



# **MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS DE LA COVID-19**

**MUCOCUTANEOUS MANIFESTATIONS OF COVID-19**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

AUTORA: Fátima M<sup>a</sup> Lázaro Naranjo  
TUTOR: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dr. ÁNGEL MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ, Profesor Titular adscrito al Departamento de Estomatología, con docencia en el MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA E INTEGRAL.

CERTIFICA: que el presente trabajo titulado “MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS DE LA COVID-19” ha sido realizado por FÁTIMA MARÍA LÁZARO NARANJO bajo mi dirección y cumple a mi juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en Sevilla a día 31 de Mayo de 2021.

Dr. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Tutor

<b>Código Seguro De Verificación</b>	IXDubVRaUIHzKty3/9SxTQ==	<b>Fecha</b>	01/06/2021
<b>Firmado Por</b>	ANGEL MARTINEZ-SAHUQUILLO MARQUEZ		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/IXDubVRaUIHzKty3/9SxTQ==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/IXDubVRaUIHzKty3/9SxTQ==</a>	<b>Página</b>	1/1





Facultad de Odontología



D/Dña. Lázaro Naranjo, Fátima María

con **DNI** 28849743-S alumno/a del Máster Oficial en Odontología Médico-Quirúrgica e Integral de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Máster titulado: MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS DE LA COVID-19.

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2020/2021 es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla a 31 de MAYO de 2021

Fdo.:

## **RESUMEN**

### Introducción

La enfermedad por COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por un tipo de coronavirus descubierto recientemente. Este virus tiene especial tropismo por los tejidos con altos niveles de expresión de ACE-2, entre los cuales se encuentra la cavidad oral. Este hecho hace que la cavidad oral se considere una vía de latencia y transmisión del virus y, por tanto, se den manifestaciones a nivel oral.

### Material y método

El material científico se obtuvo de las bases de datos PUBMED y MEDLINE, ofrecidas por el portal web de la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla. Se localizaron los artículos publicados entre 2020 y 2021, de los cuales finalmente 14 fueron analizados.

### Resultados y conclusión

Muchas de las manifestaciones orales causadas por la COVID-19 pueden ser el primer y único signo de la enfermedad. Es por esto que el papel del dentista en la identificación de las lesiones es primordial para un mayor control de la expansión de la enfermedad.

### Palabras clave

COVID-19, Manifestaciones orales, Xerostomía, Anosmia, Disgeusia.

## **ABSTRACT**

### Introduction

COVID-19 disease is an infectious disease caused by a recently discovered type of coronavirus. This virus has special tropism for tissues that express high levels of ACE-2, among which is the oral cavity. Due to this fact, the oral cavity is considered a route of viral latency and transmission and, therefore, manifestations occur at the oral cavity.

### Method

The scientific material was obtained from the PubMed and MEDLINE databases, offered by the web portal of the Library of Health Centers of the University of Seville. Articles published from 2020 to 2021 were located. Fourteen articles were analyzed.

### Conclusion

Many of the oral manifestations caused by COVID-19 may be the first and only sign of the disease. The role of the dentist identifying these oral lesions is crucial to help control the spread of the disease.

### Key words

COVID-19, Oral Manifestations, Xerostomia, Anosmia, Dysgeusia.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>12</b>
3.1. MATERIAL.....	12
3.2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	13
<b>4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>25</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>25</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019, conocida como COVID-19, es una enfermedad infecciosa causada por un tipo de coronavirus descubierto recientemente.

En diciembre de 2019, en Hubei, provincia de China, se identificó un brote de neumonía de origen desconocido, alertando de este modo a las autoridades sanitarias mundiales debido a la fácil transmisión y alta tasa de mortalidad por casos en la población vulnerable (1). Los investigadores identificaron como patógeno causante de la enfermedad al coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), convirtiéndose de este modo en el séptimo coronavirus capaz de afectar a la especie humana (2).

Los siguientes meses, la infección viral se propagó fácilmente al resto del mundo, causando una pandemia. El 11 marzo de 2020, la OMS declaró esta enfermedad una Emergencia de Salud Pública.

### 1.1. Microbiología

La COVID-19 es un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*, concretamente a la subfamilia *Orthocoronaviridae*.

Aunque el origen de este coronavirus aún no esté del todo claro, todo apunta a que la fuente primaria más probable de la enfermedad sea de origen animal, pudiendo ser reservorio del virus el murciélago y el animal intermedio hospedador el pangolín.

El hecho de que sea un virus con alta diversidad genética y frecuente recombinación de sus genomas, hace más que posible una futura detección de nuevos coronavirus en humanos.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales:

- Proteína S (“spike protein”)
- Proteína M (“envelope”)
- Proteína E (“membrane”)
- Proteína N (“nucleocapsid”)

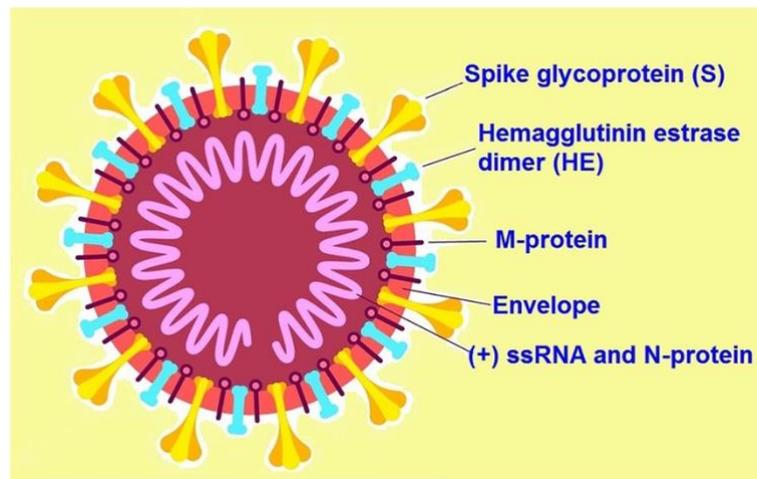


Figura 1: estructura proteica del SARS-CoV-2.(3)

Mientras que la proteína N se encuentra en el interior del virión asociada al ARN, las otras proteínas se encuentran en la envuelta del virus.

Sin embargo, hay una proteína que va a tener especial relevancia en la transmisión de este virus, la proteína S. Esta proteína es la encargada de la actividad de fusión, es decir, es la responsable de la unión de la membrana viral con la membrana celular, liberando así el genoma del virus en el interior de la célula que va a ser infectada (4).

El SARS-CoV-2 tiene especial tropismo por los tejidos con altos niveles de expresión de la encima convertidora de la angiotensina 2 (en inglés, ACE-2), como son los pulmones, intestino, riñones y vasos sanguíneos. (1)

De esta forma, el virus infecta la célula huésped mediante la proteína S, que utiliza como receptor celular a la encima convertidora de la angiotensina 2. (4)

## 1.2. Epidemiología

Cualquier persona de cualquier edad puede ser infectada por la COVID-19. Sin embargo, casi el 80% de los casos oscilan en un rango de edad entre los 30 y 69 años.

Aunque la prevalencia de la enfermedad es similar para el sexo femenino y masculino, el riesgo de muerte debido a la COVID-19 es mayor en hombres, probablemente debido a diferencias en la inmunidad que son específicas de cada sexo, a la expresión de ACE-2, a los estilos de vida, y la presencia de condiciones comórbidas.

Entre los factores de riesgo de la enfermedad, encontramos:

- Edad avanzada (> 60 años)
- Obesidad
- Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- Enfermedades pulmonares crónicas
- Diabetes
- Cáncer
- Inmunodepresión

Los pacientes con afecciones médicas subyacentes, como las anteriormente citadas, tienen 6 veces mayor probabilidad de ser hospitalizados y 12 veces mayor probabilidad de morir que aquellos que no las padecen. La necesidad de hospitalización, así como el riesgo de muerte, aumentan exponencialmente con la edad. (1)

### **1.3. Transmisión**

La principal fuente de transmisión del virus entre humanos es a través de aerosoles. Éstos se encuentran en gotas respiratorias, superficies o manos contaminadas (5). También se transmite a través del contacto directo con secreciones de personas infectadas y membranas mucosas orales, nasales u oculares.

El período de incubación, tiempo entre que se produce la infección y aparecen los primeros síntomas, está entre 1 y 14 días, oscilando la mayoría entre los 3 y 7 días.

El período de infección, tiempo durante el cual una persona infectada puede transmitir el virus a otras personas, comienza 2 días antes del inicio de los signos y síntomas, y termina cuando han pasado al menos 10 días de la infección, los síntomas han desaparecido, y no ha habido fiebre en las últimas 72 horas. (1)

Aunque pacientes con COVID-19 sintomático parecen ser la principal vía de transmisión del virus, estudios recientes sugieren que pacientes con COVID asintomático y pacientes en período de incubación también pueden ser potenciales transmisores de la enfermedad. Esto es lo que hace que el control y detección de casos de esta enfermedad sea extremadamente difícil. (6)

## **1.4. Clínica**

Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 son casos leves, debemos recordar que la clínica de esta enfermedad depende, en gran parte, de la respuesta inmune del huésped, que a su vez se puede ver afectada por los factores de riesgo anteriormente mencionados al ser pacientes vulnerables.

La clínica de la enfermedad puede variar desde pacientes que cursan la infección totalmente asintomáticos, hasta pacientes con sintomatología leve, moderada o grave. Los síntomas van apareciendo a medida que avanza la enfermedad.

Aquellos síntomas más comunes de la infección de los coronavirus que afectan al ser humano suelen estar relacionados con infecciones del tracto respiratorio superior como, por ejemplo, dolor de garganta y rinorrea.

Sin embargo, los signos clínicos de la infección por SARS-CoV-2 consisten en fiebre (alta o baja), tos improductiva, mialgia, disnea, fatiga, recuento de leucocitos estándar o disminuido, y evidencia de neumonía confirmada radiográficamente.

Algunos síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal, mareos, náuseas, vómitos y diarrea.

Respecto a los pacientes hospitalizados, la mayoría de ellos presentan fiebre, tos seca, fatiga, disnea y mialgia. En aquellos casos más graves se ha descrito neumonías y fallo renal, pudiendo en última instancia conducir a la muerte. (7)

## **1.5. Diagnóstico**

El diagnóstico de la COVID-19 es eminentemente clínico, basándose en los signos y síntomas que presenta el paciente, además de pruebas de laboratorio y estudio de imágenes mediante radiografías de tórax o tomografías computarizadas (TC).

La realización de pruebas es crucial para el diagnóstico, así como para entender la prevalencia de la enfermedad, su fácil contagio y su severidad.

Actualmente existen dos tipos de pruebas para detectar la presencia del virus o de anticuerpos contra el mismo:

- La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, mejor conocida como RT-PCR, es una técnica diagnóstica molecular que permite identificar el material genético del virus obteniendo mediante un hisopo una muestra de la nariz, garganta, boca o saliva. Este tipo de prueba se suele realizar en pacientes con signos o síntomas de la enfermedad, o aquellos con una exposición confirmada.

Es importante aclarar que un resultado negativo no indica la ausencia de enfermedad, ya que éstos dependen de la carga viral, la calidad y el tipo de muestra obtenida y de la sensibilidad y especificidad de la plataforma utilizada.

Por tanto, si la carga viral es baja, como ocurre en individuos pre-sintomáticos o asintomáticos, puede dar un resultado.

- Las pruebas serológicas, por otro lado, identifican anticuerpos humanos que reconocen al virus. Tres tipos de anticuerpos pueden ser detectados en sangre: IgG, IgM e IgA. Un resultado positivo a estos anticuerpos quiere decir que la persona ha estado expuesta al SARS-CoV-2 y ha desarrollado anticuerpos frente a la enfermedad. No obstante, el grado de protección de los anticuerpos y la duración de la inmunidad no está del todo clara. (1)

## **1.6. Inmunidad**

La mayoría de las infecciones de origen vírico tienen como objetivo la supresión de las “respuestas protectoras” del cuerpo huésped, incluyendo apoptosis, respuesta al estrés, autofagia e inmunidad innata.

La fuerza de la capacidad defensiva del paciente depende de la genética, epigenética, y/o otros factores, como es el estilo de vida.

Los resultados de estudios epidemiológicos y clínicos muestran que la mayoría de los individuos que presentan síntomas leves o son asintomáticos se debe a que tienen una buena capacidad de respuesta defensiva activando los mecanismos de defensa antiviral del cuerpo, incluyendo respuesta inmune celular e inducción de interferones.

Como se ha mencionado anteriormente, esta respuesta inmune se ve disminuida en pacientes mayores o con inmunodeficiencias, problemas pulmonares, cardiovasculares, hipertensión, diabetes u obesidad. (3)

### **1.7. Tratamiento**

El control clínico de esta enfermedad consiste en la administración de medicamentos, y en casos severos, apoyo con oxígeno (en casos de hipoxia, con saturación de oxígeno <93%), ventilación mecánica, diálisis o monitorización hemodinámica. (1),(5).

Entre los agentes antivirales que se administran a pacientes con COVID-19 encontramos Remdesivir, Hidroxicloroquina, Cloroquina y Tocilizumab, entre otros. El uso combinado de varios fármacos antivirales ha demostrado reducir la severidad y duración de la infección.

Otros agentes suplementarios, como la vitamina D, reducen el riesgo de infecciones virales y previenen neumonías y daño pulmonar, reduciendo los niveles de citoquinas proinflamatorias y aumentando la concentración de citoquinas antiinflamatorias. De esta manera, se ha visto que la vitamina D puede ser efectiva en reducir la severidad de la infección por COVID-19.

No obstante, los fármacos anteriormente citados no son específicos contra la COVID-19, y pueden tener limitaciones en su uso. Por ejemplo, la Cloroquina e Hidroxicloroquina han sido usados en el tratamiento contra la malaria y contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que pueden estar asociados a un mayor riesgo de padecer problemas cardíacos en pacientes con COVID-19, como arritmias o paro cardíaco. (3)

### **1.8. Manifestaciones orales y cutáneas**

Además de las manifestaciones clínicas más comunes a nivel sistémico anteriormente descritas, varios autores también se han reportado multitud de casos de SARS-CoV-2 con manifestaciones a nivel oral y cutáneo.

Estas manifestaciones varían desde el lugar de afectación en manos y pies, hasta la forma de presentación, como vasculitis, rash, urticaria y lesiones similares a las que se dan en el virus varicela-zóster.

Estos pacientes suelen presentar úlceras o vesículas, las cuales son lesiones elementales en otros procesos virales, tales como la gingivoestomatitis herpética, enfermedad mano-pie-boca, fiebre aftosa... (8)

Recientemente, se ha descubierto que algunas manifestaciones que pueden ser el primer y único signo de la enfermedad por COVID-19 son las alteraciones del gusto o del olfato.

Es por esto que el objetivo de este Trabajo de Fin de Máster consiste en poner en conocimiento todas las lesiones orales y cutáneas prevalentes en pacientes con infección por COVID-19, con la finalidad de que el dentista sepa diagnosticar casos de infección por COVID-19 con manifestaciones orales en la práctica diaria.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo de fin de máster es revisar el estado de conocimiento científico acerca de las manifestaciones mucocutáneas de la COVID-19 en cuanto a los siguientes objetivos específicos:

1. Manifestaciones en la mucosa oral
2. Alteraciones de la secreción salival (xerostomía, boca seca)
3. Correspondencia de las lesiones con la pérdida del gusto y olfato
4. Correspondencia de las lesiones con enfermedades sistémicas

## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1. MATERIAL**

El material científico para la producción de este trabajo se obtuvo de las bases de datos PubMed, MEDLINE y Scopus, ofrecidas por el portal web de la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla.

Las revistas consultadas fueron las siguientes:

- Journal of Dental Research
- British Dental Journal

- Dentistry Journal
- Dermatologic Therapy
- Oral Diseases
- The Journal of the American Dental Association
- Oral Oncology
- International Journal of Infectious Diseases
- Journal of Internal Medicine
- Special Care Dentistry Association
- Ear, Nose & Throat Journal
- Official Journal of American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery
- Brazilian Oral Research

### 3.2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la identificación de los siguientes artículos de interés para este trabajo, se realizó una primera búsqueda en PubMed empleando los términos MESH y aplicando los criterios de inclusión y exclusión que se muestran a continuación.

<b>PRIMERA BÚSQUEDA</b>	<b>TOTAL DE ARTÍCULOS</b>	<b>ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b>
<b>“Covid-19” AND (“Oral” OR “Mouth Mucosa” OR derm*)</b>	4.762	10
<b>“Covid-19” AND oral OR dermic OR dermal</b>	6.247	11

*Tabla 1: Primera estrategia de búsqueda*

<b>SEGUNDA BÚSQUEDA</b>	<b>TOTAL DE ARTÍCULOS</b>	<b>ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b>
<b>COVID-19 AND dysgeusia</b>	153	6
<b>COVID-19 AND xerostomia</b>	19	4
<b>COVID-19 AND anosmia</b>	732	6
<b>COVID-19 AND “oral manifestations”</b>	41	8

*Tabla 2: Segunda estrategia de búsqueda*

Del total de artículos, finalmente fueron seleccionados 14 para la realización de este trabajo.

Aplicando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<b>Fecha de publicación</b>	Último año	Anteriores al último año
<b>Estudio realizado en</b>	Humanos	Animales
<b>Idiomas</b>	Inglés, Español	Otros idiomas
<b>Tipo de estudio</b>	In vivo	In vitro, ex vitro

*Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión*

#### 4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN

TÍTULO	AUTOR	REVISTA, AÑO Y TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVOS	CONCLUSIONES
<b>Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection</b>	Martín-Carreras Presas, Amaro Sánchez, López-Sánchez, Jané-Salas, Somacarrera Pérez	Oral Diseases, 2020. Serie de casos.	3 casos, 1 de ellos confirmado de COVID-19 y 2 de ellos sospechosos de COVID-19	Reportar 3 casos de COVID-19 con manifestaciones mucocutáneas	Las lesiones intraorales suelen no diagnosticarse debido a la falta de exámenes intraorales, teniendo en cuenta la gravedad de otros procesos patológicos que concurren en esta enfermedad
<b>Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study</b>	Jerome R. Lechien, Carlos M. Chiesa-Estomba, Daniele R. De Sisti, Mihaela Horoi, Serge D. Le Bon, y Cols.	European Archives of Otho-Rhino-Laryngology, 2020. Estudio multicéntrico.	417 pacientes con COVID-19 leve-moderado fueron estudiados atendiendo a la edad, sexo, etnia, comorbilidades y síntomas generales y otorrinolaringológicos	Investigar la aparición de disfunciones gustativas y olfativas en pacientes con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio	Los trastornos olfatorios y gustativos son síntomas prevalentes en pacientes con COVID-19, que pueden no tener síntomas nasales. La anosmia repentina o ageusia debe ser reconocida por la comunidad científica internacional como síntomas importantes de la infección por COVID-19

<b>Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms— A Potential Pathway to Early Diagnosis</b>	Ameen Biadsee,MD, Ameer Biadsee,DMD,MHA, Firas Kassem,MD, Or Dagan,MD, Shchada Masarwa, Zeev Ormianer,DMD	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2020. Estudio de serie de casos.	140 pacientes realizaron un cuestionario que analizaba los síntomas iniciales de enfermedades virales comunes, funciones olfativas y gustativas, xerostomía y dolor orofacial	La enfermedad por COVID-19 constituye una amenaza para la salud, el diagnóstico precoz es clave para limitar el brote del virus	Un número considerable de pacientes presentó trastornos olfatorios y orales. Curiosamente, las mujeres presentaron un grupo de síntomas diferente al de los hombres, lo que puede sugerir un nuevo enfoque clínico para diagnosticar la enfermedad COVID-19.
<b>Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article</b>	Behzad Iranmanesh, Maryam Khalili, Rezvan Amiri, Hamed Zartab, Mahin, Aflatoonian	Dermatologic Therapy, 2020. Artículo de revisión.	No especifica muestra.	Poner en conocimiento la literatura científica acerca de lesiones orales en la enfermedad por COVID-19 a través de 35 artículos que incluyen informes de casos, series de casos y cartas al editor	Los pacientes de mayor edad y de mayor gravedad de la enfermedad COVID-19 tenían lesiones orales más extensas y graves. La falta de higiene bucal, las infecciones oportunistas, el estrés, la inmunosupresión, las vasculitis y la respuesta hiperinflamatoria secundaria a COVID-19 son los factores predisponentes más importantes para la aparición de lesiones bucales en pacientes con COVID-19
<b>Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature</b>	Esam Halboub, Sadeq Ali Almaweri, Rawan Hejji Alanazi, Nashwan Mohammed Qaid, Saleem Abdulrab	Brazilian Oral Research, 2020. Revisión.	No especifica muestra	Resumir la literatura disponible y proporcionar una descripción general de las posibles manifestaciones orofaciales de la COVID-19	La COVID-19 puede causar manifestaciones orofaciales que pueden ser síntomas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, éstas no suelen ser diagnosticadas debido a la falta

					de exámenes intraorales en pacientes con sospecha o confirmados de COVID-19
<b>Oral saliva and COVID-19</b>	Maryam Baghizadeh Fini	Oral Oncology, 2020. Revisión de la literatura.	No especifica muestra	Recopilar toda la información sobre la saliva y su asociación con COVID-19 para todos los profesionales de la salud en todo el mundo	El diagnóstico de COVID-19 se realiza a través de la recolección de saliva mediante hisopos orofaríngeos y nasofaríngeos. Sin embargo, esto implica una interacción directa entre trabajadores de la salud y paciente, y un alto riesgo de transmisión del virus. Este método puede producir dolor y hemorragias, por tanto, pueden no ser adecuados. Se pueden recoger muestras de saliva diciéndoles a los pacientes que escupan en un recipiente estéril.
<b>Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19</b>	Paolo J. Fantozzi, Emanuele Pampena, Domenico Di Vanna, Eugenia Pellegrino y Cols.	American Journal of Otolaryngology, 2020. Estudio retrospectivo.	326 pacientes confirmados de COVID-19 en un hospital de Roma, Italia	Informar sobre la prevalencia y las características clínicas de xerostomía, disfunción gustativa y olfativa en pacientes con COVID-19	La xerostomía y las disfunciones gustativas y olfativas pueden presentarse como pródrómo o como única manifestación de la enfermedad. Conocer esto es fundamental para identificar a los pacientes con COVID-19 al inicio y limitar la propagación del virus.

<p><b>Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis</b></p>	<p>Muhammad Aziz, Abhilash Perisetti, Wade M. Lee-Smith, Mahesh Gajendran y Cols.</p>	<p>Gastroenterology, 2020. Revisión sistemática y metanálisis.</p>	<p>No especifica muestra</p>	<p>Evaluar la presencia de disgeusia/ageusia en pacientes con COVID-19</p>	<p>Actualmente son necesarios más estudios epidemiológicos para evaluar la presencia de disgeusia/ageusia en pacientes con COVID-19. El reconocimiento de estas manifestaciones clínicas puede conllevar sospechas de la enfermedad, y por consiguiente, poder realizar pruebas y diagnósticos de la enfermedad</p>
<p><b>Attributes of dysgeusia and anosmia of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized patients</b></p>	<p>Lakshman Perera Samaranayake y Cols.</p>	<p>Oral Diseases, 2020. Estudio de casos.</p>	<p>149 pacientes con COVID-19 con disfunción quimiosensorial en un Hospital de Emiratos Árabes.</p>	<p>Evaluar las últimas asociaciones de disfunción quimiosensorial en pacientes hospitalizados por COVID-19</p>	<p>Se confirma la similitud quimiosensorial en la progresión de COVID-19, y la significativamente más pronunciada disfunción combinada en varones con COVID-19 grave y comorbilidades</p>
<p><b>Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review</b></p>	<p>Rodrigo M. Carrillo-Larco, Carlos Altez-Fernández</p>	<p>Welcome Open Research, 2020. Revisión sistemática.</p>	<p>No especifica muestra</p>	<p>Determinar la frecuencia de trastornos gustativos y olfativos en pacientes con COVID-19, determinar si la anosmia o disgeusia están asociadas de forma independiente con el diagnóstico de COVID-19, determinar si la anosmia o disgeusia son factores</p>	<p>La frecuencia de los trastornos del gusto y del olfato es tan alta como la de los otros síntomas, por lo que al menos la anosmia, podría incluirse en la lista de síntomas de la COVID-19. Aunque existe evidencia prometedora, es prematuro concluir que hay una fuerte asociación entre los trastornos</p>

				pronósticos para la enfermedad por COVID-19	del gusto y del olfato con el diagnóstico de COVID-19
<b>Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review</b>	J. Amorim dos Santos, A.G.C. Normando, R.L.Carvalho da Silva, y Cols.	Journal of Dental Research, 2021. Revisión sistemática.	Revisión sistemática donde seleccionan 40 estudios, de los cuales examinan a un total de 10.228 pacientes con COVID-19	Informar sobre la prevalencia de síntomas y signos orales en la enfermedad por COVID-19	Los trastornos del gusto pueden ser síntomas comunes en pacientes con COVID-10 y deben considerarse al inicio y durante la progresión de la enfermedad. Es más probable que las manifestaciones orales se presenten como coinfecciones o manifestaciones secundarias con múltiples aspectos clínicos
<b>The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis</b>	Jane Y. Tong, Amanda Wong, Daniel Zhu, Judd H. Fastenberg, Tristan Tham.	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2020. Revisión sistemática/ metanálisis.	No especifica muestra	Determinar la prevalencia global de disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19.	La disfunción del olfato y gusto son síntomas comunes en estos pacientes y pueden ser síntomas tempranos de la infección. Una mayor conciencia de este hecho puede fomentar el diagnóstico y tratamiento más tempranos, así como aumentar la vigilancia de la transmisión viral. Es el primer metanálisis que informa sobre la prevalencia de estos síntomas.

<p><b>COVID-19 from the perspective of dentists: a case report and brief review of more than 170 cases</b></p>	<p>Reyhaneh Eghbali Zarch, Pegah Hosseinzadeh</p>	<p>Dermatologic Therapy, 2020. Artículo de revisión.</p>	<p>17 estudios en los cuales participaron más de 170 pacientes de edades comprendidas entre los 9 y 90 años</p>	<p>Resumir todas las publicaciones acerca de las manifestaciones orales causadas por el SARS-Cov-2, además de presentar un caso que plasma las lesiones bucales 2 días antes de los primeros síntomas generales de la COVID-19</p>	<p>Se deben realizar exámenes clínicos intraorales exhaustivos en pacientes positivos de COVID-19 y en cualquier paciente que necesite atención dental, para poder obtener más datos clínicos en un futuro y allanar el camino para futuros estudios</p>
<p><b>Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease?</b></p>	<p>Cruz Tapia, Peraza Labrador, Magno Guimaraes, Matos Valdez.</p>	<p>Special Care in Dentistry, 2020. Serie de casos.</p>	<p>3 mujeres y 1 hombre de Latino América.</p>	<p>Describir y reportar 4 nuevos casos de lesiones orales mucosas en pacientes confirmados de COVID-19, utilizando las diferentes estrategias clínicas para diferenciar estas lesiones de aquellas atribuidas a un trastorno local o sistémico antes de establecer asociación con enfermedad por COVID-19.</p>	<p>La COVID-19 puede producir manifestaciones orales con diferentes presentaciones clínicas, apoyando la hipótesis de formación de trombos y vasculitis. Sin embargo, estos hallazgos necesitan más evidencia y seguimiento a largo plazo para establecer con precisión la importancia de la afectación de la mucosa oral en la enfermedad por COVID-19.</p>

## 5. DISCUSIÓN

Tanto la glándula salival como el epitelio de la cavidad oral presentan el receptor ACE-2, una proteína de membrana que utiliza el virus como vía de entrada al organismo, uniéndose a la célula que va a infectar. Debido a este tropismo epitelial, la cavidad oral se considera una vía de latencia y transmisión del virus. Además de esto, la alta descarga viral presente en la saliva y en la secreción nasal pueden ser factores asociados a alteraciones bucales relacionadas con la infección por SARS-CoV-2. (9)

En cuanto a las manifestaciones orales de la COVID-19, son múltiples autores los que han reportado casos de pacientes con lesiones en la cavidad oral. Se ha observado que las lesiones orales producidas por este virus no son específicas, siendo similares a las que aparecen en otros procesos víricos. Hay una marcada heterogeneidad en cuanto a la forma de presentación clínica de las lesiones, variando desde úlceras, vesículas o ampollas, hasta gingivitis descamativas, clínicamente parecidas a las producidas en otras infecciones mucocutáneas como el virus herpes simple, virus varicela-zóster o desórdenes inmunológicos (9).

Según Eghbali y Cols. (10), algunos pacientes también desarrollaron estructuras pseudomembranosas, placas blancas o lengua vellosa, con o sin síntomas como boca seca o glosalgia, y la mayoría de ellos presentaban sobreinfección por *Candida Albicans*.

Respecto a las úlceras, éstas pueden variar desde úlceras únicas a úlceras múltiples, pequeñas y dolorosas (11).

Un dato característico de las lesiones vesiculobullosas o máculas que aparecen en esta enfermedad es que éstas se acompañan de lesiones diana en piel.

Se observaron lesiones aftosas con ausencia de necrosis en aquellos pacientes jóvenes con infección leve, mientras que las lesiones aftosas con necrosis y costras hemorrágicas se observaron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada con inmunosupresión y COVID-19 severo.

El mecanismo de aparición de este tipo de lesiones que proponen Iranmanesh y Cols. (12) es que puedan deberse a un aumento del nivel de factor de necrosis tumoral (TNF), que conduce a una quimiotaxis de los neutrófilos y desarrollo por tanto de lesiones aftosas.

Otra posible causa de la aparición de estas lesiones pueden ser el estrés y la inmunosupresión secundaria a la infección por COVID-19.

Respecto a las manifestaciones orales más comunes de la enfermedad, éstas varían dependiendo del estudio. Halboub y Cols. (11) indican en su estudio que las lesiones ulcerativas, vesiculobullosas, máculas eritematosas y la sialoadenitis aguda de la glándula parótida fueron las más prevalentes; mientras que en el estudio realizado por Iranmanesh y Cols. (12) las lesiones más frecuentes eran lesiones aftosas, herpetiformes, candidiasis y lesiones orales similares a las producidas en la enfermedad de Kawasaki.

Por otro lado, el estudio realizado por Eghbali y Cols. (10) en el que analizaron las manifestaciones orales de más de 170 pacientes con COVID-19, señala que la manifestación oral más prevalente era la boca seca (debido a la invasión de los conductos salivares por parte del virus), seguida de la disgeusia, estando estrechamente asociada con la sensación de boca ardiente.

La localización más frecuente donde aparecen las lesiones es la lengua, seguido de la mucosa labial, paladar, encía, mucosa bucal, orofaringe y amígdala (12)(11).

Según Iranmanesh y Cols. (12) estas lesiones son autolimitadas y sintomáticas (con presencia de dolor, sensación de quemazón o prurito). En el estudio de casos realizado por Onner y Cols. (9) se observó que estas lesiones eran autolimitadas y curaban en un plazo de 3 a 10 días tras aplicar el tratamiento. Las manifestaciones orales eran prácticamente igual de prevalentes tanto en mujeres como en hombres, siendo el rango de edad en el que aparecen bastante amplio (de los 9 a los 90 años).

El motivo de aparición de estas lesiones no está del todo claro. La mayoría de autores apoyan la teoría de que el estrés y la inmunosupresión secundaria a la COVID-19 puedan ser razón de la afectación de la cavidad oral (11)(13). No obstante, publicaciones recientes han relacionado la presencia de estas lesiones mucosas orales con complicaciones de trombocitopenia, terapia anticoagulante, coagulación intravascular diseminada o inflamación sistémica. Por tanto, es posible que la cavidad presente alteraciones primarias o secundarias a un daño vascular o hematológico relacionado con la COVID-19.

Por otro lado, los desórdenes quimiosensoriales se definen como enfermedades o problemas asociados con el sentido del olfato y/o gusto. Estos desórdenes se clasifican en

cualitativos y cuantitativos, de los cuales la hipogeusia consiste en una disminución del sentido del gusto, ageusia es la ausencia del sentido del gusto, y disgeusia es una distorsión cualitativa de la percepción del gusto; y la anosmia consiste en una pérdida total de la capacidad olfativa e hiposmia una disminución cuantitativa del umbral del olfato.

Aunque los desórdenes del sentido del olfato eran bastante frecuentes en enfermedades virales producidas por rinovirus, virus Epstein-Barr, parainfluenza y algunos coronavirus, estas afecciones no son típicas de otros SARS (síndrome respiratorio agudo severo) o MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), al no estar asociadas con rinorrea ni obstrucción nasal.

Paradójicamente, en la actual pandemia causada por la COVID-19, los desórdenes tanto del gusto como del olfato se han convertido en síntomas bastante frecuentes. Amorim dos Santos y Cols. (14) reportaron en su estudio la prevalencia de estos desórdenes en relación con la enfermedad por COVID-19, siendo la disgeusia el más frecuente de ellos (38% de los pacientes), seguido de la hipogeusia (35%) y finalmente la ageusia (24%). El porcentaje de prevalencia de desórdenes del gusto en cuanto al sexo era variable según el estudio analizado; Kassem y Cols. (2) observaron que los cambios en el gusto eran más comunes en mujeres, pero sin haber una diferencia estadísticamente significativa, mientras que los estudios realizados por Iranmanesh y Cols. (12) y Aziz y Cols. (15) coinciden en que existe una mayor prevalencia de alteraciones orales en mujeres, siendo éstas europeas y norteamericanas con COVID-19 leve o moderado. No obstante, Lechien y Cols. (16) sostienen que las mujeres son las más afectadas por hiposmia y anosmia. Aziz y Cols. (15) reportaron la alteración del sentido del gusto como el síntoma más frecuente.

Esta disfunción quimiosensorial podía presentarse como primer síntoma de la enfermedad (38'3% de casos) o aparecer durante el período de aislamiento (66% de casos).

Biadsee y Cols. reportaron que una pérdida real del gusto es muy rara, por ello, plantean la hipótesis de que ésta probablemente esté precedida de la incapacidad de percibir el olor de los alimentos debido a la disfunción olfatoria.

Lechien y Cols. (16) reseñaron que el 85'6% de pacientes que participaron en su estudio presentaron alteraciones del olfato, siendo la anosmia más prevalente que la hiposmia. Además, esta disfunción apareció después de los síntomas generales en la mayoría de los

pacientes y persistió cuando cesaron el resto de los síntomas. La recuperación de la función olfativa se dio en los siguientes 8 días.

A diferencia de lo que ocurre con la disfunción olfatoria, la alteración del gusto no está asociada con comorbilidades como rinitis alérgica, asma, hipertensión arterial o hipotiroidismo.

En una revisión sistemática y metanálisis reciente realizado por Fantozzi y Cols. (17) se observó que la alteración del gusto fue el síntoma más común, seguido de la xerostomía y disfunción del olfato. De estos síntomas, el más severo fue la disfunción del olfato, después la disgeusia y finalmente la xerostomía. Al igual que el metanálisis realizado por Tong y Cols. (18), estos autores coinciden en que casi el 70% de los pacientes presentaban estos síntomas antes del diagnóstico de COVID-19.

Dada la influencia de los estímulos olfativos sobre la percepción sensorial del gusto, la disfunción gustativa también puede representar un síntoma temprano de la enfermedad por COVID-19, aunque este síntoma parece no ser estudiado con tanto rigor. Por tanto, no está claro si la alteración del gusto representa una manifestación clínica diferente o si ocurre como consecuencia de una disfunción del olfato. (18)

En cuanto a la boca seca, Kassem y Cols. (2) reportaron que 72 pacientes de los 120 examinados en su estudio presentaban boca seca, fuertemente asociada a la sensación de boca ardiente y alteración del gusto, sin estar ninguna de ellas asociadas con rinorrea o congestión nasal. (2).

Respecto a la xerostomía, el gusto es el principal estimulante para formación de saliva. Kassem y Cols. (2) refirieron que más del 50% de pacientes presentaron disgeusia acompañada de xerostomía, una correlación bastante significativa. Estudios previos mostraron que la xerostomía es secundaria a la congestión nasal y a la rinorrea debido a la respiración oral del paciente. (2)

Finalmente, otra manifestación oral que se ha observado en la COVID-19 es la aparición de sialoadenitis aguda. Wang y Cols. (19) mostraron en su estudio que el SARS-CoV-2 era capaz de producir sialoadenitis aguda y síntomas asociados como dolor, malestar y disfunción secretora de las glándulas salivales. Las citoquinas inflamatorias secretadas en

esta reacción inflamatoria destruyen el tejido de las glándulas salivales a medida que continúa el proceso inmunopatológico. La granulación y fibrinogénesis pueden restaurar el daño inflamatorio al disminuir la inmunorreacción. Una vez finalizada la etapa severa de la enfermedad, la función de las glándulas salivales puede ser anómala e inducir, por ello, a una sialoadenitis crónica.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes de edad avanzada y COVID-19 severo son los factores más comunes para predecir la severidad de las lesiones orales.
2. Las lesiones orales a menudo no son identificadas debido principalmente al aislamiento de estos pacientes y menor gravedad de las lesiones respecto a otras manifestaciones típicas de la COVID-19.
3. La alteración del gusto y olfato y la xerostomía puede ser en algunos casos el primer y único signo de la enfermedad.
4. La anosmia y la disgeusia necesitan mayor evidencia científica para evaluar su prevalencia y confirmar que sean buenos predictores de la enfermedad.
5. Los dentistas pueden jugar un papel importante en el diagnóstico de la COVID-19 mediante la detección de las lesiones orales.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Lamberghini F, Testai FD. *Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.01.014>
2. Kassem F, Dagan O, Masarwa S. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms— A Potential Pathway to Early Diagnosis.
3. Esakandari H, Nabi-afjadi M, Fakkari-afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. 2020;2:1–10.
4. De SG, Consumo SY. INFORME TÉCNICO Enfermedad por coronavirus , COVID-19 Resumen de la situación y aportaciones de esta actualización. 2020;
5. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Buono R Del, Agr FE, et al. COVID-19 diagnosis and management : a comprehensive review. 2020;(March).

6. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. 2020;2019.
7. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder ( COVID-19 ): diagnostic and proposed therapeutic options. 2020;(Table I):4016–26.
8. Martín C, Amaro CJ, Francisco A, Maria LEJ, Somacarrera L. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. 2020;(April):1–3.
9. Onner R, Tapia C, Guimaraes DM, Jose A, Labrador P, Hermios L, et al. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection . Report of four cases . Are they a true sign of COVID-19 disease ? 2020;(August):1–6.
10. Zarch RE. COVID-19 from the perspective of dentists : A case report and brief review of more than 170 cases. 2021;(December 2020):1–6.
11. Pathology O. Orofacial manifestations of COVID-19 : a brief review of the. 2020;1–10.
12. Iranmanesh B, Aflatoonian M, Khalili M, Amiri R. Oral manifestations of COVID-19 disease : A review article. 2020;(October).
13. Imagery M. International Journal of Infectious Diseases Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient : New signs or secondary manifestations ? 2020;97:326–8.
14. Santos JA, Normando AGC, Silva RLC, Acevedo AC, Canto GDL, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19 : A Living Systematic Review. 2021;
15. Bansal P, Goyal H. No Title. 2020;(January).
16. Lechien JR, Estomba CMC, Siati DR De, Horoi M. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild - to - moderate forms of the coronavirus disease ( COVID - 19 ): a multicenter European study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2020;2(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
17. Fantozzi PJ, Pampena E, Di D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource

centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . Xerostomia , gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-. 2020;(January).

18. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. :1–9.
19. Fini MB. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . Oral saliva and COVID-19. 2020;(January).