



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL ASOCIADAS
A PACIENTES CON COVID19. REVISIÓN DE LA
LITERATURA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

HAYMEÉ MILLÁN FLORES

TUTOR: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMÍREZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Estas líneas están dedicadas a mi familia, amigos y a todas aquellas personas a que formaron parte del proceso para lograr concluir mi licenciatura.

A Dios porque sé que todo lo que tengo y lo que he logrado es gracias a Él, y que, no lo habría logrado si no estuviera en mi vida siendo mi sustento y mi fortaleza.

A mi mamá, por ser mi inspiración, mi sustento y mi apoyo incondicional para lograr mis sueños, porque cada día con su amor y su confianza me dieron las fuerzas para enfrentar las cosas; gracias mamá por hacer de mí una mejor persona cada día.

A mi hermano Rodrigo Millán por siempre estar ahí con las palabras indicadas y mostrando una manera diferente de ver las cosas, por siempre escucharme, y por mostrarme tu amor y apoyo a cada momento.

A mi papá por brindarme su apoyo, por su tiempo y por hacer de mi la persona que soy inculcando valores y metas.

A mi mejor amiga y hermana Jocelin Blancas por ser siempre una persona incondicional conmigo al demostrarme tu cariño y creer en mí, porque siempre has estado en los buenos y malos momentos, gracias por ser la mejor hermana que la vida me dio.

Denise Zapien gracias amiga, porque nada hubiera sido lo mismo si no te hubiera conocido; por confiar en mí, apoyarme cada día y hacer el mejor equipo siempre, y por ir aprendiendo todo juntas.

A mis amigos Christian, Flor, Lizbeth y Yessenia porque cada uno me ha enseñado cosas diferentes, y todos ustedes hicieron cada día uno mejor.

Mis tíos Luz, Roberto y Paty gracias por confiar en mí y por formar parte de este proceso, por su disposición y apoyarme con su tiempo, gracias. Y a toda mi familia gracias a todos por siempre estar apoyándome y alentándome, por formar parte de mi.

A la Mtra. Carla Monserrat Ramírez Martínez por su apoyo, guía, tiempo y dedicación para poder realizar este trabajo.

A la Facultad de Odontología por cobijarme en sus aulas e instruirme en lo que me apasiona y a lo que me dedicare el resto de mi vida.

A la UNAM por ser mi segundo hogar durante tantos años, otorgándome un sinfín de oportunidades.



ÍNDICE

	Pág.
1.INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVO GENERAL.....	6
3. GENERALIDADES.....	7
3.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN CONTRA DE LOS VIRUS.....	7
3.2 ESTRUCTURA VIRÍCA.....	9
4. CARACTERÍSTICAS DEL SARS-COV-2.....	12
4.1 DEFINICIÓN.....	12
4.2 ORIGEN.....	12
4.3 ESTRUCTURA Y CICLO REPLICATIVO.....	13
4.4 INTERACCIÓN DEL SARS-COV-2 EN EL ORGANISMO.....	16
4.5 VÍAS DE TRANSMISIÓN.....	17
4.6 PERIODO DE INCUBACIÓN.....	18
5. ENFERMEDAD COVID 19.....	18
5.1 DEFINICIÓN:.....	18
5.2 FACTORES DE RIESGO.....	19
5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	20
5.4 ETAPAS DE LA ENFERMEDAD.....	21
5.5 DIAGNÓSTICO.....	22
5.5.1 PCR.....	23
5.5.2 ANTICUERPOS.....	24
5.5.3 ANTÍGENO.....	26
5.6 MEDIDAS PREVENTIVAS.....	28
6. MANIFESTACIONES ORALES.....	29
6.1 RELACIÓN DEL SARS- COV- 2 CON LA CAVIDAD ORAL.....	29
6.2 MANIFESTACIONES EN LA MUCOSA ORAL.....	30
7. TRATAMIENTO.....	39
7.1 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS.....	39
7.1.1 ANTIVIRALES.....	39
7.1.2 MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES.....	40



7.1.3 ANTICOAGULANTES.....	41
7.1.4 ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS.....	41
7.1.5 CORTICOSTEROIDES	42
7.2 MANIFESTACIONES ORALES ESTOMATITIS.....	42
8. DISCUSIÓN.....	44
9. CONCLUSIÓN.....	44
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47



1. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades infecciosas se han presentado a lo largo de la historia a través de diferentes patógenos, actualmente el mundo se enfrenta a un nuevo virus, el cual se presentó por primera vez en Wuhan China en diciembre del 2019 causando neumonía en los pacientes. Se trata de un nuevo coronavirus el cual fue nombrado como SARS-CoV-2 por su similitud con el SARS-COV. En febrero del 2020 la OMS declara a la enfermedad causada por este virus como COVID-19, esta enfermedad siguió propagándose por el mundo hasta que el 11 de marzo de ese mismo año fue declarada pandemia.

En nuestro país el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México, se trató de un mexicano que había viajado a Italia. A poco menos de un mes el 18 de marzo la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID- 19. A la fecha, México cuenta con una tasa de letalidad de 9,67%, se encuentra por arriba de la tasa mundial que es del 7%. La población más vulnerable ante la enfermedad son las personas adultas mayores con predominio del sexo masculino y con enfermedades crónico generativas.

Si bien, el SARS-COV-2 no es el primer coronavirus que se presenta en la humanidad, ha demostrado tener una mayor transmisibilidad que sus antecesores. El desarrollo de la enfermedad dependerá del portador; ya que puede presentarse como un paciente asintomático, sintomatología leve y en su fase más grave una neumonía, en la cual se vea comprometida la vida del paciente provocando la muerte.

Con referencia a la cavidad oral, es necesario identificar las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con COVID- 19 y que podrían llegar a asociarse como un síntoma propio de la enfermedad.



2. OBJETIVO GENERAL.

Identificar las manifestaciones en cavidad oral asociadas a pacientes con COVID-19 reportadas en la literatura.



3. GENERALIDADES.

3.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN CONTRA DE LOS VIRUS.

Los virus infectan varios tipos celulares usando receptores para entrar en las células, una vez dentro, el virus puede causar una lesión tisular y enfermedad por diversos mecanismos. La replicación vírica interfiere con la síntesis y función de las proteínas celulares normales, y lleva a la lesión y, finalmente, a la muerte de la célula infectada. El sistema inmunológico repone a través de dos vías ante la infección vírica la inmunidad innata y adquirida.¹

En la inmunidad innata los principales mecanismos contra los virus son; los interferones de tipo I y los linfocitos NK. La infección provocada por muchos virus activa varias vías bioquímicas que desencadenan la producción de interferón entre ellas están el reconocimiento de ARN y del ADN víricos por los TLR (Receptores tipo Toll) endosómicos y la activación de receptores citoplásmicos del tipo RIG y la vía STING por el ARN y el ADN víricos, respectivamente. Estas vías convergen en la activación de proteínas cinasas, que, a su vez, activan los factores de transcripción IRF que estimulan la transcripción del gen del interferón.^{1,2}

Los interferones son citosinas antivíricas, ya que, inhiben la replicación vírica en las células infectadas y sin infectar, se producen en respuesta a muchos virus. Los interferones del tipo I más importantes en la defensa frente a los virus son el IFN α y el IFN β , los cuales inducen señales que activan la transcripción de varios genes que confieren a las células una resistencia frente a la infección vírica, lo que se llama estado antivírico.^{1,3}

Los linfocitos NK matan células infectadas por diversos virus y son un mecanismo importante al principio de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. La expresión de moléculas de la clase I del MHC se suspende a menudo en las células infectadas por el virus como



un mecanismo de escape de los CTL (Linfocitos T Citotóxicos). Esto posibilita que los linfocitos NK maten a las células infectadas porque la falta de la clase I libera a los linfocitos NK de un estado normal de inhibición. ^{1,3}

Mientras que la inmunidad adaptativa está mediada por anticuerpos y por los CTL (Linfocitos T Citotóxicos). Los virus pueden ser extracelulares al principio de la infección, antes de que infecten a las células del anfitrión o cuando se liberen de las células infectadas. Los anticuerpos antivíricos se unen a la cubierta vírica o a antígenos de la cápside y funcionan como anticuerpos neutralizadores para impedir la unión del virus y su entrada en las células del anfitrión. De este modo, los anticuerpos impiden la infección inicial y la propagación entre las células. Los anticuerpos secretados del tipo IgA son importantes para neutralizar los virus dentro de las vías respiratorias e intestinales. Además de la neutralización, los anticuerpos pueden opsonizar las partículas víricas y promover su eliminación por los fagocitos. La activación del complemento puede promover la fagocitosis y, posiblemente, la lisis directa de los virus con envolturas lipídicas. ^{1,2,3}

En lo que se refiere a la inmunidad humoral en la defensa contra las infecciones víricas se apoya en la observación de que la resistencia. Una vez que el virus entra en las células y comienza a replicarse en su interior, es inaccesible para los anticuerpos. Por tanto, la inmunidad humoral inducida por una infección o vacunación anterior es capaz de proteger a los sujetos de la infección vírica, pero no puede erradicar por sí misma la introducción establecida. ^{1,3}

La eliminación del virus que reside dentro de las células está mediada por los CTL, que matan a las células infectadas. La mayoría de los CTL específicos frente a los virus son linfocitos T CD8 + que reconocen péptidos víricos citosólicos, habitualmente sintetizados dentro de la célula, presentados por moléculas de la clase I del MHC. Los linfocitos T CD8 + proliferan de forma

masiva durante la infección vírica. Los linfocitos CD8 + activados se diferencian en CTL, porque destruyen las células que albergan virus en el citoplasma. Al destruir las células infectadas, eliminan los reservorios de la infección. ^{1,3}

Los efectos antivíricos de los CTL se deben, sobre todo, a la muerte de las células infectadas, mediante la activación de las nucleasas dentro de las células infectadas que degradan los genomas víricos y la secreción de citocinas como el IFN γ , que activa los fagocitos y puede tener cierta actividad antivírica. ¹ (Figura 1)

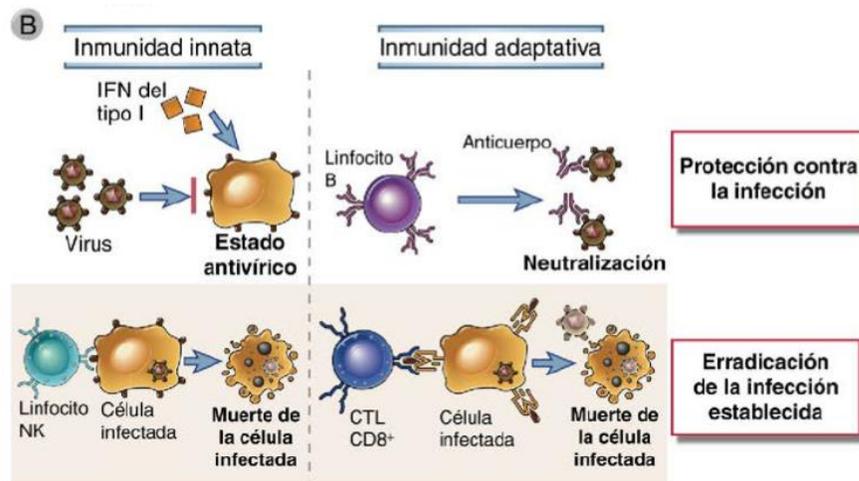


Figura 1. Respuesta inmunológica contra los virus. ¹

3.2 ESTRUCTURA VIRÍCA.

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que usan componentes del ácido nucleico y la maquinaria sintética de proteínas del anfitrión para replicarse y diseminarse, por lo que son llamados parásitos intracelulares. Su tamaño comprende entre 20 y 300 nm, su material genético puede ser ADN o ARN. ^{1,4}

Los componentes de los virus son un genoma viral rodeado por una cubierta proteínica, llamada cápside. Al conjunto de la cápside y genoma se le llama nucleocápside. Algunos virus están rodeados por una envoltura o

peplos, o pueden, además, presentar otros elementos estructurales. Las funciones de la cubierta son: a) proteger el genoma frente al daño que supone el medio extracelular en la transferencia de una célula a otra y b) facilitar el proceso de entrada a la célula.^{4,5}

Los virus envueltos suelen tener unas proteínas llamadas matriz o M y tegumento, situadas entre la nucleocápside y la envoltura, y, a veces, otros elementos. De la superficie de las partículas víricas pueden surgir estructuras proteicas o glucoproteínas denominadas espículas que son importantes porque, además de fijarse a receptores celulares, tienen actividad biológica.⁴ (Figura 2)

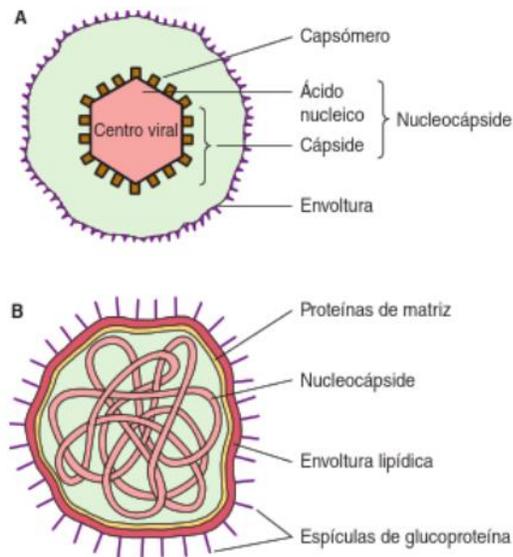


Figura 2. Estructura de un virus⁶

El genoma viral puede ser ARN o ADN, monocatenario o bicatenario (con las dos hebras completas o una incompleta). En los virus con ARN monocatenario, la secuencia de las bases puede ser la misma que presenta el ARN mensajero (ARNm) que sintetiza las proteínas víricas, es decir tiene la misma polaridad, indicada por un signo (+), o es de polaridad diferente (-) y la secuencia es inversa. Existen genomas lineales y circulares e incluso pueden



estar formados por varios segmentos; algunos virus son diploides y presentan dos copias idénticas.^{4,5}

Existen dos tipos principales de cubiertas externas. El primer tipo está formado por una o más proteínas codificadas por el genoma viral y se denomina nucleocápside o cápside. Los virus que sólo tienen esta cubierta son los llamados virus no envueltos (o virus sin envoltura). El segundo tipo de cubierta externa es una bicapa lipídica, derivada de la célula infectada, que rodea la cubierta proteínica interna, la nucleocápside. Dentro de la envoltura lipídica se han insertado proteínas de envoltura viral. Estos tipos de virus son los llamados virus envueltos o con envoltura.⁵

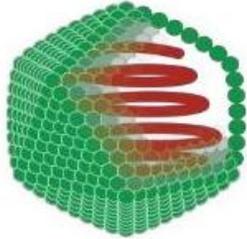
La estructura viral puede agruparse en tres tipos dependiendo de la disposición de la cápside que suele originar distintas formas simétricas.

La forma icosaédrica o cúbica las subunidades proteicas se disponen en la superficie de un imaginario icosaedro. Esta figura cristalina tiene 12 vértices, 30 lados y 20 caras triangulares y pertenece al grupo de simetría cúbica, por lo que los virus que presentan esta cápside se denominan cúbicos y su aspecto morfológico es esférico.^{4,6}

La forma helicoidal las subunidades proteicas se encuentran dispuestas en una hélice, de ahí su nombre, cuyo interior alberga el genoma vírico. Puede ser simple como un tubo rígido y hueco formado por proteínas o como un tubo flexible enrollado, con aspecto de pelota o resorte, de forma irregular.^{4,6}

La forma compleja en este grupo se incluyen los virus sin simetría definida, que presentan aspectos particulares según cada caso.^{4,6} (Figura 3)

Icosaédrica



Cilíndrico o Helicoidal



Irregular / Complejos (Fago)

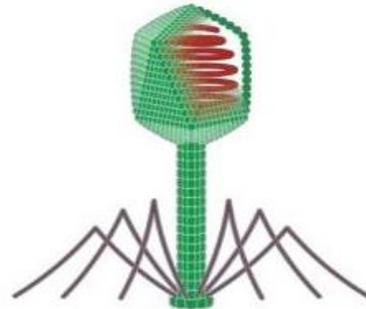


Figura 3. Formas de los virus.⁷

4. CARACTERÍSTICAS DEL SARS-COV-2.

4.1 DEFINICIÓN.

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un virus ARN genómico monocatenario de sentido positivo envuelto, ubicado genéticamente dentro del género Betacoronavirus.⁸

Es el séptimo coronavirus informado que ha infectado a personas después de 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-COV y el anterior SARS-CoV. Este virus tiene la capacidad de saltar entre especies y causar una variedad de enfermedades como un patógeno extraño y complejo. Aunque el SARS-CoV-2 parece ser menos letal que el SARS-CoV o el MERS-CoV, su transmisibilidad es mayor.^{8,9,10}

4.2 ORIGEN.

En diciembre de 2019, se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre un brote de neumonía en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, y no se identificó la etiología. Estos casos tuvieron su origen en el mercado mayorista de mariscos Huanan. El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó el agente causante de la neumonía desconocida como un coronavirus agudo



severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003.^{11,12}

Estudios sugieren que el SARS-CoV-2 podría originarse del murciélago, y podría evolucionar naturalmente a partir del coronavirus del murciélago RaTG13 ya que el análisis de la secuencia genómica del virus mostro una identidad 96.2%. Los murciélagos parecen ser el reservorio natural del SARS-CoV-2. Se sugiere la posibilidad de que los pangolines sean el huésped intermedio entre los murciélagos y los humanos, podría haber ocurrido la recombinación de los coronavirus del murciélago y del pangolín.^{10,12}

4.3 ESTRUCTURA Y CICLO REPLICATIVO

Los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, que se compone de dos subfamilias, Orthocoronavirinae y Letovirinae. La familia Coronaviridae contiene cuatro géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, y Deltacoronavirus. Todos los coronavirus altamente patógenos, incluido el SARS-CoV-2, pertenecen al Betacoronavirus. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 comparte ~ 80% de identidad de secuencia con SARS-CoV y ~ 50% con MERS-CoV.^{9,10,12}

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto y no segmentado, que tiene un genoma ARN monocatenario de sentido positivo grande (27-32 kb). Contiene cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N) y dieciséis proteínas no estructurales. La proteína de la nucleocápside (N) formó la cápside fuera del genoma y el genoma está empaquetado adicionalmente por una envoltura que está asociada con tres proteínas estructurales: proteína de membrana (M), proteína de pico (S) y proteína de envoltura (E). Como miembro de la familia del coronavirus.¹² (Figura 4.)

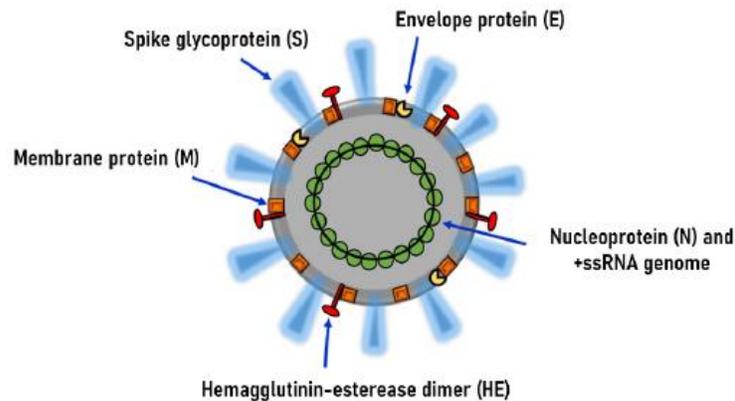


Figura 4. Estructura SARS-CoV-2.⁸

El coronavirus también tiene picos en forma de corona que se proyectan desde su superficie, de donde deriva su nombre. La glicoproteína Spike (S) se adhiere a los receptores celulares en la célula huésped y media la entrada viral, lo que resulta en la transmisión y patogénesis entre especies.¹⁰

El genoma del COVID-2019 contiene los siguientes componentes: dos regiones flanqueantes no traducidas (UTR), un marco de lectura abierto único y largo (ORF1ab) (7096-aa), una poliproteína no estructural (7096-aa), cuatro proteínas estructurales - Spike (S) (1273-aa), Sobre (E) (75-aa), Membrana (M) (222-aa), Nucleocápside (N) (419-aa) y cinco proteínas accesorias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10).¹⁰

El aislado de SARS-CoV-2 actualmente predominante en todo el mundo lleva una mutación D614G que está ausente de su presunto ancestro común, y es más infeccioso, la variante D614G no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.⁹

CICLO REPLICATIVO DEL SARS-COV-2.

El ciclo de vida comienza con la unión de la proteína Spike de la envoltura a su receptor afín, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La entrada a la célula huésped depende entonces de: la escisión del sitio S1 / S2 por la proteasa transmembrana de superficie serina 2 (TMPRSS2); y /

o catepsina L endolisosómica, que median virus - fusión de la membrana celular en la superficie celular y los compartimentos endosomales, respectivamente. A través de cualquiera de los mecanismos de entrada, el genoma de ARN se libera en el citosol, donde se traduce a las proteínas replicasa. Las poliproteínas (pp1a y pp1b) son destruidas por una proteasa codificada por el virus en proteínas no estructurales del complejo de replicasa individual (nsps). La replicación comienza en vesículas de doble membrana inducidas por virus (DMV) derivadas del retículo endoplásmico (RE), que finalmente se integran para formar redes elaboradas de membranas contorneadas. Aquí, el genoma de cadena positiva entrante sirve como plantilla para el ARN de cadena negativa de longitud completa y el ARN subgenómico (sg). La traducción de sgRNA da como resultado proteínas estructurales y proteínas accesorias que se insertan en el ER - Compartimento intermedio de Golgi (ERGIC) para el ensamblaje del virión. Finalmente, los siguientes genomas de ARN de sentido positivo se incorporan en viriones recién sintetizados, que se secretan a partir de la membrana plasmática. ⁹ (Figura 5.)

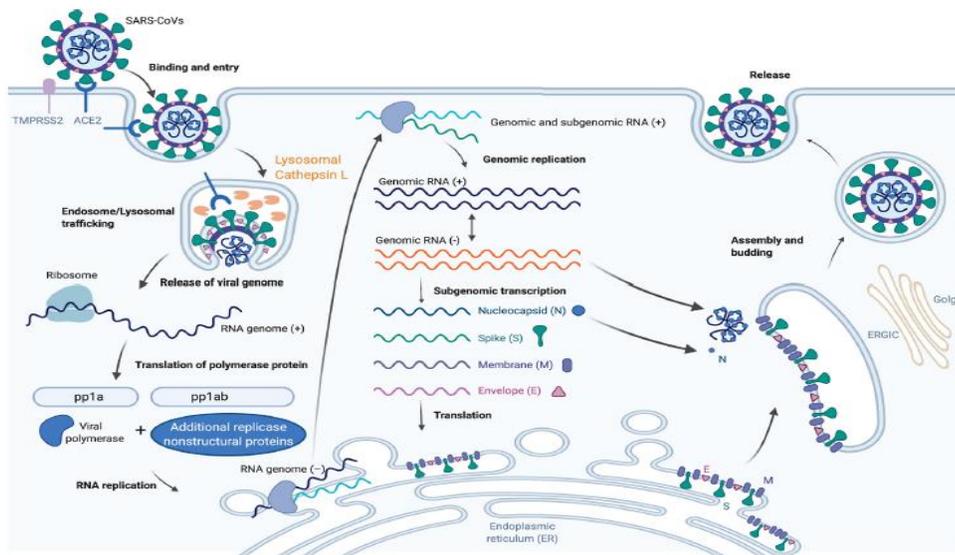


Figura 5. Ciclo del SARS-CoV-2.⁹



4.4 INTERACCIÓN DEL SARS-COV-2 EN EL ORGANISMO.

La entrada de coronavirus en las células huésped está mediada por la glicoproteína de pico (proteína S). La proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales, incluidas las subunidades S1 y S2. La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula huésped. La subunidad S2 contiene péptido de fusión (FP). La función de la subunidad S2 es fusionar las membranas de los virus y las células huésped. La proteína S tiene dos formas de estructura, incluido el estado cerrado y el abierto. El estado abierto es necesario para la fusión del SARS-CoV-2 y las membranas de la célula huésped, lo que facilita que el SARS-CoV-2 ingrese a las células huésped.¹²

Se ha mostrado afinidad de unión de las proteínas S de los dos virus del SARS a la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2). Spike (S) tiene un dominio de unión al receptor (RBD) que media el contacto directo con un receptor celular.^{9,12}

En la infección por COVID-19, las partículas de virus comienzan a diseminarse a través del tracto respiratorio e infectan las células no infectadas circundantes. Una vez que el SARS-CoV-2 ingresa al huésped a través del tracto respiratorio, las vías respiratorias y las células epiteliales alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos alveolares se encuentran entre sus los primeros objetivos de entrada viral.^{9,10}

Cuando el virus entra en el interior del huésped, infecta a los macrófagos uniéndose a la DPP4 en la célula huésped a través de la proteína (S) de pico, lo que conduce a la liberación de ARN genómico en el citoplasma. Los macrófagos presentan antígenos COV a las células T, que tiene un papel clave en el sistema inmunológico antivírico. Posteriormente, la presentación de antígenos estimula la activación y diferenciación de las células T y conduce a la generación y liberación masiva de una gran cantidad de citocinas para reforzar la respuesta inmune. Los coronavirus inducen la producción continua de mediadores que afectan negativamente la activación de las células T NK y



CD8+. Sin embargo, las células T CD8+ continúan produciendo una gran cantidad de citocinas para eliminar a los coronavirus. ¹⁰

Esto lleva a iniciar una tormenta de citocinas y, en consecuencia, desencadena una serie de respuestas inmunes severas. La respuesta inflamatoria sistémica no controlada, mientras se reconocen los coronavirus, puede conducir a una lesión del tejido pulmonar, su disfunción y una reducción del volumen pulmonar en el paciente infectado. ⁹

En las células epiteliales de las vías respiratorias humanas, la expresión del gen ACE2 está regulada positivamente por los interferones de tipo I y II (IFN), durante la infección viral. De hecho, los pacientes con COVID-19 grave han informado una respuesta inmune desequilibrada con altas concentraciones de citocinas / quimiocinas inflamatorias, pero poco IFN-circulante β o IFN- λ , resultando en viremia persistente. ⁹

4.5 VÍAS DE TRANSMISIÓN.

El SARS-CoV-2 se transmite vía fómites y gotitas durante el contacto estrecho y sin protección entre los infectados y los no infectados. Las gotitas que contienen el virus contaminan las manos, luego las personas entran en contacto con las membranas mucosas de la boca, la nariz y los ojos, causando una infección. Ya sea por contacto directo con personas infectadas o por contacto con superficies y objetos contaminados. ¹²

La principal ruta de propagación del SARS-CoV-2 es de persona a persona, podría ocurrir en la familia, el hospital, la comunidad y otras reuniones de personas. El SARS-CoV-2 tiene una alta transmisibilidad durante el período asintomático o enfermedad leve. Se ha informado de la presencia de SARS-CoV-2 en otras secretas y excretas humanas como el esputo, las heces y la orina. ^{12,13} (Figura 6.)

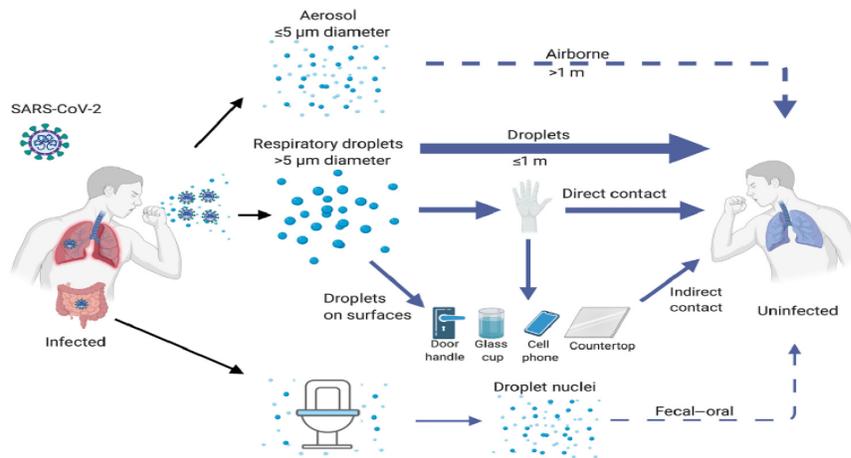


Figura 6. Transmisión del COVID-19.⁹

4.6 PERIODO DE INCUBACIÓN.

El periodo de incubación el tiempo transcurrido entre la exposición al virus (momento de la infección) y la aparición de los síntomas del COVID-19 es de cinco a seis días por término medio, pero puede llegar hasta 14 días. Durante este periodo presintomático algunas personas infectadas pueden ser contagiosas desde uno a tres días antes de la aparición de los síntomas.^{9,11}

Se ha demostrado que la carga viral desciende significativamente pasados los 14 días del inicio de los síntomas.¹⁴

5. ENFERMEDAD COVID 19

5.1 DEFINICIÓN:

En las últimas dos décadas la humanidad ha sufrido infecciones fatales por otros coronavirus: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS) en 2012. Recientemente se ha descrito un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, cuya infección en humanos fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Enfermedad por Coronavirus (COVID-19), el 11 de febrero de 2020.^{12,15}



5.2 FACTORES DE RIESGO.

Es más probable que el SARS-CoV-2 afecte a las personas mayores con enfermedades crónicas debido a que tiene una función inmunológica más deficiente. También se ha encontrado que COVID-19 infecta más a hombres (edad promedio de 55,5 años) que a mujeres. Actualmente se sabe que, el COVID-19 grave no se limita a la población de edad avanzada como se informó inicialmente; los niños y los adultos jóvenes también están en riesgo.^{9,10}

Las personas con afecciones de salud subyacentes, como las enfermedades no transmisibles tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y más probabilidades de morir por COVID-19, estas enfermedades no transmisibles subyacentes son la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, las neumopatías crónicas, las enfermedades cerebrovasculares, las nefropatías crónicas, la inmunodepresión y el cáncer, en lo que refiere a los pacientes fumadores pueden tener una capacidad pulmonar reducida, lo que aumentaría en gran medida el riesgo de enfermedad grave.^{16,17}

Se ha demostrado que más de 20% de las personas que fallecen por este virus padecen Diabetes Mellitus, ya que el SARS-CoV-2 se une a los islotes de Langerhans por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), los destruye y favorece la progresión de hiperglucemia. Debido a que la población mexicana tiene bajos niveles de control glucémico, además de que tiene uno de los más altos índices de enfermos con DM tipo 2 (DM2) con alrededor de 12 millones de pacientes.¹⁸

En lo que se refiere a la obesidad se asocia con formas más severas de COVID-19, aun en pacientes jóvenes, pacientes menores de 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 34 kg/m² requirieron cuidados intensivos por COVID-19, en comparación con pacientes con un índice de masa corporal menor a 30 kg/m².¹⁹



Debe recalcar que el curso de la enfermedad fue más acelerado ante la presencia de lesión cardíaca, el COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica. La disminución de la ACE2, como se observa con la edad, en la diabetes y en las enfermedades cardiovasculares, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios dependientes de la angiotensina 2, pudiendo favorecer las formas severas de la infección.¹⁹

5.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En la infección con coronavirus altamente patógenos, incluido el SARS-CoV-2, algunos individuos infectados pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas leves de las vías respiratorias superiores, otros desarrollan neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA) que requiere intubación.^{9,20}

En la fase inicial de la enfermedad, los pacientes pueden estar afebriles, presentando solo escalofríos y síntomas respiratorios.^{10,21}

Los signos y síntomas de presentación del COVID-19 son variables. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83%-99%), tos (59%-82%), cansancio (44%-70%), anorexia (40%-84%), disnea (31%-40%) y mialgias (11%-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, diarrea, náuseas y vómitos, astenia (63,3-72,9%), cefalea (60-71%), anosmia (51,5- 70,2%), obstrucción nasal (58,6-67,8%) y alteraciones del gusto (47,1-67,8%).^{14,17}

Las personas mayores, y los pacientes inmunodeprimidos en particular, pueden presentar síntomas atípicos, como cansancio, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, síndrome confusional agudo y ausencia de fiebre.¹⁷

Los coronavirus humanos a menudo causan infecciones entéricas, con grados variables de patogenicidad. De hecho, ACE2 y TMPRSS2 se expresan



abundantemente dentro del tracto intestinal humano, por lo que con frecuencia causan enfermedades gastrointestinales en pacientes con COVID-19.⁹

En la actualidad múltiples publicaciones han encontrado relación entre la infección por SARS-CoV-2 y las alteraciones del olfato y/o gusto. Estos datos sugieren que existe una asociación significativa entre la infección viral y la alteración olfativa o gustativa y que esta información podría ayudar en el diagnóstico precoz de la enfermedad por SARS-CoV-2.¹⁴

Los pacientes con neumonía grave padecen síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) e hipoxemia refractaria. El COVID-19 puede causar una infección pulmonar grave, insuficiencia respiratoria, junto con daño y disfunción de órganos. En caso de disfunciones del sistema extrapulmonar, como alteraciones del sistema hematológico y digestivo, el riesgo de sepsis y choque séptico será grave, lo que provocará un aumento considerable de la tasa de mortalidad. En la mayoría de los casos, la causa de muerte es insuficiencia respiratoria, shock séptico o insuficiencia de varios órganos.^{11,13}

5.4 ETAPAS DE LA ENFERMEDAD.

La primera etapa del COVID-19, se caracteriza por una infección del tracto respiratorio superior, acompañada de fiebre, fatiga y dolor, pero que no presenta neumonía vírica ni hipoxia.^{12,17,20}

La segunda etapa se identifica por la aparición de disnea y neumonía leve (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$. También puede presentar fiebre, tos y fatiga.^{12,17,20}

En la tercera etapa se presentan signos clínicos de neumonía, más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente y se necesita UCI. Además, vasculopatía arterial y venosa en el pulmón con trombosis de los pequeños vasos y evolución hacia lesiones pulmonares graves y en algunos casos a la coagulación intravascular diseminada.^{12,17,20}



Las complicaciones reportadas con mayor frecuencia en esta etapa son: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), daño agudo cardíaco y renal y choque séptico. ¹⁷

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inicia en la semana siguiente de la neumonía, caracterizado por una oxigenación deficiente en adultos.¹⁷

Septicemia, es la disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Los signos de disfunción orgánica son alteración del estado mental, disnea o taquipnea, SpO2 baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías e hipotensión arterial, la cual puede progresar a choque séptico. ¹⁷

La cuarta etapa se caracteriza por la muerte, debido al Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, choque séptico, disfunción orgánica múltiple, acidosis metabólica, disfunción de la coagulación o bien la recuperación del paciente. ^{12,17,20}

5.5 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de SARS -CoV-2 se realiza actualmente mediante la prueba de transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para identificar la secuencia homóloga del ácido nucleico del virus SARS-CoV-2 en muestras de hisopado nasofaríngeo y/u orofaríngeo. Mientras que, con los test de anticuerpos, se puede tener una idea de la fase infecciosa en la que se encuentran los pacientes, así como la prueba de antígenos cuando se requiere un resultado rápido. ^{15,22}

Las autoridades chinas publicaron en GenBank y en el portal de GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) data base, el genoma completo de SARS-CoV-2.²²



5.5.1 PCR.



La RT-PCR es una técnica suficientemente fiable y rápida, que produce resultados en unas pocas horas con un alto rendimiento. La técnica de RT-PCR se basa en dos reacciones consecutivas, primero la conversión de ARN en ADN complementario (ADNc) a través de la enzima de transcripción inversa, posteriormente la amplificación de la muestra de ADNc por reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos de genes y sondas de hidrólisis marcadas con fluorescencia.⁸

Los kits PCR se utiliza para muestras de varias partes infectadas del cuerpo, incluidos hisopos nasofaríngeos, orofaríngeos o nasales, aspirados del tracto respiratorio superior e inferior, lavado broncoalveolar y esputo. Las muestras de garganta pueden causar resultados engañosos, ya que el virus comienza a moverse hacia las partes inferiores del sistema respiratorio después de la primera semana de la infección. Por lo tanto, las muestras deben recolectarse cuidadosamente de las partes más profundas del sistema respiratorio siempre que sea posible.⁸

La obtención de la muestra se realizará por ambas cavidades nasales con el mismo hisopo, insertándose en cada fosa nasal paralela al paladar e introduciendo pasando las coanas hasta llegar a la pared nasofaríngea. Una vez allí se frota el hisopo con cuidado y es retirado con igual cuidado con movimientos.²²

Los pacientes se pueden clasificar como SARS-CoV-2 positivos (caso activo) o SARS-CoV-2 negativos según el resultado de los resultados de RT-PCR. Sin embargo, esta técnica no brinda información para los pacientes que ya se han recuperado del SARS-CoV-2, ya que la carga viral se elimina del cuerpo después de la recuperación. Igualmente, los pacientes que se encuentran en los primeros días de la infección viral pueden no responder "



positivo " con esta prueba debido a la cantidad inadecuada de virus en los hisopos.⁸

El procedimiento de PCR en laboratorio consta de dos partes de la extracción de ácidos nucleicos y la reacción de amplificación.²⁰

Se toman dos tipos de muestras para esta prueba la superior que se toma exudado nasofaríngeo/orofaríngeo en pacientes ambulatorios o la inferior la cual preferentemente es lavado broncoalveolar, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.²⁰

Según las recomendaciones de la CDC europea, solo se podrá confirmar que un paciente ha superado la enfermedad de COVID-19 cuando se obtengan 2 resultados negativos de RT-PCR pasadas 24 h o más entre ambos.²⁰

5.5.2 ANTICUERPOS.

Un anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmunológico en respuesta a un antígeno. Cada anticuerpo tiene sitios que pueden unirse solo a un tipo específico de antígeno para eliminarlo del cuerpo. Un antígeno es una partícula que puede activar el sistema inmunológico e inducir la producción de anticuerpos para matar a los patógenos, protegiendo así el cuerpo.⁸

Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas (Ig). Existen cinco clases de anticuerpos; IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, que se distinguen por regiones C-terminales. El IgM es el primer anticuerpo producido durante una infección, mientras que el IgG es el más común y abundante en el suero. Neutralizan los patógenos al unirse e inactivar los antígenos. Por lo tanto, la neutralización de anticuerpos evita que el virus infecte las células.⁸



Se mostró que el 100% de los pacientes dieron positivo para IgG alrededor de 17 - 19 días después del inicio de la sintomatología, con un pico del 94,1% a los 20 - 22 días.¹⁷

Las pruebas de IgG / IgM podrían desempeñar un papel central en la lucha contra COVID-19 al clasificar con precisión a las personas que desarrollaron una respuesta inmune debido a la infección por SARS-CoV-2. Además, en una prueba de IgG / IgM, solo puede estar presente un anticuerpo, lo que podría ser un indicador indirecto del curso de la infección o la respuesta inmune directa. Las cantidades de anticuerpos producidas en los primeros días de la infección pueden ser insuficientes para la detección.¹²

El mayor problema de las pruebas serológicas es la reactividad cruzada. La cual ocurre cuando los anticuerpos se unen a un antígeno diferente del antígeno diana, a menudo debido a las similitudes entre las moléculas. Que puede dar lugar a falsos positivos: un paciente previamente infectado con SARS-COV puede dar positivo para SARS-CoV-2, aunque no esté infectado. Además, debido a que los anticuerpos se desarrollan durante el curso de una infección, un resultado negativo en una prueba de anticuerpos puede no confirmar que el paciente no está infectado. La mayoría de los pacientes desarrollan un anticuerpo después de aproximadamente 14 días en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, mientras que un estudio reciente muestra que tanto los anticuerpos IgG como los IgM se detectaron cinco días después. Esta respuesta tardía general puede, por lo tanto, conducir a falsos negativos, cuando el paciente está infectado, pero aún no ha producido anticuerpos en niveles detectables.⁵

Los estudios de dinámica de generación de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 han mostrado que estos comienzan a producirse a partir del sexto día del inicio de síntomas a la vez que se observa un descenso de la carga viral. A los 7 días, casi la mitad de los casos tienen anticuerpos totales y a los 15



días casi el 100%, tanto en los casos leves como los graves. Las técnicas de anticuerpos buscan detectar la respuesta inmune de los pacientes.²²

Según detecten los anticuerpos totales (Ab) o específicos (IgG e IgM). El IgM en un enfermo COVID-19 puede tardar en aparecer desde varios días a 2 semanas. Asimismo, la detección de anticuerpos (IgG) después del día 7 solo indica contacto previo con el virus, pero no es útil para confirmar la presencia y excreción del virus, ni descarta enfermedad COVID-19 activa mientras persisten IgM. ²² (Figura 7.)

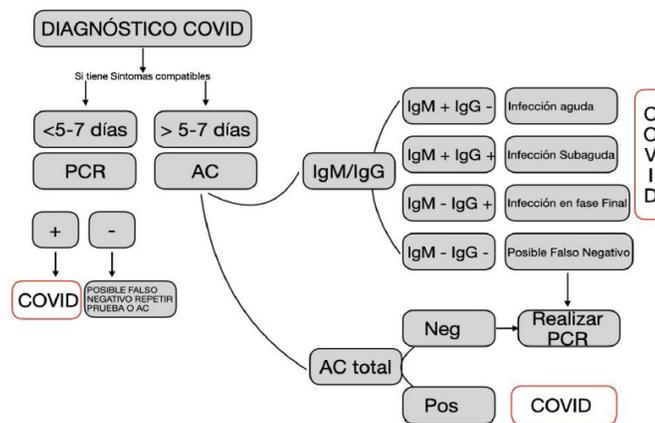


Figura 7. Diagnóstico COVID-19.²²

5.5.3 ANTÍGENO.

Las pruebas de detección de antígenos son métodos de diagnóstico rápidos, se basan en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S).^{24,25}

Las muestras biológicas usadas proceden de exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o de esputo. En el caso de SARS-CoV-2, la carga viral es alta en la nasofaringe de los pacientes infectados dentro de la primera semana de progresión de la enfermedad, lo que permite detectar el virus con alta sensibilidad en este período. La sensibilidad en sintomáticos supera el 95%,



siendo más elevada en estados de alta viremia. En pacientes asintomáticos hay escasa evidencia por el momento. ^{24,25}

La técnica presenta falsos negativos y positivos. Un resultado positivo en el probablemente indica una infección aguda. Sin embargo, un resultado negativo no se puede interpretar con igual certeza, no son tan sensibles como la PCR para detectar bajas cargas virales, por lo que un resultado negativo no descarta la infección, y es recomendable realizar la PCR si la sospecha clínica es elevada. ^{24,25}

La prueba se efectuará con el mismo procedimiento que la PCR, el hisopo debe procesarse inmediatamente, colocándolo en un tubo con tampón de extracción. Si el procesamiento de la muestra no se puede realizar inmediatamente después de la recolección, el hisopo se puede almacenar en el tubo de recolección a temperatura ambiente hasta por 2 horas. ^{21,22}

Teniendo en cuenta que la replicación viral es más acentuada en la fase aguda, el test antigénico se debería efectuar en los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas y siempre que la duración de los síntomas sea inferior a 5 días. ^{24,25} (Tabla1.)

Tabla 1. Diferentes técnicas de detección del SARS-CoV-2. ²⁴

	RT-PCR (exudado nasofaríngeo/orofaríngeo)	RT-PCR (saliva)	RT-PCR en exudado nasofaríngeo (Multiplex)	Test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaríngeo)	Test de determinación de anticuerpos
Sensibilidad	85-90% (<i>Gold standard</i>)	Muy variable (5-91%)*	Similar al <i>gold standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> Sintomáticos: >95% Asintomáticos: (escasa evidencia) 	Dependiente del tiempo desde inicio de síntomas <ul style="list-style-type: none"> 1-5 d: <50% 6-10 d: 50-75% 10-20 d: >75% >20 d: >90%
Especificidad	99,5% (<i>Gold standard</i>)	Similar al <i>gold standard</i>		95-99%	90-99%
Hisopo	Sí	No	Sí	Sí	No
Toma de muestra por personal especializado	Sí	No	Sí	Sí	Sí* / No** * Venopunción ** Sangre capilar
POC^a	No	No	No	Sí	Sí / No
Pooling^b	Sí	Sí	No	No	Teóricamente posible
Tiempo de respuesta	1-6 h ^f	2-6 h ^f	2-6 h ^f	15 min	15 min-3 h



5.6 MEDIDAS PREVENTIVAS.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 se basa principalmente por gotitas respiratorias, producidas naturalmente al hablar o toser y que contienen saliva. Por otro lado, las personas asintomáticas actúan como transmisores de la infección no identificados.^{11,23}

La prevención sólo es posible guardando al menos 1.5 metro de distancia entre las personas y en espacios interiores aumentarla a fin de reducir su riesgo de infección.^{11,26}

La población con síntomas y positivos a COVID-19 el uso de mascarillas faciales es indispensable para evitar el contagio a otras personas. Además, es necesario convertir el uso de la mascarilla en una parte normal de la vida diaria para la interacción con otros, adaptando medidas de higiene como el lavado de las manos antes de ponerse la mascarilla y después de quitársela y evitar tocarla. La mascarilla tiene que cubrir la nariz, la boca y el mentón, si es de tela debe lavarse diariamente y en el caso de mascarilla quirúrgica debe tirarse en un bote de basura y no utilizar mascarillas con válvulas.²⁶

Se deben evitar espacios cerrados, congestionados o con contactos cercanos. El riesgo de contagio con el virus de COVID-19 es más alto en espacios llenos e insuficientemente ventilados. Por lo cual se recomienda realizar reuniones al aire libre.²⁶

Se debe realizar la higiene de manos frecuente a base de gel hidroalcohólico o con agua y jabón y evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca. Al toser o estornudar se debe cubrir la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo. Luego, tirar inmediatamente y lavarse las manos. De igual manera se debe limpiar y desinfectar frecuentemente las superficies, en particular las que se tocan con regularidad.^{11,26}



En caso de presentar síntomas permanecer en casa bajo autoaislamiento, hasta la recuperación. Solicitar orientación a un servicio telefónico de atención de salud.²⁶

6. MANIFESTACIONES ORALES.

6.1 RELACIÓN DEL SARS- COV- 2 CON LA CAVIDAD ORAL.

La saliva es un biofluido que contiene biomoléculas como ADN, ARN, microARN, proteínas y metabolitos. Actualmente se detectó la presencia de ARN del SARS-CoV-2. La saliva sirve como una excelente muestra alternativa en el diagnóstico de infecciones por virus respiratorios, ya que se puede obtener con un mínimo de molestias y una adecuada seguridad en el contexto de la pandemia de COVID-19.^{16,26}

La detección de SARS-CoV-2 en la saliva se informó por primera vez en 11 pacientes (91,7%) con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio en Hong Kong. En este estudio, las muestras de saliva en serie mostraron una disminución en los niveles de ARN del SARS-CoV-2 salival después de la hospitalización y durante la recuperación del paciente. Los resultados de este estudio informaron que la sensibilidad de las muestras de saliva analizadas con RT-PCR fue del 66% al 92% para COVID-19 en comparación con el diagnóstico estándar con hisopos de garganta y nasofaríngeos.²⁶

Los resultados indicaron que a medida que avanzaba la infección por SARS-CoV-2, aumentan las posibilidades de que aparezcan partículas virales en la saliva. La aparición del virus en la saliva puede ser una indicación de que el estado de la enfermedad del paciente se ha deteriorado y que la enfermedad ha entrado en la etapa terminal. Los pacientes con una detección de saliva positiva pueden indicar un mal pronóstico. También se ha observado una reducción de la carga viral en la saliva con el tiempo¹⁶



La saliva puede conllevar un riesgo de transmisión del SARS-CoV-2, particularmente en pacientes críticamente enfermos, así como la presencia de virus podría causar un deterioro parcial de los tejidos orales.¹⁶

Existen al menos 3 trayectorias posibles para que el SARS-CoV-2 esté presente en la saliva; desde el tracto respiratorio superior, cuando las gotitas líquidas derivadas de estos tejidos podrían ingresar a la cavidad oral; de la sangre, cuando el virus puede acceder a la cavidad oral a través de un exudado que contiene proteínas locales derivadas de la matriz extracelular y proteínas derivadas del suero; y por la infección de las glándulas salivales mayores y menores, con la liberación de partículas virales a la saliva a través de los conductos salivales.²⁶

6.2 MANIFESTACIONES EN LA MUCOSA ORAL.

Se realizó una búsqueda en el servidor Pubmed y Elsevier, con los términos MESH, “coronavirus oral manifestation”, se encontraron 136 y 62 artículos respectivamente, de los cuales se consultaron 20 tomando como criterio de inclusión que los artículos hablaran de manifestaciones presentadas en cavidad oral, así como, la presentación de casos clínicos. Puesto que los demás artículos no se referían propiamente a la cavidad oral. Estos son los artículos consultados.

Autor	Artículo	Año	Contenido
Viera A.	Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19).	2020	Recopilación de casos publicados hasta ese momento.
Díaz M. y cols.	Oral manifestations associated with COVID-19.	2020	Presentación de 3 casos de pacientes con confirmación de SARS-CoV-2 con manifestaciones orales.



Chen L. y cols.	Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients	2020	Realizaron cuestionarios válidos para detectar manifestaciones orales.	108
Cervantes F. y cols.	Considerations on oral manifestations of COVID-19.	2020	Reportaron que las lesiones orales por COVID-19 fueron bastante heterogéneas.	
Raid A. y cols.	COVID-19 Related Oral Manifestations, Early Disease Features?	2020	Informaron que la mucosa masticatoria se vio afectada en el 75%.	
Raid A. y cols.	Oral Candidiasis in Non-Severe COVID-19 Patients: Call for Antibiotic Stewardship	2020	Refirieron la confección fúngica- bacteriana reporte de un caso.	
Leal A. y cols.	Current evidence on possible oral manifestations of SARS-CoV-2 infection	2020	Reportaron que en otro estudio se presentó tres casos de lesiones bucales asociadas a infección por SARS-CoV-2.	
Amoriam J. y cols	Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: ¿New signs or secondary manifestations?	2020	Presentaron el caso de un paciente una placa blanca, también se observó múltiples úlceras amarillentas puntiformes en el dorso de la lengua.	
Soares C. y cols.,	Oral lesions in a patient with Covid-19	2020	Informaron el caso de un paciente positivo a COVID-	



			19 que presento una ulcera dolorosa.
Dos Santos J. y cols.	Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review.	2020	Realizaron una búsqueda bibliográfica incluyeron 40 estudios en total.
Iranmanesh B y cols.	Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article	2020	Consultaron 35 artículos para identificar las manifestaciones orales.
Sinadimos A. y cols.	Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19.	2020	Reportaron una serie de casos describe tres pacientes que presentan manifestaciones orales.
Zhang Z. y cols.	COVID-19 indirect contact transmission through the oral mucosa must not be ignored	2020	Destacaron que debe tenerse en cuenta el contacto indirecto de la mucosa oral en la transmisión del virus.
Peters S. y cols.	Official Statement on 'COVID tongue' from the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology	2020	Refiere la presencia de lengua geográfica en los pacientes
Brandao B. y cols.	Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?.	2021	Informan 8 casos en los cuales se presentan 2 patrones de ulceraciones orales, de tipo aftoso y necrosis superficial.



Marques L. y cols.	The oral cavity cannot be forgotten in the COVID-19 era: ¿Is there a connection between dermatologic and oral manifestations?	2021	Informaron que realizaron una búsqueda arrojó 509 artículos.
Castillo J. y cols.	Liquen plano en una paciente tras SARS-CoV-2 tratado con lopinavir/ritonavir	2021	Reportaron el caso clínico de una paciente con liquen plano.
Nuño A. y cols.	¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campana	2021	Realizaron un estudio donde se examinaron en total las mucosas de 715 pacientes.

Viera A. en mayo de 2020 hicieron la recopilación de los casos publicados hasta ese momento donde menciona que los pacientes presentaron gingivitis descamativa, úlceras y ampollas, plantea la hipótesis de que los casos leves de COVID-19 pueden no mostrar ninguna manifestación oral, mientras que los casos graves, en los que presentan un estado inflamatorio persistente parece actuar como desencadenante de la cascada de la coagulación y se asocia con niveles elevados de productos de degradación del fibrinógeno.²⁷

Díaz M. y cols., en junio 2020 presentaron 3 casos de pacientes con confirmación de SARS-CoV-2 con manifestaciones orales. Una mujer de 43 años que en las últimas 2 semanas refirió lesiones aftosas, sensación de ardor y depapilación de la lengua fue tratada con acetónido de triamcinolona al 0.05%, después del tratamiento persistió la depapilación lingual, pero



desaparecieron las úlceras y la sensación de ardor. Un hombre de 53 años el cual unos días después del alta hospitalaria refirió sensación de ardor en la boca y también fisuras comisurales unilaterales se diagnosticó con quelitis comisural, fue tratado con un ungüento que contenía neomicina, nistatina y acetónido de triamcinolona. Una mujer de 78 años desde la hospitalización refirió una sensación muy intensa de boca seca que no tenía previamente, durante la consulta odontológica se observaron lesiones en lengua, paladar y comisura compatibles con candidiasis pseudomembranosa y queilitis angular después del tratamiento desaparecieron las lesiones y mejoró la boca seca. En relación a los casos reportados, cabe señalar que todos ellos están relacionados con un determinado estado de inmunosupresión.²⁸

Chen L. y cols., julio 2020 realizaron 108 cuestionarios válidos, 52 encuestados eran hombres y 56 encuestados eran mujeres dando como resultado que los síntomas relacionados con la cavidad oral son, la ambigeusia (47,2% en general, 36,5% en hombres, 57,1% en mujeres) y sequedad de boca (46,3% en general, 46,2% en hombres, 46,4% en mujeres) que fueron los que tuvieron la mayor incidencia. El 11,1% (13,5% en varones, 8,9% en mujeres) de los pacientes presentaba sequedad e inflamación de la boca.¹³

Cervantes F. y cols., en agosto 2020 refirieron que las lesiones orales por COVID-19 ocurren en ambos sexos, sin mostrar predilección, la edad media fue de aproximadamente 52 años (\pm 15 años), las manifestaciones clínicas observadas fueron bastante heterogéneas, variando no solo el tipo de lesión sino también la localización, las lesiones ulceradas fue el hallazgo más común en pacientes con COVID-19, el paladar y la lengua fueron las ubicaciones más frecuentes, independientemente del tratamiento empleado hubo reducción de la lesión bucal en el tiempo medio de siete días.²⁹

Raid A. y cols. 2020 reportaron que la mucosa masticatoria se vio afectada en el 75% de los casos (2 dorso de lengua, 3 paladar duro, 1 mucosa



gingival), mientras que el 25% de las manifestaciones se presentaron en la mucosa de revestimiento (1 mucosa labial, 1 mucosa bucal). Tres casos (38%) experimentaron lesiones eritematosas, cuatro casos (50%) tenían úlceras y un caso (12%) tenía ampollas. Entre las causas adyacentes se encuentra por la reacción de un fármaco, las lesiones orales pueden surgir como una reacción inflamatoria que induce inflamación vascular.³⁰

Raid A. y cols., 2020 refirieron que la confección fúngica- bacteriana pueden desencadenar la prescripción excesiva de antibióticos de amplio espectro para pacientes con COVID-19, reporta el caso de un paciente de 47 años que a la inspección oral se detectaron múltiples estructuras pseudomembranosas de tamaño mediano con placas blancas esparcidas sobre la superficie dorsal de la lengua causando glositis e una infección oral oportunista potencialmente se cree que el uso prolongado de antibióticos ha provocado un empeoramiento de sus manifestaciones orales.³¹

Leal A. y cols., 2020 reportaron que en otro estudio se presentó tres casos de lesiones bucales asociadas a infección por SARS-CoV-2, en la que solo un paciente tenía un diagnóstico confirmado de infección por coronavirus, las presentaciones clínicas de dos de los tres casos descritos se caracterizan por múltiples áreas de ulceración en el paladar duro, lesiones que se observan típicamente en casos de infección intraoral por el virus del herpes simple (HSV-1) en el tercer paciente, las lesiones afectaron la piel y la mucosa queratinizada y no queratinizada, y fue descrita por los autores como compatible con manifestaciones orales /cutáneas de eritema multiforme (ME). Es importante tener en cuenta que la EM está relacionada con agentes infecciosos o con un fármaco, una reacción de hipersensibilidad inducida, y ambos aspectos podrían haber ocurrido en el tercer caso.³²

Amoriam J. y cols., 2020 presentaron el caso de un paciente caucásico de 67 años el cual refirió en la historia clínica padecer enfermedades crónico degenerativas, lo que le llevó a tomar inmunosupresores de forma habitual y a



utilizar profilaxis, fue positivo a COVID-19, presento neumonía y fue intubado con una posterior traqueotomía, en el vigésimo cuarto día de hospitalización, el paciente presento una placa blanca, también se observó múltiples úlceras amarillentas puntiformes en el dorso de la lengua que se asemejan a la etapa tardía de las lesiones orales herpéticas recurrentes y un nódulo localizado en el labio inferior, días después el paciente presenta áreas atróficas rodeadas por un halo amarillo-blanco elevado, como lengua geográfica grave según el sistema de puntuación del índice de gravedad, después de 20 días el paciente mostro una mejoría desapareciendo las lesiones y ahora presentaba una lengua geográfica pero moderada.³³

Soares C. y cols.,2020 informaron del caso de un paciente positivo a COVID-19, que presentó una ulcera dolorosa en la mucosa bucal, además de que el examen oral mostró, además de la lesión ulcerada, múltiples máculas rojizas de diferentes tamaños diseminadas a lo largo del paladar duro, lengua y labios. A las 3 semanas de seguimiento las lesiones presentaron remisión completa.³⁴

Dos Santos J. y cols., 2020 realizaron una búsqueda bibliográfica incluyeron 40 estudios en total, se evaluaron 10 228 pacientes de 19 países encontrando que el deterioro gustativo fue la manifestación oral más común, con una prevalencia del 45%, las lesiones de la mucosa oral presentaron múltiples aspectos clínicos, entre ellos placas blancas y eritematosas, úlceras irregulares, pequeñas ampollas, petequias y gingivitis descamativa, los sitios más afectados son la lengua, el paladar, los labios, la encía y la mucosa bucal.³⁵

Iranmanesh B y cols.,2020 consultaron 35 artículos obteniendo que las manifestaciones orales incluyeron úlcera, erosión, ampolla, vesícula, pústula, lengua fisurada o depilada, mácula, pápula, placa, pigmentación, halitosis, áreas blanquecinas, costra hemorrágica, necrosis, petequias, hinchazón, eritema y sangrado espontáneo, los sitios más comunes de afectación en



orden descendente fueron lengua (38%), mucosa labial (26%), paladar (22%), encía (8%), mucosa bucal (5%), orofaringe (4%) y amígdalas. (1%). Los diagnósticos sugeridos de las lesiones fueron estomatitis aftosa, lesiones herpetiformes, candidiasis, vasculitis, tipo Kawasaki, tipo EM, mucositis, erupción farmacológica, enfermedad periodontal necrotizante, tipo angina bullosa, queilitis angular, síndrome de Sweet atípico y síndrome de MelkersonRosenthal. Las lesiones orales fueron sintomáticas (dolorosas, ardor o prurito) en el 68% de los casos. El tiempo de latencia entre la aparición de los síntomas sistémicos y las lesiones orales fue de 4 días antes hasta 12 semanas después del inicio de los síntomas sistémicos.³⁶

Sinadimos A. y cols, en 2020 reportaron una serie de casos describe tres pacientes que presentan manifestaciones orales, uno de estos pacientes había confirmado la infección por COVID-19 y dos pacientes estaban esperando pruebas serológicas para confirmarlo, Las lesiones en los dos primeros casos afectaron al tejido queratinizado como se observa en las lesiones por herpes simple. Para el último caso, los autores describen lesiones más compatibles con eritema multiforme, que se presentan tanto en tejido queratinizado como no queratinizado.³⁷

Zhang Z. y cols., 2020 destacaron que debe tenerse en cuenta que el contacto indirecto de la mucosa oral no es exactamente lo mismo que la vía de transmisión oral-fecal. Además, este artículo sugiere que los artículos médicos y no médicos, así como las pertenencias personales utilizadas por los pacientes infectados por COVID-19, deben desecharse de manera adecuada, lo que podría ayudar a reducir los riesgos de que los trabajadores médicos se infecten.³⁸

Brandao B. y cols, en febrero 2021 mencionaron que varios virus que se transmiten a través de la saliva, como el virus del herpes simple, el citomegalovirus y el virus del Zika, son capaces de infectar y replicarse en la mucosa oral, lo que provoca dolorosas úlceras orales. Informan 8 casos en los



cuales se presenta 2 patrones de ulceraciones orales, de tipo aftoso y necrosis superficial, que afectan múltiples sitios orales en pacientes diagnosticados con COVID-19, desarrolladas durante el período infeccioso de la enfermedad, las lesiones orales fueron más graves y generalizadas en pacientes mayores con una infección por COVID-19 más grave.³⁹

Marques L. y cols., 2021 informaron que realizaron una búsqueda arrojó 509 artículos, se consideraron 21 de los cuales, que involucraban a 65 persona la manifestación oral más frecuentemente detectada fue la úlcera (54,1%), siendo la lengua (53,8%) el sitio más comúnmente afectado, seguido del paladar (17,9%) y labio (11,5%). Se han planteado que si las manifestaciones son realmente causadas por el SARS-CoV-2 o por diferentes virus que se aprovechan de la debilidad sistémica durante el COVID-19.⁴⁰

Castillo J. y cols., en 2021 reportaron el caso de una mujer de 51 años sin antecedentes médicos relevantes, la cual fue diagnosticada con SARS-CoV-2 y presentaba neumonía, se trató con lopinavir/ritonavir I, tres semanas después presento lesiones, a los tres meses ya presentaba lesiones papulosas, poligonales, violáceas, las cuales fueron diagnosticadas como Linque Plano después de realizar una biopsia. El linque plano se relaciona con varios virus como el de la hepatitis C y Epstein Barr las reacciones hiperinflamatorias que se han descrito asociadas a la infección por SARS-CoV-2 podrían afectar al sistema retículo endotelial y explicar así el desarrollo de lesiones tipo linque plano, aunque no se puede afirmar que se deba propiamente a la infección por COVID-19 sino que podría ser por la reacción al medicamento empleado.⁴¹

Nuño A. y cols., en enero 2021 realizaron un estudio donde se examinaron en total las mucosas de 715 pacientes. De estos, 666 de ellos cumplieron criterios de inclusión En total, 78 pacientes (11,7%) presentaron alteraciones en la mucosa oral. La más frecuente fue una papilitis lingual transitoria anterior en forma de U, en 35 pacientes (11,5%); 20 de estos



presentaban también edema lingual (6,6%). Encontraron una característica inflamación de la lengua denominada glositis con depapilación en parches en 12 pacientes (3,9%). En ellos realizamos cultivo para hongos, siendo todos negativos. También fue frecuente la estomatitis aftosa en 21 pacientes (6,9%) o mucositis en 12 (3,9%). Encontramos también boca urente o sensación de ardor lingual en 16 pacientes (5,3%), lengua saburral en 5 pacientes (1,6%) y enantema en 2 pacientes (0,5%). De la misma forma Peter S. y cols mencionan también a la lengua geográfica, pero informan que actualmente no existe una asociación entre este tipo de lengua y la infección por COVID-19.⁴²

7. TRATAMIENTO.

7.1 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Actualmente, ningún tratamiento es muy eficaz para tratar la infección por SARS-CoV-2, pero las clases de fármacos que se utilizan principalmente incluyen agentes antivirales, inhibidores de la inflamación, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas. Los inmunomoduladores y corticosteroides específicos son útiles para contrarrestar y prevenir la tormenta de citocinas y los anticoagulantes para prevenir eventos trombóticos.²⁰

7.1.1 ANTIVIRALES

las primeras etapas de las infecciones por SARS-CoV-2, los agentes antivirales podrían prevenir la progresión de la enfermedad, mientras que los agentes inmunomoduladores más antivirales parecen mejorar los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 crítico.^{20,44}

Varios inhibidores de la proteasa (por ejemplo, darunavir, atazanavir) que se utilizan actualmente para el tratamiento del VIH podrían inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 inactivando las proteasas, que son fundamentales para la replicación.^{20,44}



Lopinavir / ritonavir, que se utiliza principalmente en pacientes con COVID-19 con síntomas menos graves y en las primeras etapas de la enfermedad, manejados tanto en casa como en el hospital.^{20,44}

El remdesivir también puede tener ventajas terapéuticas en pacientes con COVID-19 grave. Se administró durante 5 o 10 días en pacientes con COVID-19 grave. Parece acortar los tiempos de recuperación de los pacientes hospitalizados.^{20,44}

El desarrolló 2 moléculas capaces de bloquear la enzima proteasa que permite la replicación del SARS-CoV-2: las moléculas 11a y 11b. Estas moléculas para interferir con la actividad del SARS-CoV-2 en cultivos celulares in vitro. Los resultados del estudio mostraron que 11a y 11b tenían un efecto antiviral aceptable sobre el SARS-CoV-2.^{20,44}

7.1.2 MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES.

Los medicamentos inmunomoduladores se utilizan fármacos antiinflamatorios (en particular, anticuerpos monoclonales), que se han utilizado en reumatología desde hace algunos años para inhibir la respuesta inmune.^{20,44}

El Tocilizumab fármaco más utilizado en la terapia de COVID-19 fue Tocilizumab (anticuerpo dirigido contra el receptor Il-6). El fármaco puede reducir significativamente la mortalidad al mes, mientras que su impacto es menos relevante en la mortalidad temprana (14 días). Se consideró que los pacientes son aptos para el tratamiento con tocilizumab si tenían una SaO₂ de menos del 93%.^{20,44}

Baricitinib se sugiere como una posible terapia para la enfermedad respiratoria aguda causada por COVID-19, puesto que es un inhibidor de las quinasas Janus (enzimas involucradas en la transducción de la señal mediada por citocinas).^{20,44}



La cloroquina y la hidroxiclороquina son fármacos con actividad antiviral que también tienen actividad inmunomoduladora que podría sinérgicamente potenciar el efecto antivírico in vivo. Sobre el riesgo de efectos secundarios graves por el uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, como alteraciones del ritmo cardíaco, que pueden agravarse si el tratamiento se combina con otros medicamentos.²⁰

La cloroquina muestra sus efectos inhibidores contra COVID-19 a través del aumento del pH endosómico requerido para la fusión de las células del virus, lo que también afecta la glicosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2.¹⁰

7.1.3 ANTICOAGULANTES.

Los anticoagulantes, las heparinas de bajo peso molecular se encuentran entre los fármacos que se pueden utilizar en el tratamiento de esta patología, la administración de heparina durante al menos 7 días puede resultar en una ventaja en términos de supervivencia, ya que puede prevenir fenómenos trombóticos a partir de la circulación pulmonar como consecuencia de la hiperinflamación.^{20,44}

7.1.4 ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS.

Los anticuerpos extraídos de la sangre de pacientes recuperados sirven como una alternativa terapéutica que actualmente se encuentra en estudio. Se estima que la dosis de anticuerpos crítica para el tratamiento de una persona afectada con SARS-CoV-2 requiere la eliminación de anticuerpos de al menos tres pacientes que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2. Un sujeto con infección previa por SARS-CoV-2 puede donar al menos 14 días después de su recuperación clínica (sin síntomas).^{20,44}



7.1.5 CORTICOSTEROIDES

La terapia con corticosteroides se ha utilizado como terapia combinada, solo cuando los médicos diagnosticaron neumonía grave por COVID-19. Los corticosteroides sistémicos (metilprednisolona, dexametasona) se aplicaron con frecuencia para tratar los casos graves de neumonía inducida por COVID-19 mediante la reducción del daño pulmonar como resultado de la secreción de un alto nivel de citocinas inducidas por infecciones por SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19. La evidencia actual en pacientes con SARS / MERS asume que recibir corticosteroides no puede evitar que los pacientes infectados por coronavirus mueran, sino que retrasa la eliminación viral.¹⁰

7.2 MANIFESTACIONES ORALES ESTOMATITIS.

El estado de higiene bucal de los pacientes, y dar un tratamiento bucal adecuado durante el proceso de tratamiento clínico y la hospitalización debe de ser una prioridad. Cabe destacar la relevancia del odontólogo como parte del equipo multidisciplinario en el apoyo a pacientes críticos en UCI, como el COVID-19. Además, se debe proporcionar un seguimiento dental después de que el paciente sea dado de alta del hospital.³³

Los autores afirman que parece posible que el nuevo coronavirus pueda provocar lesiones orales que comúnmente se pasan por alto debido a la falta de examen intraoral en estos pacientes.³⁷

Las lesiones orales cicatrizaron entre 3 y 28 días después de la aparición. Se prescribieron diferentes tipos de terapias que incluyen enjuague bucal con clorhexina, nistatina, fluconazol oral, corticosteroides tópicos o sistémicos, antibióticos sistémicos, aciclovir sistémico, saliva artificial y terapia de fotobiomodulación (PBMT) para las lesiones orales dependiendo de la etiología. También se puede tratar con enjuagues bucales sin alcohol digluconato de clorhexidina (0,12%) y aplicaciones diarias de peróxido de



hidrógeno al 1%. El uso de la saliva artificial tiene la finalidad de humedecer la mucosa bucal.^{33,36}

Para realizar la higiene de la zona se pueden utilizar colutorios, en su defecto puede emplearse agua sola, agua bicarbonatada o suero fisiológico.⁴⁵

Antisépticos bucales tópicos (clorhexidina clorhidrato, hexetidina, povidona yodada, benzalconio cloruro, borato sódico), su finalidad principal radica en disminuir la posibilidad de sobreinfección de las lesiones bucales ya existentes, acelerando de este modo su curación.⁴⁵

El enjuague bucal con peróxido de hidrogeno reducir la carga viral del COVID-19, se recomienda el uso de peróxido de hidrógeno en una dilución al 1 %, utilizarlo entre 15 a 30 segundos o también por 1 minuto. ⁴⁶

Protectores locales de la mucosa (triésteres de glicerol oxidados), su aplicación acelera el proceso de cicatrización natural de la lesión, ya que ayuda a restaurar la película protectora hidrolipídica al limitar la pérdida de agua y promueve la renovación celular.⁴⁵

Antiinflamatorios (bencidamida, carbenoxolona, hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona) este tipo de fármacos actúan reduciendo el componente inflamatorio de las erosiones orales existentes, por lo cual su aplicación supone una mejora rápida y eficaz de la sintomatología. ⁴⁵

Anestésicos locales (lidocaína, benzocaína), busca la reducción de la sensibilidad dolorosa que caracteriza esta enfermedad.⁴⁵

En caso de que las lesiones comiencen a presentar datos de una infección micótica es necesario utilizar nistatina, así como el fluconazol.³⁶

Analgésico como el ibuprofeno y el paracetamol están considerados los fármacos de elección para aliviar el dolor y las molestias que causan estas lesiones, debido a su buena tolerancia, los poco frecuentes efectos adversos que provocan.⁴⁵



8. DISCUSIÓN.

Al tener el SARS-CoV-2 poco más de un año de haberse presentado por primera vez en los seres humanos, este tiempo transcurrido es el mismo con el que se cuenta para la recopilación de la información tanto del virus como de la enfermedad propiamente, en lo que se refiere a las manifestaciones orales, se conoce que el SARS-CoV-2 utiliza receptores ACE2 para entrar a las células del huésped, los cuales se encuentran en la cavidad oral, por lo cual la mucosa tiene un riesgo potencial de infección, estos receptores se presentan con mayor abundancia en el dorso de la lengua, por lo cual se podría asociar con la presencia de lengua geográfica en los pacientes con COVID-19, como mencionan Amoriam J. y cols., quienes presentaron el caso clínico, de un paciente con lengua geográfica grave, mientras que Nuño A. y cols., refieren haber encontrado esta patología en 3.9% de los pacientes, refiriendo que su aparición puede deberse a la infección directa del virus en la lengua por los receptores ACE2 o por el aumento de interleucina-6 que presentan los pacientes con COVID-19, pero no solo es la única alteración que presentan los pacientes en la lengua, al ser un sitio de mayor afección, ya que también se ha identificado edema lingual por la respuesta inflamatoria que se presenta en algunos pacientes, pérdida del sentido del gusto así como alteración del mismo. Considerando lo encontrado por los autores mencionados, no puede afirmarse, pero si se puede asociar la presencia de la lengua geográfica a la enfermedad del COVID-19, ya que no siempre se manifieste en los pacientes.

En el caso de las glándulas salivales donde también se presentan abundantemente estos receptores ACE2, se podría relacionar con algunas manifestaciones que presentan los pacientes como es la boca seca por la disminución en la producción de saliva, y al haber deshidratación en la mucosa puede presentarse queilitis en la comisura, así como lesiones por traumatismo, ya que la mucosa se encuentra susceptible a la presencia de agentes externos



como cañulas orotraqueales o el tiempo prolongado de intubación. Por lo tanto, apoyo lo referido a las lesiones traumáticas derivadas de la deshidratación puesto que, en la etapa más grave de la enfermedad los pacientes se encuentran Intubados lacerando la mucosa ya deshidratada.

Al no formar parte el odontólogo del equipo de atención a los pacientes con COVID-19, no se ha recabado la suficiente evidencia para poder identificar las manifestaciones que se presentan comúnmente en la boca, y poder así indicar que son un síntoma resultado de la infección viral, porque como se sabe existen virus que pueden infectar y replicarse en la mucosa como menciona Brandao B. y cols., como es el caso de herpes simple y el citomegalovirus; o si la presencia de las lesiones sea el resultado de diversos factores que presentan los pacientes durante la enfermedad como es un deterioro sistémico, un cambio en el estado psicológico, la mala higiene, el desequilibrio de la microbiota causado por fármacos terapéuticos, la posibilidad de infecciones oportunistas, la inmunosupresión, las vasculitis, la respuesta inflamatoria o por reacciones adversas a los tratamientos, todos estos factores podría contribuir o ser la causa de las lesiones que se han registrado hasta el momento en la cavidad oral. Por todo lo anteriormente mencionado, opino que si bien la presencia del virus en la cavidad oral podría desencadenar en la manifestación de estas lesiones, deben de considerarse los factores que presentan los pacientes durante la enfermedad, puesto que estos factores podrían ser también la causa o contribuir a la manifestación de dichas lesiones.

9. CONCLUSIÓN.

Como resultado de la revisión de la literatura, se concluye que actualmente no se cuenta con suficiente información para poder afirmar que las manifestaciones orales antes mencionadas puedan ser síntoma claro del COVID-19, dado que la presentación de estas lesiones puede asociarse a múltiples factores al rededor los pacientes durante la enfermedad; tales como:



la falta de higiene, el tratamiento farmacológico, la respuesta inflamatoria, la inmunosupresión y el estado psicológico del paciente. Y estas pueden contribuir para que los pacientes presenten manifestaciones en la cavidad oral.

En la actualidad se conoce que el SARS-CoV-2 utiliza los receptores ACE2 para ingresar a las células del huésped, mismos que se encuentran en la cavidad oral con mayor presencia en el dorso de la lengua y en las glándulas salivales, razón por la cual las manifestaciones bucales son: boca seca y la lengua geográfica en los pacientes. Aunque se han reportado lesiones como: úlceras, lesiones herpéticas, petequias, ampollas, candidiasis, gingivitis descamativa y disguesia, no se adjudican propiamente al COVID- 19 por lo anteriormente mencionado.

Es necesario integrar al área odontológica como parte del equipo de atención a pacientes con COVID- 19, ya que poseen las habilidades y conocimientos para la valoración y manejo adecuado en la salud bucal. De esta forma detectar las manifestaciones orales como consecuencia de la enfermedad, brindar la atención necesaria y evitar futuras complicaciones, además documentar las manifestaciones orales presentes en los pacientes y posteriormente concluir cuales son propias del COVID- 19.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Abbas A.K., Lichtman A. H., Pillai S. Inmunología celular y molecular, 8a. ed. España. Editorial Elsevier Health. 2015. pp. 349-451
2. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *Journal of Innate Immunity*. 2019:1-17
3. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins. Patología humana, 9ª ed. España. Editorial Elsevier. 2013. Pp99-109.
4. Liébana J., Microbiología oral, 2da ed. España. Editorial McGRAW-HILL – INTERAMERICANA. 2002. Pp. 201-204.
5. Lamont R., Hajshengallis G., Jenkinson H., Microbiología e inmunología oral, 1ra ed. México. Editorial Manuel Moderno. 2015. Pp. 291-295.
6. Brooks G., Carroll K., Butel H., Morse S., Mietzne, Microbiología médica: Jawetz, Melnick y Adelberg, 26ª ed. China. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2014. Pp 407-414.
7. Rivera J. Morfología [Internet]. 2017 [citado 1 de abril 2021]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/abdiashalom/microorganismos-nivel-ancelular>
8. Yüce M., Filiztekin E., Ozkaya K.G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020, 172, 1-15.
9. A. G. Harrison, Lin T., Wang P., Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 2020, 41, 1100-1115.
10. Hosseini E.S, Kashani N.R., Nikzad H., Azadbakht J., Bafrani H.H., Kashani H. H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* 551 (2020) 1–9
11. Suárez V., Suarez M. Q., Oros S. R., Ronquillo E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp*. 2020, 8:463-471.



12. Wang M.Y., Zhao R., Gao L.G., Gao X.F., Wang D., Cao J.M., SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10, 1-17.
13. Chen L., Zhao J., Peng J., Li X., Deng X., Geng Z., Shen Z., Guo F., Zhang Q., Jin Y., Wang L., Wang S. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Proliferation*. 2020, 1-7.
14. Ninchritz E., Soriano M.M., Mayo M. Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. *Med Clin (Barc)*. 2020; 156(2): 61–64.
15. Izquierdo A.D., Rojas M.J., Mullol J., Alobid I. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020, 155(9): 403–408.
16. Organización Panamericana de la Salud. ENT y COVID-19 [Internet] 2020. [acceso 13 abril 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/ent-covid-19>
17. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales. 2020: 1-68.
18. Gutiérrez P., Alcocer M., Sosa A., Cabrera A., Recomendaciones para la atención de pacientes con diabetes mellitus con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida y SARS-CoV-2. *Cardiovasc Metab Sci*. 2020; 31: 247-254.
19. Salazar M., Barochiner J., Espechea W., Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020; 37(4): 176-180.
20. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *European Journal of Pharmacology*. 2020: 1-9.
21. Ahmada S., Ali N., Kausarb M., Misbahc H., Wahidb A. Road toward rapid-molecular point of care test to detect novel SARS-coronavirus



- 2019 (COVID-19): Review from updated literatura. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(5):518-520.
22. Gestoso L., García Y., González P., Marrero J.L. Recomendaciones y uso de los diferentes tipos de test para detección de infección por SARS-COV-2. *Enferm Clin*. 2020:1-9.
23. Fernandes L.L, Pacheco V.B., Borges L., Athwal H.K., Eduardo F. de Paula, Bezinelli L., Correa L., Jimenez M., Dame-Teixeira N., Lombaert I.M.A., Heller D. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *Journal of Dental Research*. 2020;99(13):1435-1443
24. Candel F., Barreiro P., Román J., Abanades J., Barba R., Barberán J., Bibiano C., Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter*. 2020. 33(6): 466-484.
25. Soldevila L., Valerio L., Roure S. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. 2021.28(3):167-73.
26. Organización Mundial de la Salud. Orientes para el público [Internet]. 2020. [actualizado 7 de octubre 2020; acceso 10 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
27. Vieira A. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Diseases*. 2020; 00:1–1
28. Díaz M., Jiménez A., Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Diseases*. 2020; 00:1–3.
29. Cervantes F., Cachuté T. Considerations on oral manifestations of COVID-19. *Letter to the Editor*. 2020;00: 1-6.
30. Raid A., Klugar M., Krsek. COVID-19 Related Oral Manifestations, Early Disease Features?. *Letter to the Editor*. 2020;00: 1-6.



31. Riad A., Gad A., Hockova B., KlugarM. Oral Candidiasis in Non-Severe COVID-19 Patients: Call for Antibiotic Stewardship. Letter to the Editor. 2020;00: 1-4.
32. Leal A., Figueiredo A., Goncalves R. Current evidence on possible oral manifestations of SARS-CoV-2 infection. Letter to the Editor. 2020;00: 1-4.
33. J. Amorim dos Santos. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: ¿New signs or secondary manifestations? International Journal of Infectious Diseases 97. 2020: 326–328.
34. Soares C.D, Andrade de Carvalho R., Andrade de Carvalho K., Freire de Carvalho M.G., Paes de Almeida O., Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 (4):563-4.
35. Dos Santos J. A., Normando A. G. C., Carvalho da Silva R. L., Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review., BRITISH DENTAL JOURNAL 229. 2020. 669.
36. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M., Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article, Dermatologic Therapy. 2020;1-13.
37. Sinadinos A., Shelswell J., Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19, Evidence-Based Dentistry (2020) 21, 49.
38. Zhang Z., Zhang L., Wang Y., COVID-19 indirect contact transmission through the oral mucosa must not be ignored, J Oral Pathol Med. 2020; 49:450–451.
39. Brandao T., Alcino L., Melo T., Prado-Ribeiro A., Froelich A., Villas G., Santos-Silva A., Migliorati C. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?. ORAL MEDICINE. 2021; 131(2): 45-51
40. Marques L., Almeida A., Pereira M., Alves R., Aparecida T. The oral cavity cannot be forgotten in the COVID-19 era: ¿Is there a connection



between dermatologic and oral manifestations? . J AM ACAD DERMATOL. 2020; 84(3): 143-145.

41. Castillo J., Torre F., Saenz A. Liquefactive necrosis in a patient after SARS-CoV-2 treated with lopinavir/ritonavir. Carta al Editor . Med Clin (Barc). 2021;00: 1-2.
42. Nuño A., Magaletsky K., Carrillo P., Lozano B., Mayor A., Feito M., Herranz P. ¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campana. ACTAS Dermo-Sifiliográficas. 2021: 1-5.
43. Peters S., McLean-Holden A. Official Statement on 'COVID tongue' from the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology.
44. Díaz E., Amézaga R., Vidal P., Escapad M., Suberviola B., Serrano A., Marcos P., Quintana M. Catalán. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). Medicina Intensiva 45 (2021)104-121.
45. Bonet R., Garrote A. Estomatitis aftosa recidivante tratamiento. Ámbito Farmacéutico Dermofarmacia. 2011,30: 40- 45.
46. Mendez J., Villasanti U. Uso de Peróxido de Hidrógeno como Enjuague Bucal Previo a la Consulta Dental para Disminuir la Carga Viral de COVID-19. Revisión de la Literatura. Int. J. Odontostomat. 2020, 14(4):544-547.
47. Anaya G., Oral manifestations accompanying and related to COVID-19: Overlooking the obvious. Oral Diseases. 2021,00:1–3.
48. Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. Med Intensiva. 2020 ;44(6):323-324.
49. Serrano A., Antón P.B., Ruiz A., Olmo V., Segura A., Barquilla Á., Morán A. COVID-19. La historia se repite y seguimos tropezando con la misma piedra. Semergen. 2020;46(S1):55-61



50. Baba Y., Takadab S., Segawac H., Kato Y. Different management between emergent infectious diseases and emergent non-infectious diseases during COVID-19 pandemic in a head and neck unit. BRAZ J INFECT DIS 2020;24(5):475–477