



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

MANIFESTACIONES ORALES DE LA COVID-19

Infección por SARS-CoV-2

Autor: Lorena Álvarez Gutiérrez

Tutora: Isabel Gallardo Castillo

Sevilla, 2021



Departamento de Estomatología
Universidad de Sevilla



Medalla y Encomienda
Orden Civil de Sanidad

Dña. **ISABEL GALLARDO CASTILLO** Profesora Contratado Doctor del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que la alumna de Odontología D^a. **LORENA ÁLVAREZ GUTIÉRREZ**, ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado: **“MANIFESTACIONES ORALES DE LA COVID-19. Infección por SARS-CoV-2”**, que cumple todos los requisitos del Trabajo Fin de Grado de la Titulación Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Lo que firma en Sevilla a 23 de mayo de 2021.

Prof^a. Isabel Gallardo Castillo

Facultad de Odontología. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla





Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

LORENA ÁLVAREZ GUTIÉRREZ con DNI **75914249N** alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

“MANIFESTACIONES ORALES DE LA COVID-19. Infección por SARS-CoV-2”

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 17 de mayo de 2021

Fdo: Lorena Álvarez Gutiérrez

Agradecimientos

En primer lugar, este trabajo quiero dedicárselo a mis padres, Manuel y Yolanda, a los cuales no tengo manera de agradecer todo lo que han hecho por mí y el apoyo que me han brindado, ya que sin ellos no sería posible todo esto y a mi hermano, Joel, que siempre ha estado ahí cuando lo he necesitado

A mi novio, Juan, que lleva a mi lado 8 años compartiendo momentos y sueños juntos, estando al pie del cañón siendo uno de mis mayores apoyos. Gracias por saber siempre sacarme una sonrisa en los momentos más duros.

A todos mis amigos y compañeros que me ha dado la Odontología, gracias por haberse convertido en mi familia especialmente a mi amiga María, que se ha convertido en un pilar fundamental en la carrera y en mi vida.

A mi compañera de prácticas y amiga Mercedes, con la que he estado codo con codo durante 5 años, gracias por ser como eres, por haber sido más que una amiga y como decimos nosotras mi pesadilla diaria, gracias por vernos crecer profesional y personalmente como el mejor equipo de todos.

A todo el personal especialmente a mis protésicos Antonio, José Luis y Manolo por el gran trabajo que hacen y tratarnos como una familia además de sacarnos de algún que otro aprieto.

A cada uno de mis profesores, agradecer todo lo que me han enseñado y la profesional en la que me han convertido

Y por último y no menos importante a mi tutora Isabel Gallardo, gracias por ayudarme en lo que he necesitado en la realización de este trabajo. También quería agradecerte la manera en la que enseñas porque tú hiciste que la medicina bucal sea una de mis pasiones.

Índice

Resumen/Abstract.....	1
INTRODUCCIÓN	2
1. DESCRIPCIÓN.....	2
2. EPIDEMIOLOGÍA	2
2.1 Descripción epidemiológica	2
2.2 Fuente de infección	3
2.3 Vías de transmisión	3
3. CLÍNICA	5
3.1 Casos asintomáticos	5
3.2 Casos sintomáticos	6
3.3 Período de incubación y duración de la enfermedad.....	6
4. DIAGNÓSTICO.....	7
4.1 Detección del material genético vírico.	7
4.2 Detección de la cubierta del virus.....	8
4.4 Transmisibilidad según las pruebas	8
5. TRATAMIENTO	9
5.1 Tratamiento en pacientes con sintomatología leve	9
5.2 Tratamiento en pacientes con sintomatología grave	9
5.3 Vacunas	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	11
Primera búsqueda.....	12
Segunda búsqueda.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

Resumen/abstract

El virus de nueva aparición SARS-CoV-2 causante de una pandemia mundial es el responsable de la conocida enfermedad COVID-19. Se ha estudiado ampliamente el cuadro clínico de esta enfermedad y sus repercusiones a nivel sistémico, pero se desconoce las repercusiones que puede tener a nivel oral. El objetivo del presente trabajo es estudiar las manifestaciones orales que pueden ser provocadas por la COVID-19. Este trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura publicada sobre este tema. Tras una búsqueda en diferentes bases de datos, seleccionamos 20 artículos.

Existe una alta prevalencia de manifestaciones orales en pacientes COVID entre las que destacan lesiones ulcerosas y vesiculoampollosas, alteración del gusto, xerostomía y ectasia de las glándulas salivales, candida e infecciones oportunistas, halitosis e incluso pigmentación de las encías. No se tiene clara la etiología, se piensa que pueden estar causadas por la acción directa de la replicación del virus en la mucosa, indirectamente por el estrés y ansiedad sufridos por el paciente durante el tiempo de convalecencia o secundarias a la medicación administrada durante el curso de la enfermedad. No obstante, se precisan más estudios e investigación para poder afirmar que el SARS-CoV-2 sea el causante directo de estas lesiones y se puedan considerar genuinas de la enfermedad.

The newly emerging virus SARS-CoV-2 causing a global pandemic is responsible for the well-known COVID-19 disease. The clinical picture of this disease and its repercussions at the systemic level have been extensively studied, but the repercussions that it may have at the oral area are unknown. The objective of this work is to study the oral manifestations that can be caused by COVID-19. This work is a bibliographic review of the published literature on this topic. After a search in different databases, we selected 20 articles.

There is a high prevalence of oral manifestations in COVID patients, including ulcerative and vesiculobullous lesions, taste alteration, xerostomia and salivary glands ectasia, candida and opportunistic infections, halitosis and even gum pigmentation. The etiology is not clear, it is thought that they may be caused by the direct action of the replication of the virus in the mucosa, indirectly by the stress and anxiety suffered by the patient during the time of convalescence or secondary to the medication administered during the disease. However, more studies and research are required to be able to affirm that SARS-CoV-2 is the direct cause of these lesions and that they can be considered genuine of the disease.

INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN

Los coronavirus (CoVs) pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* y dentro de esta, forman parte de la familia *Coronaviridae*.

Se clasifican en 4 géneros: alfacoronavirus (α), betacoronavirus (β), gammacoronavirus (γ) y deltacoronavirus (δ).

Son virus esféricos con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA). El genoma vírico codifica cuatro proteínas estructurales: proteína S (*spike*), proteína E (*envelope*), proteína M (membrane) y proteína N (*nucleocapside*), así como varias proteínas no estructurales y múltiples proteínas únicas accesorias. La proteína N está asociada al ARN viral dentro del virión y las otras cuatro a la envuelta.

Los CoVs infectan a humanos y a variedades de aves y mamíferos. Se conocen 6 tipos de CoVs que infectan humanos que incluyen dos α -coronavirus (229E y NL63) y cuatro β -coronavirus (OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV). (1) Los tipos 229E, NL63, OC43 y HKU1, provocan infecciones leves en el tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, sin embargo SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con una alarmante morbilidad y mortalidad. El coronavirus SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos y la conocida enfermedad COVID-19.(2)

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Descripción epidemiológica

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión de Sanidad de la ciudad de Wuhan (China) informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Todos los casos coincidían en haber estado en un mercado de pescado, marisco y animales vivos en la ciudad. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causal un nuevo tipo de coronavirus que posteriormente se llamó SARS-CoV-2. EL 12 de enero las autoridades chinas compartieron la secuencia genética del virus.

Fueron apareciendo casos en diferentes países del mundo provocado por personas que habían viajado a Wuhan y el día 11 de marzo la OMS declaró el estado de pandemia mundial, los casos confirmados a nivel mundial superaban los 118.000 en 114 países y el número de fallecidos ascendía a 4.291.(3)

Desde el inicio hasta la fecha (31/05/2021) se han alcanzado 170.427.567 millones de casos y 3.543.357 muertes en todo el mundo. En España se han detectado en total 3.668.658 casos y han fallecido 79.905 personas a causa de la pandemia.(4)

2.2 Fuente de infección

El SARS-CoV-2 se considera un virus zoonótico por lo que la fuente primaria más probable de la enfermedad es de origen animal. Actualmente se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, ya que no se ha detectado en ningún animal vinculado con el momento y el lugar del origen de la pandemia. La hipótesis más aceptada sobre el origen es que originariamente procede de los murciélagos y que haya podido evolucionar hasta el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios. Se ha considerado a los pangolines como estos hospedadores intermediarios, no obstante, son necesarios más estudios sobre la diversidad del coronavirus en la fauna para corroborar dicha hipótesis.(5)(6)

2.3 Vías de transmisión

2.3.1 Vía animal-animal y animal-humano.

En este momento existen estudios que indican susceptibles de infección, y que pueden desarrollar la enfermedad, a hurones, gatos, visones, hámsteres y en menor medida perros. Sin embargo actualmente hay muy pocos casos descritos de posible transmisión desde los animales a los humanos, teniendo poca repercusión en la pandemia, cuyo motor es la transmisión humano-humano, por ello nos centraremos en esta vía de transmisión.(7)

2.3.2 Vía humano-humano

Sabemos que el SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías siendo la principal mediante inhalación de gotas y aerosoles emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores de la persona susceptible, también puede darse por

contacto a través de manos u objetos contaminados a la mucosa de vías respiratorias o conjuntiva. También se han descrito casos de transmisión vertical.

2.3.2.1 Transmisión por secreciones respiratorias

Las personas al hablar y respirar emiten aerosoles a partir de sus vías respiratorias de diferentes tamaños que van desde nanómetros hasta cientos de micrómetros.(8) Según el tamaño tienen diferentes comportamientos aerodinámicos. Si son mayores a 100 micras tienen comportamiento balístico descendiendo al suelo en pocos segundos por la gravedad, pudiendo recorrer unos 2 metros de longitud e impactando en algún lugar (conjuntiva de ojos, boca o nariz) desde dónde se puede producir la infección. Sin embargo, si su tamaño es inferior a 100 micras se considera un aerosol, el cual queda suspendido en el aire por un tiempo y que puede ser inhalado por alguien que esté a más de dos metros del emisor, entrando así en el sistema de la persona susceptible.

Tienen que darse 3 condiciones para que se dé la transmisión del SARS-CoV-2 a través de los aerosoles(9):

1. Que los aerosoles contengan microorganismos viables.
2. Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren la capacidad de generar infección.
3. Que los tejidos diana sean accesibles.

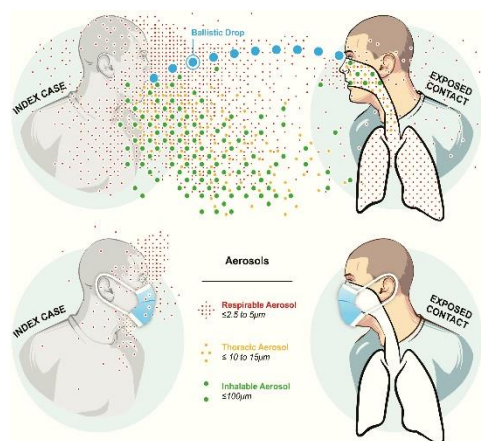


Figura 1. Emisión de secreciones respiratorias de diferentes tamaños por parte del caso índice (emisor) a un contacto expuesto (receptor) a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla. (10)

El riesgo de esta transmisión aumenta en distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, cantar o gritar.(7)

2.3.2.2 Transmisión por superficies contaminadas (fómites)

Estudios han corroborado que el virus puede permanecer hasta 72 horas en distintos tipos de superficies(11), aunque tras los procedimientos normales de desinfección, el material genético del virus se detecta en pocas ocasiones.(12)

Actualmente no se ha descrito ningún caso por transmisión exclusiva a través de fómites, las personas que entran en contacto con superficies contaminadas también han estado en contacto con personas infectadas, por lo que es difícil demostrar la transmisión exclusiva por este mecanismo. No obstante, en ausencia de limpieza, la transmisión a través de fómites es muy probable dado el nivel de contaminación viral entorno a un caso con virus potencialmente viable.(13)

2.3.2.3 Transmisión vertical

La transmisión de la madre al hijo se considera que puede ocurrir por contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento, no obstante se han observado casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN del SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus de la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus.(14)

Hay estudios que han observado la expresión de los receptores ACE2, así como la encima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus.(15)

3. CLÍNICA

3.1 Casos asintomáticos

Hay casos de personas infectadas que no presentan síntomas. En el estudio de seroprevalencia en España realizado por el gobierno, se calculó que el 33% de los casos eran asintomáticos.

Se ha visto que los casos más frecuentes de asintomáticos se corresponden con niños. Cabe destacar, que, a pesar de la ausencia de síntomas tanto en niños como en adultos, se han observado alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, presentes hasta en un 70% de los asintomáticos.

No obstante, los marcadores inflamatorios y citoquinas se encuentran al mismo nivel que las personas sanas, indicando que estos casos no generan una respuesta inflamatoria detectable.(16)

3.2 Casos sintomáticos

El porcentaje restante (67%) de infectados presentan síntomas. Según el artículo publicado por el Ministerio de Sanidad de España, los síntomas más habituales son fiebre, tos seca o productiva, dolor de garganta, congestión nasal, astenia, mialgia o artralgia, escalofríos, náuseas o vómitos y diarrea.

También se han descrito síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- Neurológicos: mareo, alteración del nivel de conciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, epilepsia y neuralgia. También se han descrito casos del síndrome de Guillain-Barré.
- Cardiológicos: fallo cardíaco o daño miocárdico agudo.
- Oftalmológicos: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival.
- Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas tipo *rash* en el tronco, erupciones vesiculosas similares a la varicela o púrpura. Sobre todo, en manos y pies, lesiones acro-cianóticas parcheadas de pequeño tamaño, a veces confluyentes que forman ampollas. Aparecen sobre todo en niños y adolescentes en ausencia de otros síntomas.
- Otorrinolaringológicas: dolor facial, obstrucción nasal y disfunción olfatoria y del gusto.
- Hematológicos: mayor índice de fenómenos trombóticos, los cuales están asociados a infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismo, trombosis venosa profunda. También se ha observado mayor incidencia de sangrados.(7)

En este trabajo nos centraremos en la afectación oral provocada por la infección del SARS-CoV-2 entre las que destacan afectación de las mucosas con erupciones similares a las de la piel, disgeusia, mayor susceptibilidad a herpes, entre otras.

3.3 Período de incubación y duración de la enfermedad

El periodo de incubación medio va de 4,5 a 5,8 días. A los 11,7 días el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas. Este parámetro se utiliza para calcular el

tiempo de cuarentena que un contacto de un caso debe realizar para evitar la transmisión de la infección a otras personas.(7)

Desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación suelen transcurrir dos semanas si la enfermedad ha sido leve, y de 3 a 6 semanas si ha sido crítica. Entre el inicio de los síntomas y la instauración de los síntomas graves como la hipoxemia transcurre 1 semana y de 2 a 8 hasta que se produce el fallecimiento.(17)

Se han visto casos de personas que refieren síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses denominándose “*Long-Covid*”.(18)

4. DIAGNÓSTICO

Según la Sociedad Española de Inmunología, la detección del SARS-CoV-2 en nuestro organismo se puede hacer a través de diferentes vías y en función de la etapa de la enfermedad en la que nos encontremos:

- Detectando la cubierta del virus, incluidas las espigas.
- El material genético del virus.
- Los anticuerpos producidos tras la infección.

4.1 Detección del material genético vírico.

Para detectar el ARN vírico del SARS-CoV-2 la técnica más utilizada es la PCR (*reacción en cadena de la polimerasa*). Para el diagnóstico es necesario una muestra de la zona nasofaríngea o bien esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar.

Es la técnica más sensible y específica, podemos detectar el virus en estados presintomáticos, tras 2 o 3 días del contagio hasta varias semanas después de infectarse. Se ha descrito que la carga viral es máxima dentro de los primeros 7 días de la infección, sin embargo, algunas personas pueden retener material genético del virus hasta pasadas semanas e incluso meses.

En pacientes asintomáticos, debemos de tener en cuenta los ciclos de PCR en los que una persona se considera infectiva. Las PCR positivas a ciclos mayores de 35, en etapas en las que el paciente se repita la PCR tras periodos sin síntomas, debe considerarse no infeccioso.(19)

4.2 Detección de la cubierta del virus

Como comentamos anteriormente el virus posee unas proteínas en su cubierta, que son los antígenos que nuestro cuerpo detecta y que son capaces de desencadenar una respuesta inmune.

Estas pruebas suelen ser de inmunocartografía basada en la captura de antígenos por anticuerpos específicos que reconocen antígenos virales.

Su sensibilidad se incrementa si se aplica hasta el 5º día del inicio de los síntomas o bien el 7º día de la exposición confirmada de un caso positivo, y deben ser muestras con alta carga viral.(19)

4.3 Detección de anticuerpos

Aquí detectamos los anticuerpos generados por la infección del virus en sangre, suero, plasma y saliva principalmente. La sensibilidad de estas pruebas depende de 4 factores y las interacciones entre ellos: el isotipo de anticuerpos, el antígeno contra el que se prueba y el perfil inmune de cada individuo. Dentro de este tipo de pruebas podemos diferenciar varios métodos de detección:

- Los test de flujo lateral o inmunocromatográfica, en los cuales se requiere una gota de sangre, obteniendo los resultados en minutos, son test cualitativos.
- El test *ELISA*, es una técnica muy sensible, son tests semicuantitativos y requieren de equipos especializados.
- Los *CLIA*, similares a los anteriores en sensibilidad y al igual que la técnica Elisa, requiere equipos especializados.

Estas pruebas tienen poca utilidad diagnóstica ya que su sensibilidad en la primera semana post-contagio es baja pero son claves para los estudios de seroprevalencia e inmunización.(19)

4.4 Transmisibilidad según las pruebas

Según la duración de la enfermedad, la gravedad y la generación de anticuerpos podemos determinar periodos de infectividad más largos o cortos, se resumen en la siguiente tabla:

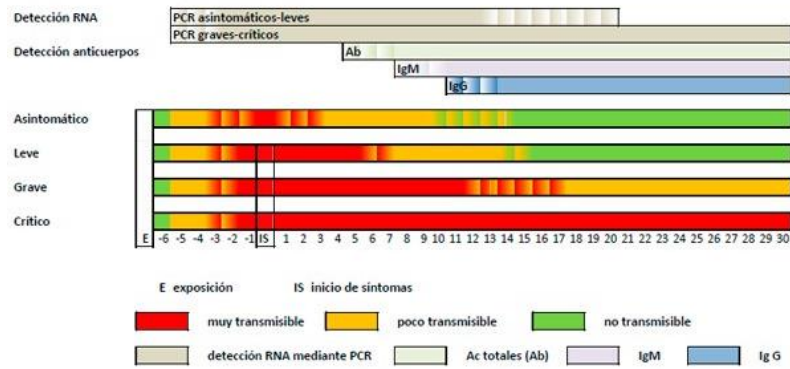


Figura 2. Períodos de transmisibilidad según la gravedad de los casos Covid-19 y períodos de detección de RNA SARS-CoV-2 por PCRE y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.(7)

5. TRATAMIENTO

Actualmente, pese a que están desarrollándose muchísimas investigaciones y estudios, aún no se ha encontrado una cura ni un tratamiento efectivo. No obstante, el importante papel de la prevención, el desarrollo de las nuevas vacunas y la puesta en marcha de las campañas de vacunación, tienen como objetivo poder controlar la pandemia.

5.1 Tratamiento en pacientes con sintomatología leve

Cuando una persona es infectada por el virus, es obligatorio guardar cuarentena aislándose de todo contacto con otras personas, para evitar la propagación del virus.

En infecciones leves el tratamiento es sintomático con antipiréticos y analgésicos, el fármaco más utilizado para ello es el paracetamol. Si el paciente tiene tos persistente que le causa malestar está indicado el uso de antitusígenos. También es de suma importancia una buena hidratación.

5.2 Tratamiento en pacientes con sintomatología grave

La infección por SARS-CoV-2 puede cursar desde una forma asintomática hasta provocar una neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o una tormenta de citoquinas que lleve a una disfunción orgánica.

Actualmente se disponen de pocos ensayos clínicos que sean concluyentes acerca de qué medicación es la correcta para controlar a un enfermo hospitalizado, por lo tanto, la toma de decisiones se debe de hacer siguiendo las recomendaciones sanitarias.

Actualmente los medicamentos recomendados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en pacientes hospitalizados por COVID-19 son: remdesivir, tocilizumab y dexametasona.

- *Remdesivir* es el único fármaco autorizado en Europa para esta indicación en base a los resultados de los estudios, que indican una mejoría clínica ligeramente más rápida en pacientes que requerían oxígeno suplementario.
- El *tocilizumab* está indicado en aquellas fases de la enfermedad donde frenar la cascada inflamatoria tenga efecto sobre la necesidad de ventilación.
- La *dexametasona* calma la respuesta inflamatoria, hay estudios que demuestran que los esteroides a dosis bajas reducen las muertes en pacientes hospitalizados que reciben oxígeno, incluidos los pacientes en UCI.

En los últimos meses se han dejado de utilizar fármacos que eran piezas clave en nuestro país como lopinavir/ritonavir y la hidroxicloroquina, ninguno de ellos tiene efecto en la supervivencia de los pacientes, lo que ha provocado que se retiren de los protocolos hospitalarios.

Actualmente se están investigando otros tipos de tratamiento como plasma de pacientes convalecientes, que han mostrado beneficios en las primeras etapas de la enfermedad, pero pocos en pacientes graves, o anticuerpos monoclonales que se está observando que protegen a pacientes de alto riesgo de la hospitalización, pero no se han encontrado beneficios en pacientes ya hospitalizados.

Se recomienda utilizar profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular a pacientes ingresados, siempre que no haya una contraindicación.

El tratamiento antibiótico está recomendado sólo si se sospecha de sobreinfección o coinfección bacteriana.(20)

5.3 Vacunas

Actualmente está en marcha una campaña de vacunación a nivel mundial. A fecha del 31/05/2021 la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado el uso de diversas vacunas de diferentes industrias farmacéuticas: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Moderna y Janssen, no obstante, hay otras muchas en su última fase del ensayo clínico.

Las vacunas pueden ser de diferentes tipos:

- Vacunas de virus inactivado.

- Vacunas con vectores víricos. Utiliza virus modificados genéticamente para que no causen enfermedad, que transportan información para la producción de proteínas que desencadenan la respuesta inmune. A este grupo pertenecen las vacunas de AstraZeneca y Janssen.
- Vacunas basadas en proteínas. Son fragmentos de proteínas y otros componentes del virus que desencadenan una respuesta inmune.
- Vacunas de ARN mensajero. Utilizan ARN diseñado por ingeniería genética que contiene las instrucciones para la producción de proteínas que desencadenan la respuesta inmune. A este grupo pertenecen Pfizer y Moderna.

Todas ellas tienen un mismo objetivo: conseguir obtener la seroconversión y la creación de anticuerpos que nos protejan ante un futuro contacto con el virus.(21)

OBJETIVOS

Este trabajo tiene como fin realizar una revisión bibliográfica sobre la Covid-19 e infección por Sars-CoV-2 en la cual distinguimos los siguientes objetivos:

- Objetivo principal:
 - o Establecer las manifestaciones orales que provoca la Covid-19.
- Objetivos secundarios:
 - o Conocer que es el Sars-Cov-2 y la enfermedad que provoca.
 - o Determinar cuál es la sintomatología a nivel sistémico y los métodos diagnósticos existentes, así como el tratamiento indicado según la gravedad del cuadro.

MATERIAL Y METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como PubMed, Scopus o Google Scholar, centrándonos sobre todo en las publicaciones de PubMed.

Dado que las manifestaciones orales las dividiremos en lesiones en mucosas y alteración del gusto, para encontrar literatura publicada que estudiaran ambas manifestaciones identificamos primero las palabras clave que en este caso fueron: “oral lesions”, “oral manifestations”, “oral findings”, “hypoageusia”, “ageusia”, “covid-19” y “Sars-CoV-2”. Tras esto diseñamos diferentes estrategias de búsquedas.

Primera búsqueda

La primera búsqueda se realizó en PubMed tras aplicar la siguiente estrategia de búsqueda:

("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings") AND ("covid-19" OR "Sars-CoV-2")

Tras aplicar la estrategia de búsqueda obtuvimos 55 resultados, pero muchos eran cartas al editor por lo que tuvimos que excluir ese tipo de documento de la búsqueda. Para ello diseñamos una búsqueda avanzada donde primero seleccionamos las publicaciones que eran cartas y las excluimos de la búsqueda quedando una estrategia de búsqueda final tal que así:

((("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings") AND ("covid-19" OR "sars-cov-2")) NOT (("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings") AND ("covid-19" OR "sars-cov-2") AND (letter[Filter])))

Con esto obtuvimos un resultado final de 35 artículos de los cuales tras la lectura de títulos nos quedamos con 16 artículos.

Realizamos el mismo procedimiento en la base de datos de Scopus, primero obtuvimos 59 resultados y tras aplicar como criterio de exclusión las cartas al editor obtuvimos un total de 32 resultados de los cuales seleccionamos tras la lectura de los títulos 16 artículos pero 15 ya estaban seleccionados de la anterior búsqueda por lo que sólo nos quedamos con 1 de Scopus.

Además de la búsqueda en ambas bases de datos a través de la bibliografía de los artículos seleccionamos 2 artículos a través de una búsqueda inversa.

Segunda búsqueda

Al revisar la literatura publicada vi que tanto la alteración del gusto como su pérdida se daba en muchos casos por lo que diseñé una segunda estrategia de búsqueda para profundizar en ese tema y esclarecer la patogénesis de la pérdida del gusto.

Para ello utilicé la siguiente estrategia de búsqueda:

pathogenesis AND (hypoageusia OR ageusia OR dysgeusia) AND ("covid-19" OR "Sars-CoV-2")

Utilicé la misma metodología que en la primera búsqueda, pero sólo en PubMed, cuando apliqué la anterior estrategia, obtuve un resultado de 276 artículos de los cuales tras aplicar como criterio de exclusión las cartas al editor obtuve un total de 246 artículos. Tras leer los títulos de las publicaciones seleccioné 8 artículos, tras revisarlos al completo

finalmente me quedo con 1 artículo, el cual es una gran revisión de la literatura publicada para desarrollar la disgeusia en el paciente covid.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS BÚSQUEDA	CON CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	TRAS LECTURA DE TÍTULO	+ BÚSQUEDA INVERSA	TOTAL
PUBMED	("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings") AND ("covid-19" OR "sars-cov-2")	55	35	16	2	18

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS BÚSQUEDA	CON CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	TRAS LECTURA DE TÍTULO	EXCLUSIÓN DE PUBLICACIONES REPETIDAS	TOTAL
SCOPUS	("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings") AND ("covid-19" OR "sars-cov-2")	59	32	16	1	1

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS BÚSQUEDA	CON CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	TRAS LECTURA DE TÍTULO	TRAS REVISIÓN DE PUBLICACIONES	TOTAL
PUBMED	pathogenesis AND (hypoageusia OR ageusia OR dysgeusia) AND ("covid-19" OR "Sars-CoV-2")	276	246	8	1	1

RESULTADOS

La Rosa GRM, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. Front Med. 2021 Jan 14;7:571214

Revisión sistemática en la que se resume la literatura disponible y proporciona una descripción general de lesiones orales asociadas con Covid-19. La búsqueda bibliográfica se limitó a estudios publicados hasta noviembre de 2020. De los 17 estudios seleccionados destacaron diferentes tipos de lesiones bucales entre las que destacan ulceraciones, lesiones aftosas y máculas. La lengua, los labios y el paladar fueron las localizaciones más frecuentes más frecuente

Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A

Living Systematic Review. Journal of Dental Research. SAGE Publications Inc.; Vol 100, 2021, p. 141–54

Revisión sistemática que tiene como objetivo resumir la evidencia sobre la prevalencia de signos y síntomas orales en pacientes Covid-19, se realizó en 6 bases de datos analizando 33 estudios transversales y 7 reportes de casos. Respecto a las manifestaciones orales distinguieron: alteración del gusto (más común) así como lesiones en la mucosa oral, entre ellas placas blancas y eritematosas, úlceras irregulares, pequeñas ampollas, petequias y gingivitis descamativas. Se analizó también el periodo en el cual se desarrollan.

Fathi Y, Hoseini EG, Mottaghi R. Erythema multiform-like lesions in a patient infected with SARS-CoV-2: A case report Future Virol. 2021 Mar 1;16(3):157–60.

Reporte de un caso, mujer de 22 años diagnosticada con Covid-19 en las que se aprecian úlceras bucales y costras compatibles con eritema multiforme, se estudia la posible relación entre el eritema multiforme y la infección por Sars-CoV-2, como una reacción de hipersensibilidad mediada por los linfocitos a los antígenos del Sars-Cov-2.

Halboub e, Al-Maweri Aa, Alanazi Rh, Qaid Nm, Abdulrab s. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. Braz Oral Res. 2020;34.

Revisión sistemática que pretende resumir la literatura publicada sobre las manifestaciones orofaciales del Covis-19. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Scopus, obteniéndose 16 artículos que hacían referencia a 25 pacientes positivos en Covid-19. Los resultados mostraron diferentes manifestaciones siendo las más frecuentes: lesiones ulcerativas, vesiculobullosas/maculares y sialoadenitis aguda de la parótida. En algunos casos fueron la primera manifestación de la enfermedad.

Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Oral lesions in Covid 19 positive patients: A case report. Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg. 2021 May 1;42(3)

Estudio observacional retrospectivo en el que se registran los síntomas de 74 pacientes positivos en Covid-19 en el que se vio las lesiones bucales y su distribución. La úlcera aftosa fue la lesión oral más común. Respectivamente, otros hallazgos fueron el eritema y liquen plano, la localización más común fue mucosa bucal, encía y paladar. Se estudia el papel diagnóstico y pronóstico de estas lesiones en relación al Covid-19.

Kitakawa D, Oliveira FE, Neves De Castro P, Carvalho LFCS. Short report - Herpes simplex lesion in the lip semimucosa in a COVID-19 patient. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(17):9151–3

Reporte corto de un caso de una chica de 20 años con Covi-19, la cual mostró lesiones en la semimucosa media del labio inferior y prurito severo, con evolución clínica de 14 días, se le diagnosticó clínicamente como herpes simple, sin haber presentado lesiones herpéticas perilabiales previas

Iranmanesh B, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID - 19 disease: A review article. Dermatol Ther. 2020 Nov 25

Revisión sistemática en la que se describe las lesiones orales de pacientes con Covid-19 publicadas en la literatura desde diciembre de 2019 hasta septiembre 2020. Las búsquedas bibliográficas se realizaron en PubMed y Google Scholar. Se incluyeron 35 publicaciones, dentro de las cuales destacan lesiones como úlceras, vesículas, pústulas, lengua fisurada o depapilada mácula, pápula, placas blanquecinas, halitosis, costras hemorrágicas y necróticas, petequias, hinchazón y sangrado espontáneo. Se sugirieron diagnósticos como estomatitis aftosa, lesión herpetiforme, candidiasis, lesiones de tipo Kawasaki, eritema multiforme, mucositis, erupción por fármacos, enfermedad periodontal necrosante, angina bullosa, queilitis angular, Síndrome Sweet Atípico y Síndrome de Melkerson-Rosenthal. Estudian los factores predisponentes en los pacientes Covid de sufrir este tipo de lesiones orales.

Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Dec 9];100:154–7

Reporte del caso de una paciente asintomática de Covid-19 de 40 años la cual fue tratada de manera interdisciplinaria por teleconsulta debido a la aparición repentina de lesiones en la mucosa oral, entre las que destacan placas rojizas en el labio inferior, pigmentación oscura en la encía, úlceras aftosas en encía queratinizada y placa blanquecina en lengua compatible con candida.

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-e51

Reporte de 8 casos de infección por Covid-19, con úlceras necróticas orales y ulceraciones aftosas que se desarrollan temprano en el curso de la enfermedad después

del desarrollo de disgeusia y afectaron a lengua, labios, paladar y orofaringe. También se realiza una revisión de la literatura sobre el papel de la ACE2 en la entrada del SARS-CoV-2, aportando conocimientos sobre los queratinocitos orales y las glándulas salivales menores como objetivos potenciales del virus.

Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Spec Care Dent. 2020 Nov 1;40(6):555–60

Reporte de 4 casos en los que se describen las lesiones clínico-patológicas de pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2. Estos pacientes presentaron angina bullosa hemorrágica, vasculitis y estomatitis inespecíficas, una de las pacientes demostró en el análisis histológico infiltrado linfocítico reactivo perivascular, trombosis capilar focal y hemorragia. De acuerdo con la exclusión de otras condiciones locales y sistémicas, se estableció el diagnóstico de lesiones bucales asociadas a Covid-19.

Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. International Journal of Infectious Diseases. Vol 97. Elsevier B.V.; 2020. p. 326–8.

Reporte de un caso de un varón de 67 años diagnosticado de COVID-19 y que presento manifestaciones clínicas como herpes simple recurrente, candidiasis y lengua geográfica. Este estudio apoya el argumento de que algunas afecciones bucales podrían ser secundarias al deterioro de la salud sistémica o debidas al tratamiento para vencer el COVID-19.

Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? Reviews in Medical Virology. John Wiley and Sons Ltd; 2021

Revisión sistemática que tiene como objetivo resumir los principales signos y síntomas de COVID-19 en la cavidad oral, su posible asociación con enfermedades orales y los posibles mecanismos subyacentes de hiperinflamación que reflejan la interferencia entre el COVID-19 y las enfermedades orales. Se distinguieron úlceras, ampollas, gingivitis necrotizante, coinfecciones oportunistas, alteraciones de las glándulas salivales, placas blanquecinas y eritematosas y la disfunción gustativa

Bardellini E, Bondioni M, Amadori F, Veneri F, Lougaris V, Meini A, et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019 in children Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2020; 0–0.

Estudio transversal retrospectivo que investiga las manifestaciones orales y cutáneas en niños afectados por COVID-19, se analizaron 27 historias clínicas de niños de entre 3 meses y 14 años. Se registraron candidiasis pseudomembranosa en un 7,4 %, lengua geográfica en un 3,7%, lengua saburral en un 7,4%, faringe hiperémica en el 37% de los casos, alteración en el gusto en un 11% y lesiones cutáneas en un total de 22,2%. Este estudio sostiene la posibilidad de encontrar lesiones que se encuentran típicamente durante la infección del virus influenza, pero que no hay manifestaciones específicas del COVID-19.

Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, De Lorenzo R, Magnaghi C, Rovere Querini P, et al. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19 J Dent Res. 2021 May 3;100(5):464–71

Estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo en el que se investigan 122 pacientes con COVID-19 mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital Universitario de referencia de Milán. Se les realizó una historia clínica detallada, así como un examen extraoral, detectándose manifestaciones orales en el 83,9% de los pacientes y ectasia de las glándulas salivales en un 43%. Este estudio mostró que en la mayoría de los pacientes persisten estos síntomas mucho más allá de la recuperación clínica y sugiere la cavidad oral como objetivo preferencial para la infección por SARS-CoV-2, aunque señala que se necesitan más estudios para aclarar la conexión entre la infección por SARS-CoV-2 y los trastornos bucales.

AbuBakr N, Salem Z, Kamel A. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. Dent Med Probl [Internet]. 2021 Mar 5; 58(1):7–15

Estudio retrospectivo en el que se realiza una encuesta mediante cuestionario a 553 pacientes confirmados de COVID-19, se recogieron datos demográficos, tabaquismo, consumo de alcohol, estado general de salud, higiene oral, síntomas orales y sistémicos que tenían en ese momento, con el objetivo de resaltar las manifestaciones orales que se desarrollan en el transcurso de la enfermedad de COVID-19. El 71,7% de los pacientes presentaron alguna manifestación oral abarcando desde dolor bucal o dental, dolor en la mandíbula, halitosis, ulceraciones y xerostomía, así como, alteración del gusto. Se llega a la conclusión de que debe enfatizarse la importancia del examen oral en pacientes con COVID-19

Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. J Clin Med. 2020 Oct 7;9(10):3218

Estudio observacional que tiene como objetivo determinar la manifestación oral de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se realizó un cuestionario a 20 pacientes sobre la condición de salud oral y sistémica durante la convalecencia. Un 25% de los pacientes presentó alteración del gusto, 15% sensación de ardor bucal y un 20% dificultad al tragar. Es interesante destacar que el 39% de los pacientes presentaba hipertensión sobre todo en las mujeres. Se llega a la conclusión de la necesidad de más estudios para identificar los síntomas del virus a fin de un diagnóstico temprano.

Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2021 Apr;27 Suppl 3:710-712

Reporte de tres casos (2 sospechosos de COVID y 1 confirmado). Todos los casos presentaron úlceras y ampollas en la cavidad oral parecidas a lesiones herpéticas no obstante los pacientes no tenían antecedentes de infección herpética, también se describió una gingivitis descamativa.

Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease Clin Exp Dent Res. 2021 Feb;7(1):101-108

Revisión sistemática que tiene como objetivo recopilar los hallazgos de la literatura sobre signos y síntomas orales de COVID-19 con el fin de trazar una imagen de la afectación oral de este nuevo virus, para un diagnóstico temprano. Se analizaron 23 publicaciones destacando sobre todo la alteración del gusto, ampollas y úlceras orales asociadas a enfermedades similares a la enfermedad de Kawasaki (eritema, sangrado de labios y "lengua de fresa"). Llegan a la conclusión de la utilidad de los signos y síntomas orales para reconocer tempranamente la enfermedad no obstante animan a los profesionales de la salud oral a realizar más estudios sobre el tema

Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. Actas Dermosifiliogr. 2021 Feb 27:S0001-7310(21)00107-1

Estudio transversal realizado en abril del 2020 en el Hospital de Campaña de IFEMA examinando la mucosa oral de 666pacientes con COVID-19. En total, 78 pacientes

(11,7%) presentaron alteraciones en la mucosa oral. La más frecuente fue papilitis lingual transitoria en forma de U (11,5%), edema lingual (6,6%), estomatitis aftosa(6,9%) mucositis (3,9%) glositis con depapilación en parches (3,9%), boca urente (5,3%), lengua saburral (1,6%) y enantema (0,5%). La mayoría refería disgeusia asociada. Llegan ala conclusión de que la presencia de estos síntomas frecuentes en pacientes con COVID-19 pueden ser signos claves para un diagnóstico de la enfermedad.

MM M, HM A, DA K, AS B, AM K, MM M. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021; 25(2):1114–34

Revisión bibliográfica que tiene como objetivo estudiar la literatura publicada que investigan las diferentes hipótesis de la patogenia de la disgeusia en pacientes COVID. Se llega a la conclusión que la causa más probable de disgeusia sea el neurotropismo periférico y la toxicidad directa en las papilas gustativas, además de factores agravantes como defecto en la calidad y cantidad de saliva, citoquinas proinflamatorias acumulación de angiotensina II, enfermedades sistémicas, deficiencia de zinc y uso excesivo de sustancias químicas.

DISCUSIÓN

Como se ha descrito anteriormente, la COVID-19 puede desarrollarse como un cuadro leve o asintomático o bien con una sintomatología bastante grave. En ambos casos además de la sintomatología sistémica se han observado lesiones orales.

Estudios recientes han demostrado que el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para poder penetrar en el cuerpo humano, la proteína *spike* del SARS-CoV-2 tiene el dominio de unión al receptor de la ECA 2, de este modo, la proteína S del virus se une al receptor ECA2 de la superficie celular de la célula huésped facilitando su entrada y posterior replicación.

La ECA2 se encuentra altamente expresada en la superficie celular de células epiteliales del alveolo pulmonar, endotelio vascular y epitelio intestinal, así como en la cavidad oral.

(22)

Por lo tanto, las células con este receptor pueden convertirse en células hospedadoras del virus y causar una respuesta inflamatoria en órganos y tejidos relacionados como la mucosa de la cavidad oral, lengua y glándulas salivales, lo que puede explicar la aparición

de alteración del gusto al principio del curso de la enfermedad. Esto también sugiere el desarrollo potencial de lesiones orales como las aftas.

Hay dos mecanismos que pueden explicar el desarrollo de tales lesiones, directamente por los efectos de la replicación del virus, por lo que las lesiones serían específicas del SARS-CoV-2, indirectamente a través del estrés físico y psicológico asociado a la COVID-19, o bien secundaria a los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad.

La literatura publicada hasta el momento de esta revisión hace referencia a diferentes tipos de manifestaciones a nivel de la cavidad oral:

Lesiones ulcerativas y vesiculo-ampollosas

Brandão TB y cols diferencian dos patrones bien definidos: úlceras aftosas en pacientes jóvenes con casos leves de COVID-19 y patrones más generalizados que se asemejan a úlceras necróticas por herpes simple en los ancianos más graves e inmunosuprimidos. Además, sostienen que la evolución de las lesiones y su curación ocurrían en paralelo a la resolución de la enfermedad, por lo que se especula que el desarrollo de estas lesiones está directamente asociado a la infección por SARS-CoV-2.(23) Las localizaciones más comunes son lengua labios, paladar y orofaringe.

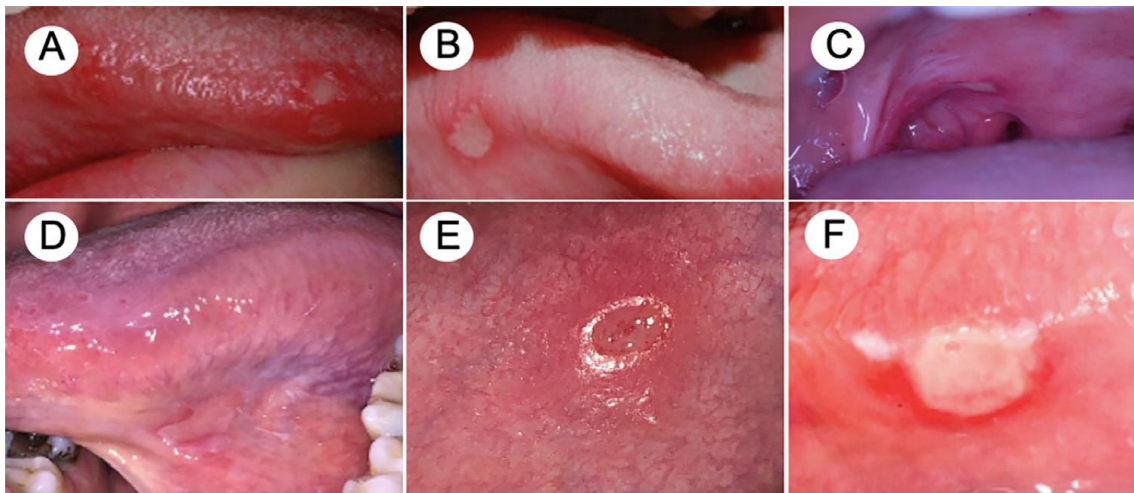


Figura 3. Lesiones aftosas en diferentes pacientes enfermos de Covid en diferentes localizaciones como la lengua o paladar.(23)

Es de destacar que diferentes autores han descrito casos de lesiones ulcerativas compatibles con estomatitis herpética o herpes simple recurrente en estos pacientes, pudiendo afectar a tejido queratinizado, como se observa en las lesiones de herpes simple

o bien tanto a tejido queratinizado como no queratinizado siendo más compatible con un eritema multiforme.(24–29) De hecho, varios autores han expuesto casos de lesiones ulcerosas junto con un cuadro de eritema multiforme en pacientes COVID, se investiga su causa aunque algunas hipótesis señalan a los fármacos que se utilizan en pacientes hospitalizados como la hidroxiclороquina o el oseltamivir.(30,31) Según *AbuBark y cols* sostienen que los trastornos psicológicos como la ansiedad y el estrés contribuyen al desarrollo y progresión de lesiones como úlceras aftosas recurrentes, al elevar el número de leucocitos en los sitios inflamatorios.(32)



Figura 4 y 5. Múltiples úlceras puntiformes con halo eritematoso en paladar duro de pacientes con COVID-19.(25)

Otro tipo de lesiones descritas son las lesiones de tipo angina bullosa o vasculitis, *Cruz Tapia y cols.* describieron una serie de casos en los cuales un análisis histológico demostró infiltrado linfocítico reactivo perivascular, trombosis capilar focal y hemorragia, lo que sugiere la posibilidad de que la cavidad oral presente alteraciones primarias o secundarias a un daño vascular hematológico relacionado con la COVID, se vieron mediadores del complemento en la pared microvascular de la mucosa oral lo que podría promover el daño de las células endoteliales y activar factores de la coagulación para inducir una trombosis microvascular.(27) Además varios artículos señalan lesiones parecidas a la enfermedad de Kawasaki caracterizada por eritema, sangrado de labios y “lengua de fresa”. (33,34)

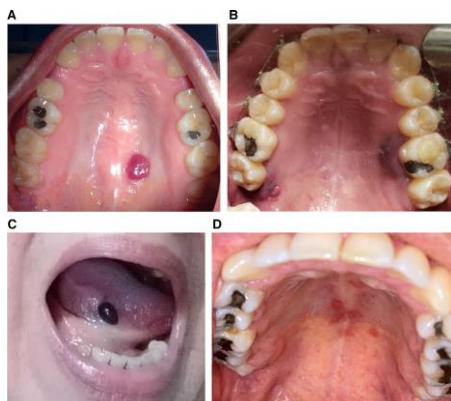


Figura 6. A) Bulla eritematosa de 6 mm de consistencia blanda no sangrante en paladar duro. B) Mácula púrpura vascular no sangrante de 12 mm de tamaño (mucosa palatina derecha) y pápula-placa de 8 mm (mucosa palatina izquierda) ambas de consistencia blanda. C) Bulla morada de 8 mm de diámetro de consistencia blanda en el lado derecho de la lengua. D) Múltiples máculas rojizas de 3 a 4 mm de diámetro con consistencia endurecida en el paladar duro.(27)

Alteración del gusto

Sin lugar a duda este síntoma es el más común de todos los descritos, además de ser de los primeros síntomas en aparecer en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, pero actualmente se desconoce la patogénesis de este síntoma. En la revisión sistemática realizada por *Mahmoud MM y cols* señalaron diferentes hipótesis que explican la disgeusia en pacientes COVID-19. Una de las características más comúnmente observada es el neurotropismo del SARS-CoV-2 sobre todo en el sistema nervioso periférico que pueden tener como resultado la alteración del gusto y del olfato. El SARS-CoV-2 podría dañar los nervios periféricos como en otras enfermedades de origen viral, por ejemplo, el síndrome de Ramsey Hunt por infección del VHZ. Otros autores sugieren que la inflamación directa de la mucosa de la cavidad oral y el daño a las papilas gustativas puede ser el mecanismo subyacente que causa la disgeusia asociada a la COVID-19. Como anteriormente expuse, los receptores de la ECA2 están unidos a las membranas celulares de muchos tejidos, y especialmente en las papilas gustativas, si el SARS-CoV-2 ocupa el receptor este no puede transformar la angiotensina II inflamatoria en angiotensina 1-7 antiinflamatoria. Este desequilibrio provoca mayor inflamación y daño en las papilas gustativas. Además se ha visto que los sueros de los pacientes confirmados de COVID tienen niveles altos de TNF- α , IFN- γ e IL-6 y que las citoquinas proinflamatorias afectan directamente a la actividad de las papilas gustativas. En concreto la IL-6 y la lactosa deshidrogenasa (LDH) están fuertemente asociadas a la pérdida del gusto.

Otra línea de investigación sostiene que la disgeusia puede estar asociada con el ácido siálico presente en la mucina salival. El ácido siálico evita la degradación temprana de las moléculas gustativas uniéndose a los receptores de las papilas gustativas. El SARS-CoV-2 podría ocupar el lugar de unión del ácido siálico y acelerar de este modo la degradación de las partículas gustativas. Otros factores como el déficit de Zinc, la exposición a productos químicos y desinfectantes, enfermedades sistémicas y la medicación que toman los pacientes enfermos, podrían desempeñar un papel en la etiología de la disgeusia.(35)

Lesiones en la lengua

Además de las lesiones anteriormente descritas, las cuales pueden aparecer también en el dorso y lateral de la lengua, encontramos otro tipo de lesiones que se dan en la lengua. *A.Nuño y cols* acuñan el término de “Lengua Covid” que se caracteriza por edema lingual en el que existe un aumento de tamaño de la lengua que provoca la indentación de los

laterales de esta por el roce con los dientes. Además, se produce una inflamación de las papilas anteriores en forma de U llamada papilitis lingual transitoria.

Estas manifestaciones pueden tener un origen multifactorial: la inflamación directa de la mucosa a causa del SARS-CoV-2, la sequedad oral o incluso la deficiente higiene oral en pacientes hospitalizados. Numerosos estudios demuestran una glositis migratoria con depapilación lingual.(36–38) Al igual que la presencia de ardor lingual o boca urente.(36)



Figura 7. Pacientes COVID con edema lingual y macroglosia asociada a papilitis lingual transitoria (36)



Figura 8. Pacientes COVID con glositis migratoria asociada a depapilación lingual. (36)

Xerostomía y trastornos de las glándulas salivales

En la mayoría de los artículos revisados consta la xerostomía como un síntoma común en pacientes con COVID-19.

Guerlone EF y cols señalaron que la sequedad oral y la ectasia de las glándulas salivales son de las manifestaciones más comunes. Sostienen que los pacientes que desarrollan una COVID-19 más grave y los de mayor edad, tienen mayor predisponencia a sufrir ectasia de las glándulas salivales, y observaron que los pacientes que recibieron antibióticos en la fase aguda de la enfermedad desarrollaron con mayor frecuencia esta patología. Es de destacar la alta prevalencia de ardor bucal junto a xerostomía.(39)

Se investiga la causa y encontramos diferentes hipótesis, por un lado, los pacientes graves se someten a intubación, traqueotomía y ventilación asistida, procedimientos que pueden provocar hiposalivación, además se ha visto que el SARS-CoV tiene neurotropismo y que el daño neuronal puede afectar a la función secretora de las glándulas. También dicha xerostomía puede darse por los fármacos prescritos al paciente enfermo.(40)

Halitosis

Algunos estudios de la bibliografía estudiada observan una alta incidencia de halitosis, que previamente no presentaban. Se ha descubierto que los pacientes COVID-19 tienen aumentados los compuestos de sulfuro en boca, volviendo a niveles normales una vez pasada la enfermedad. Esto puede tener su origen en la acción directa del SARS-CoV-2 sobre la mucosa oral o indirectamente debida a la xerostomía y ectasia de glándulas salivales.(32,33,36)

Candidiasis e infecciones oportunistas

Se pueden dar lesiones de tipo herpético o bien reactivaciones de virus como el herpes simple o herpes zoster en pacientes COVID. Números estudios han señalado la aparición además de candidiasis pseudomembranosa o queilitis angular en muchos pacientes.(29,32,33,37,38,41) La infección aguda por COVID-19, junto con las medidas terapéuticas sumado al deterioro del sistema inmune y la susceptibilidad de la mucosa, pueden ser el origen de las infecciones fúngicas y oportunistas.

Hiperpigmentación de las encías

Corchuelo y cols describieron un caso que presentó hiperpigmentación en las encías mientras pasaba por la COVID-19, esto puede deberse a la propensión de ciertas personas a sufrir una hiperpigmentación post-inflamatoria. En la hiperpigmentación influyen mucho los factores exógenos. Este caso puede aportar evidencia científica que sostenga la hipótesis de la acción antioxidante de la melatonina produciendo encimas antioxidantes que regulan la muerte y apoptosis celular y estimulan el sistema inmunológico tras una infección.(42)

CONCLUSIONES

1. El SARS-CoV-2 es un coronavirus de nuevo origen, que provoca la enfermedad denominada COVID-19.
2. La COVID-19 puede cursar de manera asintomática, leve o grave pudiendo tener repercusión a nivel sistémico
3. Se han registrado numerosas manifestaciones a nivel oral. Las más comunes son úlceras aftosas o vesiculoampollosas, alteración del gusto, lesiones en la lengua como depapilación, glositis o macroglosia, xerostomía, ectasia de las glándulas salivales, candida o infecciones oportunistas, halitosis o incluso pigmentación en la encía.
4. Las lesiones orales suelen aparecer en las primeras etapas de la enfermedad por lo que pueden tener un papel diagnóstico esencial.
5. Se desconoce la etiología exacta de las lesiones orales. Se piensa que pueden estar causadas por la acción directa de la replicación del virus en la mucosa, o indirectamente por el estrés y ansiedad o secundarias a la medicación administrada durante el curso de la enfermedad.
6. Se precisan más estudios e investigación para poder afirmar que el SARS-CoV-2 sea el causante directo de estas lesiones y se puedan considerar genuinas de la enfermedad, ya que múltiples aspectos clínicos se unen como deterioro de la inmunidad, coinfecciones y reacciones adversas a medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Mar 9];133(9):1015–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004165/>
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 707–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971553/>
3. SARS-CoV-2 - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2#cite_note-32
4. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
5. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus [Internet]. Vol. 579, *Nature*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 18–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127703/>
6. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2021 Mar 17];583(7815):282–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/>
7. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Información Científica-Técnica Coronavirus. *Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit*. 2021;1:73.
8. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *J Aerosol Sci*. 2011 Dec 1;42(12):839–51.
9. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control [Internet]. Vol. 144, *Environment International*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 106039. Available from: </pmc/articles/PMC7413047/>
10. Milton DK. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2020 Sep 17 [cited 2021 Mar 17];9(4):413–5.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706376/>
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 Mar 23];382(16):1564–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>
 12. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions [Internet]. *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007224/>
 13. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
 14. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Mar 23];59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818801/>
 15. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for sars-cov-2? *Elife* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 23];9:1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662421/>
 16. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Mar 23];26(8):1200–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555424/>
 17. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. China; [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
 18. Meeting the challenge of long COVID [Internet]. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020 [cited 2021 Mar 23]. p. 1803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288947/>

19. Martín Alonso María del Carmen, Cano Ochando Jordi, Nistal Villar Estanislao, López Hoyos Marcos GFÁ. Técnicas analíticas en COVID-19. *Soc Española Inmunol.* 2020;1–58.
20. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. *Med Clin (English ed)* [Internet]. 2020 Nov 13 [cited 2021 Mar 23];155(9):375–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33072869>
21. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Estrategia de vacunación COVID-19 en España [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
22. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 May 3];46(4):586–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125455/>
23. 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* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888876/>
24. Kitakawa D, Oliveira FE, Neves De Castro P, Carvalho LFCS. Short report - Herpes simplex lesion in the lip semimucosa in a COVID-19 patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28];24(17):9151–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965008/>
25. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369674/>
26. La Rosa GRM, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Front Med* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2021 Apr 19];7:571214. Available from:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.571214/full>
27. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dent* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Dec 9];40(6):555–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882068/>
 28. HALBOUB E, AL-MAWERI SA, ALANAZI RH, QAID NM, ABDULRAB S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146320/>
 29. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? [Internet]. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646645/>
 30. Fathi Y, Hoseini EG, Mottaghi R. Erythema multiform-like lesions in a patient infected with SARS-CoV-2: A case report. *Future Virol*. 2021 Mar 1;16(3):157–60.
 31. Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 May 4];42(3). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102905>
 32. AbuBakr N, Salem Z, Kamel A. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. *Dent Med Probl* [Internet]. 2012 Mar 5 [cited 2021 Apr 19];58(1):7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666379/>
 33. Iranmanesh B, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2020 Dec 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236823/>
 34. Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease [Internet]. *Clinical and Experimental Dental Research*. Wiley-Blackwell; 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021087/>
 35. MM M, HM A, DA K, AS B, AM K, MM M. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet].

- 2021 [cited 2021 Feb 23];25(2):1114–34. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577069/>
36. Nuño González A, Magaletskeyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Iburguren A, Feito Rodríguez M, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 4]; Available from: [/pmc/articles/PMC7910660/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577069/)
 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? Vol. 97, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 326–8.
 38. Bardellini E, Bondioni M, Amadori F, Veneri F, Lougaris V, Meini A, et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019 in children. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];0–0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772567/>
 39. Sinjari B, D’Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D’Addazio G, Di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2020 Dec 9];9(10):3218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036482/>
 40. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, De Lorenzo R, Magnaghi C, Rovere Querini P, et al. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2021 Apr 23];100(5):464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33655804>
 41. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review [Internet]. Vol. 100, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2021 [cited 2021 Apr 19]. p. 141–54. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034520957289>
 42. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Dec 9];100:154–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882435/>