	Amorim dos Santos et al., 2020
Lengua Geográfica	Áreas atróficas rodeadas por un halo elevado de color blanco amarillento; fisuras en la lengua	Amorim dos Santos et al., 2020
Ulceras Hemorrágicas	Lesiones ulcerativas hemorrágicas en 4 pacientes (7.3%); ulceraciones múltiples parecidas a aftas en 3 pacientes (5.5%)	Villarroel-Dorrego, 2022
Enantemas	Enantemas en la mucosa labial o de la mejilla en 2 pacientes	Villarroel-Dorrego, 2022
Placas Blancas	Placas blancas en 1 paciente	Villarroel-Dorrego, 2022
Lesiones Liquenoides	Lesiones liquenoides en 1 paciente	Villarroel-Dorrego, 2022
Venas Varicosas Linguales	Venas varicosas linguales en 3 pacientes	Villarroel-Dorrego, 2022
Glositis Migratoria	Glositis migratoria en 3 pacientes	Villarroel-Dorrego, 2022
Disgeusia	Alteración en la percepción del gusto	Brandão, 2021

Tipo de Manifestación Oral	Descripción	Autor
Xerostomía	Boca seca	Amorim dos Santos et al., 2021
Halitosis	Malaliento	Amorim dos Santos et al., 2021
Parotiditis y Sialoadenitis	Parotiditis y sialoadenitis, afectación unilateral de la glándula parótida, y afectación bilateral de las glándulas parótida y submandibular	Amorim dos Santos et al., 2021
Lesiones Orales (Varios Tipos)	Úlceras orales de tipo aftoso, lesiones de tipo herpes	Amorim dos Santos et al., 2021

4.2. Clasificación de las manifestaciones orales que se presenta con mayor prevalencia en pacientes COVID-19.

4.2.1. Alteración del Gusto

La disgeusia, ageusia e hipogeusia son frecuentemente reportadas en pacientes con COVID-19. Según Ganesan A. el 51.2% de los pacientes presentaron ageusia completa.⁽³²⁾ Otro estudio como el de Amorim dos Santos encontró que los trastornos del gusto afectaron al 38% de los pacientes, con disgeusia en el 33%, hipogeusia en el 34% y ageusia en el 26%.⁽³⁰⁾ En el metaanálisis de Gupta A, casi dos tercios de los pacientes con COVID-19 informaron alteraciones del gusto.⁽²⁹⁾

4.2.2. Xerostomía

La xerostomía es otra manifestación común, fue reportada en el 28% de los pacientes por Ganesan A.⁽³²⁾ y en un 45.2% como en el caso del estudio de Vilela ACS.⁽¹⁵⁾ Además estudios como el de Gupta A. y Tuter G. mencionaron una prevalencia combinada de xerostomía que varía entre el 17.8% y el 44%.^(29,36)

4.2.3. Lesiones de la mucosa oral

Según Ganesan A. las lesiones en la mucosa oral incluyen máculas eritematosas, úlceras solitarias, glositis atrófica y lesiones similares a cándida.⁽³²⁾ Farid H.⁽²⁷⁾ también menciona petequias, úlceras, lesiones en forma de placas, reactivación del HSV1, lengua geográfica y gingivitis descamativa. En la revisión de Bhujel N.⁽⁴²⁾ destacaron la "lengua COVID" como un término descriptivo para diversos cambios en la lengua, presentes en hasta un 25% de los casos. Las úlceras orales fueron reportadas con frecuencia, observándose en el 47% de los

casos en el estudio de Bhujel N. ⁽⁴²⁾ En el trabajo de Vilela ACS. ⁽¹⁵⁾ se encontró que las ulceraciones aftosas, úlceras hemorrágicas y petequias eran patrones comunes entre las lesiones primarias asociadas a la COVID-19.

4.2.4. Manifestaciones Menos Comunes

Según Lin W. se han reportado casos de parálisis facial, neuralgia del trigémino, síndrome de Melkersson-Rosenthal y macroglosia, aunque son menos frecuentes y no tan ampliamente documentados. ⁽⁴³⁾

La investigación sobre las manifestaciones orales de COVID-19 ha identificado consistentemente la alteración del gusto, xerostomía y lesiones de la mucosa oral como los hallazgos más comunes. Sin embargo, las discrepancias en la prevalencia y la variedad de síntomas documentados reflejaron la necesidad de estudios más estandarizados y con tamaños de muestra más grandes. La diversidad de manifestaciones orales subraya la importancia de una evaluación integral en pacientes con COVID-19 para una adecuada gestión y tratamiento.

Tabla 2. Prevalencia de manifestaciones según los estudios

Autor(es)	Año	Muestra	Manifestaciones Orales Principales	Prevalencia
Ganesan et al.	2022	No especificado	Ageusia, Xerostomía, Lesiones de tejido blando y duro	Ageusia (51.2%), Xerostomía (28%), Lesiones orales (15.4%)
Lin et al.	2023	No especificado	Disgeusia, Xerostomía, Lesiones de la mucosa, Síntomas adicionales raros	No especificado
Farid et al.	2022	No especificado	Alteración del gusto, Cambios en la mucosa oral, Sequedad de boca	No especificado
Vilela et al.	2022	117 pacientes	Ulceraciones aftosas, Úlceras hemorrágicas, Petequias, Trastornos del gusto, Xerostomía	Trastornos del gusto (52.5%), Xerostomía (45.2%), Lesiones orales (65.3%)
Amorim dos Santos et al.	2021	No especificado	Trastornos del gusto	Hipogeusia (34%), Disgeusia (33%), Ageusia (26%)
Bhujel et al.	2021	No especificado	Ulceración oral, Cambios en la lengua, Gingivitis	Ulceración oral (47%), Cambios en la lengua (25%)
Villarroel-Dorrego	2022	No especificado	Alteración del gusto, Dolor/Ardor bucal, Xerostomía	Alteración del gusto (60%), Dolor/Ardor bucal (36.4%), Xerostomía (27.3%)
Nijakowski et al.	2022	Metaanálisis	Alteraciones del gusto, Xerostomía, Ulceraciones	Alteraciones del gusto (54.73%), Xerostomía

Autor(es)	Año	Muestra	Manifestaciones Orales	
			Principales	Prevalencia
				(37.58%), Ulceraciones (21.43%)
Gupta et al.	2023	Metaanálisis	Alteración del gusto, Xerostomía, Ulceración	Alteración del gusto (48%), Xerostomía (35%), Ulceración (21%)
Tuter et al.	2022	No especificado	Boca seca, Lesiones bucales	Boca seca (44.2%), Lesiones bucales (22.4%)
Binmadi et al.	2022	57 pacientes	Trastornos del gusto, Xerostomía, Úlceras orales	Trastornos del gusto (60%), Xerostomía (42%), Úlceras orales (11%)
Metin et al.	2024	No especificado	Eritema de amígdalas y faringe, Petequias en orofaringe, Microvesículas	Eritema de amígdalas y faringe (56%), Petequias en orofaringe (36.3%)
Kot et al.	2023	No especificado	Úlceras, Petequias, Candidiasis, Lesiones aftosas	Úlceras (30%), Petequias (9%), Candidiasis (9%), Lesiones aftosas (7%)
Fantozzi et al.	2020	66 pacientes	Disfunción del gusto, Xerostomía, Disfunciones olfativas	Disfunción del gusto (59.5%), Xerostomía (45.9%), Disfunciones olfativas (41.4%)
Guauque-Olarte et al.	2023	No especificado	Xerostomía, Dolor o hinchazón bucal	Xerostomía (17.8%), Dolor o hinchazón bucal (12.7%)
Aragoneses et al.	2021	Metaanálisis	Lesiones orales, Xerostomía, Lesiones aftosas	Lesiones orales (33%), Xerostomía (44%), Lesiones aftosas (10%)
Erbaş et al.	2022	66 pacientes	Síndrome similar a Kawasaki, Úlceras orales	Síndrome similar a Kawasaki (43.9%), Úlceras orales (36.3%)
Di Spirito et al.	2022	No especificado	Erosiones y úlceras, Máculas, Petequias, Candidiasis	Erosiones y úlceras (48.96%), Máculas (12.47%), Petequias (3.96%), Candidiasis (10.74%)
Sharma et al.	2022	No especificado	Pérdida de la agudeza gustativa, Xerostomía, Anosmia	No especificado

Figura 10. Clasificación de manifestaciones orales detectadas producto del COVID-19

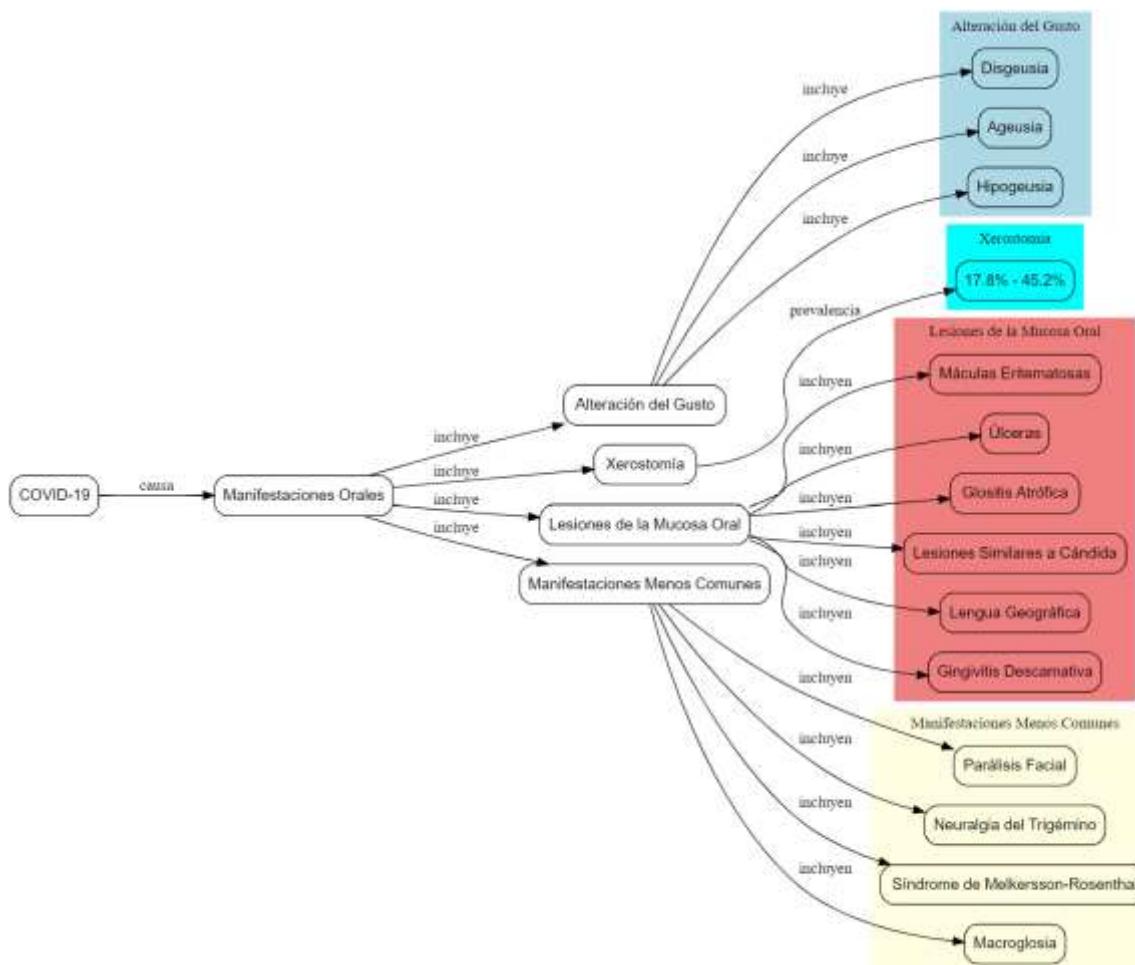
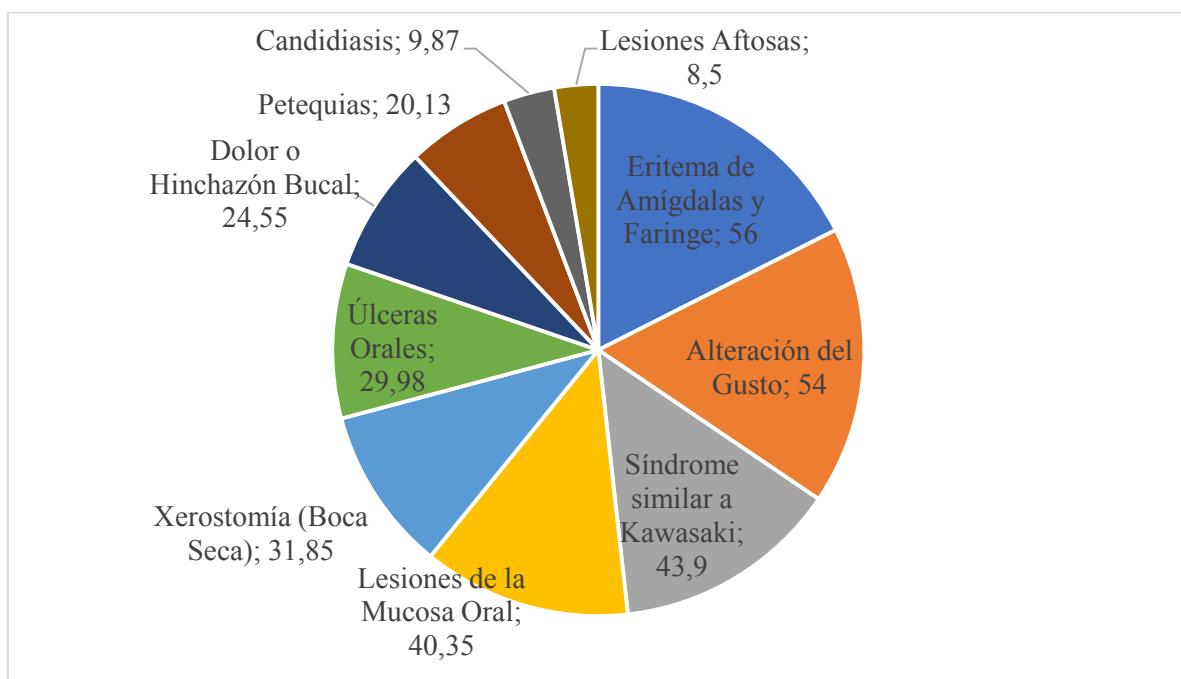


Figura 11. Prevalencia estimada de alteraciones orales en relación con el COVID-19

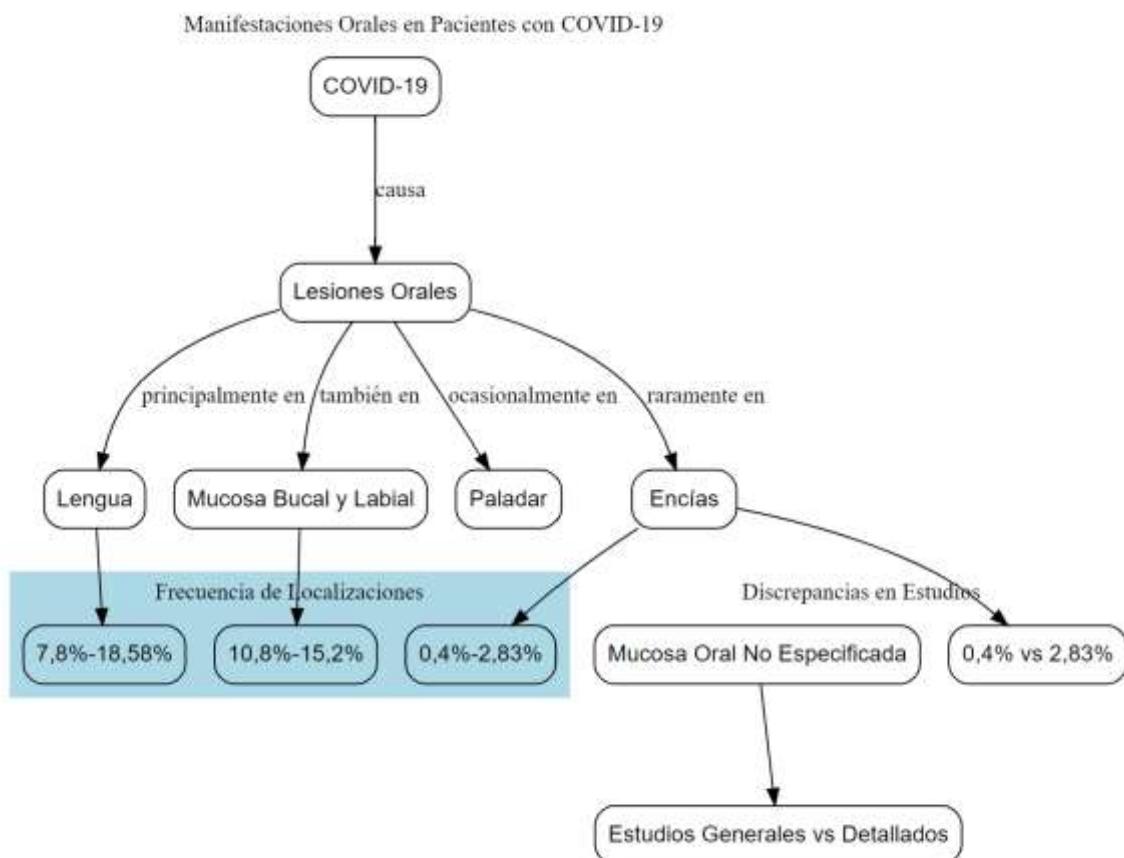


4.3. Zona de cavidad oral que presentó mayor frecuencia de manifestaciones orales.

Una tendencia clara es la prevalencia de lesiones en la lengua entre los pacientes con COVID-19. La mayoría de los estudios revisados indican que la lengua es el sitio más comúnmente afectado por las lesiones orales. Por ejemplo, Ganesan A. ⁽³²⁾ informo que el 7,8% de las lesiones orales se localizan en la lengua, Farid H. ⁽²⁷⁾ también destaco la lengua como un sitio prominente de aparición de lesiones. Este patrón se repitió en otros estudios, como el de Gupta A. ⁽²⁹⁾ que reporto 65 casos de lesiones en la lengua, y el estudio de Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ que encontró que la lengua es el sitio afectado con mayor frecuencia (18,58%).

Otra tendencia es la afectación de la mucosa bucal y la mucosa labial. Amorim Dos Santos⁽³⁰⁾ menciono a estas localizaciones junto con la lengua y el paladar, mientras que Tuter G. ⁽³⁶⁾ observo una incidencia del 15,2% en la mucosa bucal y del 10,8% en la lengua. Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ también confirmo estas localizaciones, señalando que la mucosa bucal y la mucosa labial representan el 13,73% de las lesiones.

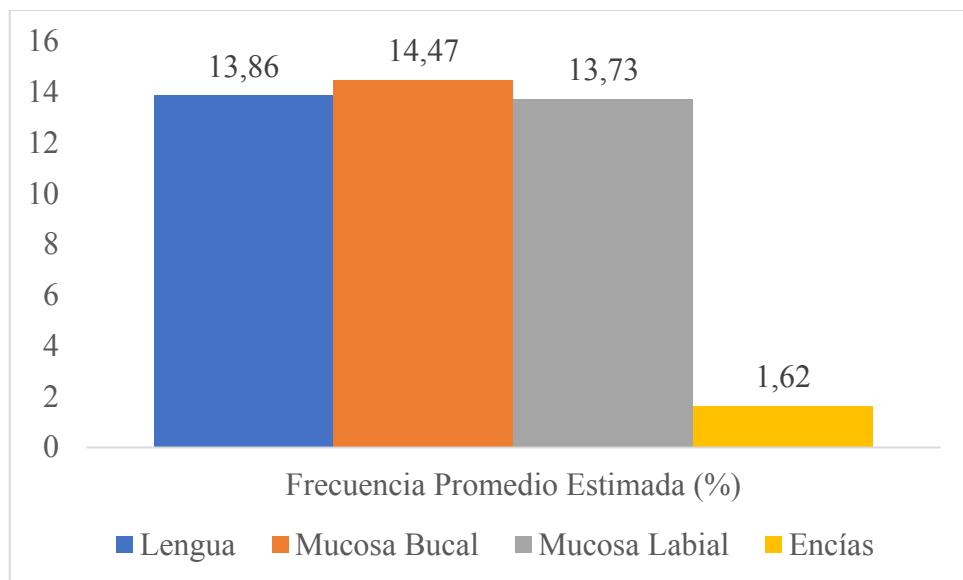
Manifestaciones orales en pacientes COVID-19 reportadas



A pesar de estas tendencias generales, existen algunas discrepancias entre los estudios. Por ejemplo, Ganesan A. ⁽³²⁾ indicó una prevalencia muy baja de lesiones en las encías (0,4%), mientras que Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ reportó una prevalencia ligeramente mayor (2,83%) para las lesiones en las encías. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en los métodos de recolección de datos, las definiciones de las lesiones o las poblaciones estudiadas.

Otra discrepancia notable es la frecuencia y especificidad de los sitios de la mucosa oral afectados. ⁽³⁰⁾ Amorim dos Santos mencionaron sitios de la mucosa oral no especificados, lo cual contrasta con estudios más detallados como el de Bhujel N. ⁽⁴²⁾, que especificaron la lengua, el paladar y la mucosa bucal/labial. Uno de los puntos más fuertes de la revisión es la consistencia en la identificación de la lengua como el sitio de mayor incidencia de lesiones orales. Esta consistencia, observada en múltiples estudios, fortalece la validez de los hallazgos. Además, la inclusión de múltiples localizaciones de las lesiones orales (como la mucosa bucal, la mucosa labial y el paladar) proporciona una visión más completa de cómo el COVID-19 puede afectar la cavidad oral. Además, algunos estudios como el de Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ son particularmente robustos debido a su enfoque sistemático y a la amplia gama de localizaciones estudiadas, lo que proporciona una mayor comprensión de las manifestaciones orales en diferentes contextos clínicos.

Figura 12. Frecuencia promedio estimada de zonas con manifestaciones orales



Los estudios revisados indican que las lesiones orales en pacientes con COVID-19 se presentan predominantemente en la lengua, seguidas de la mucosa bucal y labial. A pesar de algunas discrepancias en la prevalencia específica de las lesiones en diferentes sitios, la

tendencia general apunta a una afectación significativa de estas áreas. La consistencia en los hallazgos sobre la lengua como sitio principal de lesiones refuerza la importancia de considerar esta localización en la evaluación clínica de los pacientes con COVID-19. Los estudios futuros podrían beneficiarse de metodologías más uniformes para resolver las discrepancias observadas y proporcionar datos más precisos sobre las manifestaciones orales del COVID-19.

4.4. Relación de las manifestaciones orales con los posibles mecanismos patogénicos del virus SARS-CoV-2.

La revisión de la literatura científica revela una estrecha relación entre las manifestaciones orales y los mecanismos patogénicos del virus SARS-CoV-2, con un énfasis particular en ciertas zonas de la cavidad oral que presentan mayor afectación. La lengua emerge como el sitio más frecuentemente afectado, con estudios como el de Ganesan A. ⁽³²⁾ reportando que el 7,8% de las lesiones orales se localizan en este órgano, mientras que Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ encuentra una prevalencia aún mayor, del 18,58%. Esta predilección por la lengua podría explicarse por la alta expresión de receptores ACE2 en este tejido, facilitando la entrada y replicación del virus. Además, la exposición constante de la lengua a la saliva potencialmente infectada y su rica vascularización podrían contribuir a una mayor susceptibilidad a la infección y a una respuesta inflamatoria más pronunciada.

La mucosa bucal y labial también se identifican como sitios frecuentemente afectados, con Tuter G. ⁽³⁶⁾ observando una incidencia del 15,2% en la mucosa bucal y Di Spirito F. ⁽⁴⁴⁾ reportando que estas áreas representan el 13,73% de las lesiones. Esta distribución podría reflejar la exposición directa de estas superficies al virus durante la respiración y la fonación. La relativa fragilidad del epitelio en estas zonas, combinada con el microtrauma constante debido a funciones como la masticación y el habla, podría facilitar la entrada del virus y el desarrollo de lesiones.

Las alteraciones del gusto, incluyendo disgeusia, ageusia e hipogeusia, son reportadas con alta frecuencia en pacientes con COVID-19. Ganesan A. ⁽³²⁾ indica que el 51,2% de los pacientes presentaron ageusia completa. Estos trastornos podrían ser el resultado de la afectación directa de las papilas gustativas por el virus, de la alteración de las vías nerviosas asociadas al gusto, o de la inflamación local que interfiere con la función normal de las células gustativas. La disfunción de las glándulas salivales, que a menudo se manifiesta como xerostomía, también podría contribuir indirectamente a las alteraciones del gusto.

La xerostomía, que se ha informado en una proporción que varía entre el 17,8% y el 44% según Gupta A. y Tuter G. ^(29,36), puede ser el resultado de un efecto citopático directo del virus en las glándulas salivales o de una disfunción en la regulación autonómica. Además, la respuesta inflamatoria sistémica que se produce durante la "tormenta de citoquinas" asociada a la COVID-19 grave podría influir en la función de las glándulas salivales. Esta manifestación no solo impacta negativamente la calidad de vida del paciente, sino que también podría aumentar la probabilidad de infecciones oportunistas en la cavidad oral debido a la alteración de los mecanismos de defensa naturales que proporciona la saliva.

Las lesiones de la mucosa oral, como úlceras, petequias y lesiones similares a cándida, son ampliamente reportadas en la literatura. Bhujel N. ⁽⁴²⁾ observa úlceras orales en el 47% de los casos. Estas lesiones podrían ser el resultado de la replicación viral directa en los tejidos orales, de la respuesta inflamatoria exacerbada característica de la COVID-19, o de microtrombosis que afectan la microcirculación de la mucosa oral. Además, la alteración del ambiente oral debido a la xerostomía y otros factores podría facilitar el desarrollo de infecciones oportunistas que resulten en lesiones secundarias.

La presencia de manifestaciones menos comunes, como la parálisis facial y la neuralgia del trigémino reportadas por Lin W., ⁽⁴³⁾ sugiere un impacto neurológico del virus que se manifiesta en la región orofacial. Esto podría indicar la capacidad del SARS-CoV-2 para afectar el sistema nervioso periférico, posiblemente a través de mecanismos de neuroinvasión directa, respuesta inmune aberrante que daña colateralmente los nervios, o microtrombosis que afectan el suministro sanguíneo a los nervios craneales.

La distribución y naturaleza de las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 reflejan los complejos mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2. La predilección por ciertas zonas de la cavidad oral, como la lengua y la mucosa bucal, sugiere una susceptibilidad tisular diferencial que podría estar relacionada con la expresión de receptores virales o con patrones específicos de respuesta inmune local. La diversidad de manifestaciones, desde alteraciones sensoriales hasta lesiones ulcerativas y complicaciones neurológicas, indica que el virus puede afectar múltiples sistemas y tejidos en la cavidad oral, ya sea por acción directa o a través de mecanismos inmunomediados. Esta comprensión de la patogénesis de las manifestaciones orales en COVID-19 subraya la importancia de una evaluación oral completa en pacientes infectados y podría guiar el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas específicas para las complicaciones orales de la enfermedad.

Tabla 3. Prevalencias ubicadas por tipo de lesión

Autor	Año	Sitios de Lesión Oral más Frecuentes	Prevalencia de Lesión en la Lengua	Prevalencia de Lesión en la Mucosa Bucal	Prevalencia de Lesión en la Mucosa Labial	Prevalencia de Lesión en el Paladar	Prevalencia de Lesión en la Encía
Gansean, A., Kumar, S., Kaur, A., et al.	2022	Lengua, Mucosa Bucal, Mucosa Labial, Paladar, Encía	0.078	0.062	0.026	0.02	0.004
Farid, H., et al.	2022	Lengua, Paladar, Mucosa Labial, Mucosa Oral, Lengua, Labios, Paladar, Comisura	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado
Amorim dos Santos, J., et al.	2021	Labial, Labio Inferior	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado
Bhujel, N., Zaheer, K., Singh, R.P.	2021	Lengua, Paladar, Mucosa Bucal/Labial, Encía	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado
Gupta, A., et al.	2023	Lengua, Mucosa Oral, Labios	No especificado	No especificado	No especificado	Especificado	Especificado
Tuter, G., et al.	2022	Mucosa Bucal, Lengua	0.108	0.152	No especificado	No especificado	No especificado
Di Spirito, F., et al.	2022	Lengua, Mucosa Bucal/Labial, Palatina, Encía	0.1858	0.1373	0.1373	0.027	0.0283

4.5. Discusión

La revisión de la literatura científica muestra una notable prevalencia y variedad de lesiones orales en pacientes con COVID-19, lo que indica un impacto considerable del SARS-CoV-2 en la salud bucal.⁽³⁵⁾ Esta observación respalda la hipótesis de que el virus tiene afinidad por los tejidos orales, posiblemente facilitada por la expresión del receptor ACE2 en la mucosa oral.⁽¹⁴⁾ Las manifestaciones orales más comúnmente reportadas incluyen alteraciones del gusto (disgeusia, ageusia, hipogeusia), xerostomía y diversas lesiones de la mucosa oral.^(14,29,32) La disgeusia, en particular, se ha observado en hasta el 60% de los casos⁽⁴⁰⁾, respaldando su inclusión como un posible marcador temprano de la infección.

La xerostomía, con una prevalencia entre el 17.8% y el 44%^(29,36), podría explicarse por el efecto citopático directo del virus en las glándulas salivales o por una desregulación autonómica. Las lesiones ulcerativas, incluyendo úlceras aftosas y hemorrágicas, son también frecuentes, con estudios reportando que hasta el 47% de los pacientes pueden presentar algún tipo de ulceración oral.^(15,42) Otras manifestaciones incluyen petequias, pigmentaciones melánicas y defectos en el desarrollo del esmalte.⁽¹²⁾ Es importante destacar que se han observado discrepancias en la prevalencia y tipo de lesiones entre diferentes estudios,⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ lo que podría atribuirse a variaciones en los métodos de diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, o la presencia de comorbilidades.

Basándonos en los hallazgos de los estudios revisados, podemos proponer una clasificación preliminar de las manifestaciones orales según su frecuencia y gravedad. Las manifestaciones muy frecuentes (>50% de los casos) incluyen disgeusia/ageusia y xerostomía. Las manifestaciones frecuentes (10-50% de los casos) abarcan úlceras orales y lesiones eritematosas. Las manifestaciones poco frecuentes (<10% de los casos) comprenden petequias, pigmentaciones melánicas y defectos en el desarrollo del esmalte.⁽⁴³⁾ En términos de gravedad, la mayoría de las manifestaciones tienden a ser leves a moderadas, aunque pueden impactar considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Las lesiones ulcerativas extensas y las manifestaciones relacionadas con complicaciones neurológicas, como la parálisis facial o la neuralgia del trigémino, se consideran más graves y demandan atención médica urgente.

La causa de las manifestaciones orales en COVID-19 parece ser multifactorial, abarcando tanto la acción directa del virus como la respuesta inmunitaria del huésped. La presencia de receptores ACE2 en la mucosa oral y en las glándulas salivales indica que el SARS-CoV-2

puede infectar directamente estos tejidos lo que podría explicar síntomas como la xerostomía y las alteraciones en el sentido del gusto. Además, la "tormenta de citoquinas" asociada con COVID-19 podría desempeñar un papel en la aparición de lesiones ulcerativas y eritematosas en la mucosa oral.^(15,42) Además, la microtrombosis y la disfunción endotelial observadas en COVID-19 podrían explicar la aparición de petequias y otras lesiones vasculares en la cavidad oral.

Las manifestaciones neurológicas, como la parálisis facial y la neuralgia del trigémino, indican un efecto del virus en el sistema nervioso que se manifiesta en la región orofacial⁽⁴³⁾. Por otro lado, la xerostomía y el aumento de infecciones oportunistas pueden resultar tanto de la acción directa del virus como de efectos secundarios del tratamiento, incluyendo el uso de ciertos medicamentos o la ventilación mecánica. Además, se ha observado que la lengua es el área más comúnmente afectada,^(29,36) seguida de la mucosa bucal y labial,^(14,36,44) sugiere una distribución no uniforme de la susceptibilidad tisular al daño asociado con COVID-19. Esta distribución podría estar relacionada con la expresión diferencial de receptores virales o con patrones específicos de respuesta inmune local.

La evidencia acumulada indica una conexión significativa entre los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 y las manifestaciones orales observadas. El tropismo del virus hacia los tejidos orales, probablemente mediado por la presencia del receptor ACE2 en la mucosa oral, se destaca como un factor crucial en la patogénesis de estas lesiones.⁽¹⁴⁾ Este mecanismo podría clarificar la alta prevalencia de manifestaciones como la disgeusia y la xerostomía, las cuales se reportan en hasta un 60% y un 44% de los casos, respectivamente.

La respuesta inmunitaria del huésped, en particular la "tormenta de citoquinas" asociada con COVID-19, se considera otro mecanismo clave en la aparición de lesiones orales. Las ulceraciones y las lesiones eritematosas que se observan en la mucosa oral podrían resultar directamente de esta respuesta inflamatoria intensificada. Además, la microtrombosis y la disfunción endotelial asociadas con la infección por SARS-CoV-2 podrían ayudar a explicar la aparición de manifestaciones vasculares como las petequias en la cavidad oral. Un hallazgo notable es la distribución desigual de las lesiones dentro de la cavidad oral. Los estudios revisados indican que la lengua es el sitio más comúnmente afectado, seguida por la mucosa bucal y labial. Esta distribución preferente podría estar relacionada con una expresión variable de receptores virales o con patrones específicos de respuesta inmune

local. La identificación de los factores que influyen en esta susceptibilidad tisular diferencial representa un área prometedora para investigaciones futuras.

Es importante destacar que las manifestaciones orales de COVID-19 no se limitan a lesiones mucosas. Los estudios reportan una gama de síntomas que incluyen alteraciones del gusto, xerostomía, y en algunos casos, manifestaciones neurológicas como parálisis facial o neuralgia del trigémino. Estas últimas sugieren un impacto del virus en el sistema nervioso que se manifiesta en la región orofacial, ampliando así el espectro de complicaciones asociadas a la infección. En conclusión, la evidencia actual respalda la relevancia clínica de las manifestaciones orales en COVID-19, con potenciales implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, las discrepancias observadas en algunos hallazgos subrayan la necesidad de investigaciones más exhaustivas y metodológicamente rigurosas.

CAPITULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- a. Se identificaron y examinaron varias lesiones orales en pacientes diagnosticados con COVID-19, que abarcan desde úlceras aftosas y petequias hasta candidiasis, lesiones similares al herpes y alteraciones en la lengua, entre otras. Este hallazgo satisface el primer objetivo específico de analizar las distintas lesiones orales que se han observado en pacientes con COVID-19.
- b. Se determinó que las manifestaciones orales más frecuentes en pacientes con COVID-19 son las alteraciones del gusto (como disgeusia, ageusia e hipogeusia), seguidas de la xerostomía y las lesiones ulcerativas. Además, se estableció que la lengua es la estructura de la cavidad oral que muestra la mayor frecuencia de manifestaciones orales asociadas con COVID-19, seguida por la mucosa bucal y labial.
- c. La investigación mostró una alta prevalencia de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, lo que resalta la importancia de llevar a cabo evaluaciones orales exhaustivas en el manejo clínico de estos individuos. Se encontraron discrepancias en la prevalencia y los tipos de lesiones reportadas entre diferentes estudios, lo que señala la necesidad de estandarizar los métodos de evaluación y reporte en investigaciones futuras. Además, se sugiere una posible conexión entre la infección por SARS-CoV-2 y la salud bucal, lo que abre nuevas vías de investigación sobre los mecanismos patogénicos del virus en la cavidad oral.
- d. Las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 evidencian un impacto significativo y multifacético del SARS-CoV-2 en la cavidad bucal. La preferencia del virus por tejidos como la lengua y la mucosa bucal y labial, reflejada en la alta prevalencia de lesiones en estas áreas, junto con la variedad de síntomas que van desde alteraciones sensoriales hasta complicaciones neurológicas, pone de manifiesto la complejidad de los mecanismos patogénicos del virus. Estos mecanismos incluyen la infección directa de células que expresan receptores ACE2, la respuesta inflamatoria exacerbada y la posible neuroinvasión. La consistencia en hallazgos como las alteraciones del gusto y la xerostomía sugiere que podrían ser marcadores tempranos de infección, mientras que las discrepancias observadas en algunos estudios enfatizan la necesidad de investigaciones más

estandarizadas. Estos resultados no solo destacan la importancia de realizar una evaluación oral completa en el manejo de pacientes con COVID-19, sino que también abren nuevas líneas de investigación sobre los mecanismos subyacentes y el desarrollo de terapias específicas, subrayando la necesidad de un enfoque integral en el estudio y tratamiento de la COVID-19 que contemple de manera cuidadosa la salud oral.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda implementar evaluaciones orales exhaustivas como parte del protocolo estándar para pacientes con COVID-19 en todos los niveles de atención sanitaria. Esto implica capacitar al personal médico y de enfermería en la identificación de manifestaciones orales comunes, establecer guías clínicas para la evaluación sistemática de la cavidad oral, y fomentar la colaboración interdisciplinaria entre médicos y odontólogos. La integración de estas evaluaciones no solo mejoraría la detección temprana y el manejo de complicaciones orales, sino que también contribuiría a una comprensión más completa del curso clínico de la enfermedad y potencialmente ayudaría en el diagnóstico precoz de COVID-19.

Es crucial desarrollar y adoptar métodos estandarizados para la evaluación, clasificación y reporte de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19. Esto incluye la creación de un sistema de clasificación uniforme para las lesiones orales, el establecimiento de criterios diagnósticos claros, y la implementación de protocolos de documentación estandarizados.

Se recomienda priorizar la investigación sobre los mecanismos subyacentes de las manifestaciones orales en COVID-19. Esto implica estudios *in vitro* e *in vivo* para comprender la interacción del SARS-CoV-2 con los tejidos orales, la respuesta inmune local, y los factores que influyen en la susceptibilidad a desarrollar lesiones orales.

Basándose en estos hallazgos, se deben desarrollar y evaluar intervenciones terapéuticas específicas para prevenir y tratar las manifestaciones orales asociadas a COVID-19. Esto podría incluir el desarrollo de enjuagues bucales antivirales, terapias inmunomoduladoras locales, o protocolos de cuidado oral adaptados para pacientes con COVID-19.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Origin of SARS-CoV-2. 2020;
2. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. Vacunas. 2020 Jan;21(1):17–22.
3. Drozdzik A, Drozdzik M. Oral Pathology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection—Molecular Aspects. Int J Mol Sci. 2022 Feb;23(3).
4. Dabanch J. EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. Rev Médica Clínica Las Condes. 2021 Jan;32(1):14–9.
5. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. MedComm. 2023 Apr;4(2).
6. INFORME EPIDEMIOLÓGICO DE IRAG, COVID-19 Y VIRUELA DEL MONO, ECUADOR 2022 Reporte actualizado el 27 de diciembre de 2022.
7. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19.
8. A medida que los casos de COVID-19 siguen aumentando, muchos corren el riesgo de desarrollar la condición de post COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.
9. Se registra el primer caso de coronavirus en Ecuador – Secretaría General de Comunicación de la Presidencia.
10. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Int J Mol Sci. 2022 Feb;23(3).
11. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. J Mol Biol. 2021 Jan;433(2):166725.
12. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. Int J Infect Dis. 2020 Nov;100:154–7.
13. López Rodríguez CA, Boigues Pons M, Quirant Sánchez B, Teniente Serra A, Climent Martí J, Martínez Cáceres EM. SARS-CoV-2: una nueva amenaza. Adv Lab Med. 2020 Dec;1(4).

14. 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 6-Month Update. *J Dent Res.* 2021 Nov;100(12):1321–9.
15. Vilela ACS, Costa CA, Oliveira SA, De Mendonça EF, Leles CR, Costa NDL. ORAL MANIFESTATIONS OF SARS-COV-2 INFECTED PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022 Sep;134(3):e207.
16. Lara AE, Feria Díaz GE, Noemí González Benítez S, Enrique P, Soca M. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. Vol. 25, MEDISAN. 2021.
17. Buitrago-Sierra R, Guzmán Á, Santa-Marín JF, Buitrago-Sierra R, Guzmán Á, Santa-Marín JF. Caracterización morfológica del SARS-CoV-2 mediante microscopía electrónica. *TecnoLógicas.* 2021 Jan;24(50):257–65.
18. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas.
19. Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR, Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomatol.* 2020 Dec;14(4):555–60.
20. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas.* 2021 Sep;22(3):173–9.
21. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2.
22. Updated working definitions and primary actions for SARSCoV2 variants.
23. Voidarou C, Rozos G, Stavropoulou E, Giorgi E, Stefanis C, Vakadaris G, et al. COVID-19 on the spectrum: a scoping review of hygienic standards. *Front Public Heal.* 2023;11.
24. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2021 Aug;72(4):479–501.
25. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):21.

26. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. COVID- 19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS- CoV- 2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm*. 2023 Apr;4(2).
27. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid- 19- A literature review. *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1).
28. Lin W, Gao F, Wang X, Qin N, Chen X, Tam KY, et al. The oral manifestations and related mechanisms of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jan;16:1006977.
29. Gupta A, Shrivastav K, Agrawal A, Purohit A, Chanchlani R. Estimating the prevalence of oral manifestations in COVID-19 patients: a systematic review. *Osong Public Heal Res Perspect*. 2023 Oct;14(5):388.
30. Oral Manifestations of COVID-19. *Dent Abstr*. 2022 May;67(3):179–80.
31. McKenna G, Janssens B, Srinivasan M, Brocklehurst P, Tsakos G. Who is caring for the oral health of dependent institutionalised elderly during the COVID-19 pandemic? *Gerodontology*. 2020;37(4):315–6.
32. Ganesan A, Kumar S, Kaur A, Chaudhry K, Kumar P, Dutt N, et al. Oral Manifestations of COVID-19 Infection: An Analytical Cross-Sectional Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022 Dec;21(4):1326.
33. Rojano-Rodríguez A, Rey-Arrieta A, Díaz-Cárdenas S. Teleconsulta en Odontología para paciente con síndrome de Down durante la pandemia por COVID-19: reporte de caso. *Rev Odontopediatría Latinoam*. 2022;12(1):1–20.
34. Benzian H, Beltrán-Aguilar E, Mathur MR, Niederman R. Pandemic Considerations on Essential Oral Health Care. *J Dent Res*. 2021;100(3):221–5.
35. Pollard C, Morran M, Nestro-Kalinowski A. The COVID-19 Pandemic: A Global Health Crisis Casey. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2020;21(1):1–9. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>
36. Tuter G, Yerebakan M, Celik B, Kara G. Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 Jul;27(4):e330–9.
37. 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? *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:326–8.

38. SILVA LV de O, de Arruda JAA, Silva TA, Borges-Oliveira AC. NEONATAL MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH PRENATAL MATERNAL SARS-COV-2: A REPORT OF ORAL MANIFESTATIONS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 Jul;136(1):e24.
39. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Feb;131(2):e45.
40. Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. [Translated article] Oral Findings in Patients With COVID-19. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Feb;113(2):T183–6.
41. Aragoneses J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragoneses JM. Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med.* 2021 Aug;8.
42. Bhujel N, Zaheer K, Singh RP. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Nov;59(9):1024–30.
43. Lin W, Gao F, Wang X, Qin N, Chen X, Tam KY, et al. The oral manifestations and related mechanisms of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Neurosci.* 2023 Jan;16.
44. Di Spirito F, Iandolo A, Amato A, Caggiano M, Raimondo A, Lembo S, et al. Prevalence, Features and Degree of Association of Oral Lesions in COVID-19: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun;19(12).

7. ANEXOS

7.1. Matriz de revisión

7.2. Matriz bibliográfica de revisión