



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

MANIFESTACIONES ORALES DE COVID-19

**DIPLOMADO DE ACTUALIZACIÓN
PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA

P R E S E N T A:

JAIRO MOISÉS AVALOS VELÁSQUEZ



TUTOR: DRA. LAURA SUSANA ACOSTA TORRES

ASESOR: DR. GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ

LEÓN, GUANAJUATO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE:

AGRADECIMIENTOS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES	7
FIGURA 1 ORIGEN DE LAS PANDEMIAS DE LA HUMANIDAD	8
FIGURA 2 TAXONOMÍA Y TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2	9
3. FISIOPATOLOGÍA	10
TRANSMISIÓN	10
ESTRUCTURA	12
SIGNOS Y SÍNTOMAS	13
4. MANIFESTACIONES ORALES COVID-19	14
TABLA 1 MANIFESTACIONES ORALES COVID-19	15
TABLA 2 SÍNTOMAS ORALES DE COVID-19	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6. JUSTIFICACIÓN	21
7. OBJETIVO GENERAL	22
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23

9. METODOLOGÍA	24
PARÁMETRO PICO	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	25
PROCESO DE SELECCIÓN	26
VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	26
10. RESULTADOS	27
FIGURA 3 PRISMA 2009 DIAGRAMA DE FLUJO	28
TABLA 3 INFORMACIÓN DESCRIPTIVA DE ARTÍCULOS	29
TABLA 4 RESULTADOS DE EVALUACIÓN ESCALA COCHRANE	30
TABLA 5 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA	32
11. SÍNTESIS DE RESULTADOS	33
12. DISCUSIÓN	35
13. CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

AGRADECIMIENTO:

A Dios, por darme la sabiduría, disciplina y voluntad día tras día, para lograr cada uno de mis objetivos. Por lograr culminar un sueño de infancia y por protegerme en cada momento de mi vida.

A mis Padres, por inculcarme la entrega en todo momento y apoyarme sin tregua en cada paso y etapa de mi vida. Por ser los mejores amigos en cualquier circunstancia y por su apoyo incondicional.

A mi Esposa e Hijos, por alentarme cada minuto y segundo de mi carrera, por ser los motores de mi vida; por brindarme el amor y cariño cada instante.

A mi tutora, Dra. Laura Susana Acosta Torres y mi asesor Dr. Germán Villanueva Sánchez por todo y cada uno de sus consejos, por la ayuda recibida, por la comprensión en mi formación y por su gran integridad; grandes seres humanos que marcan diferencia para el bien común.

A mi Alma Máter UNAM, por darme la gran oportunidad de formación académica; por dejarme pertenecer a este gran proyecto de nación dentro de sus filas y por otorgarme las herramientas necesarias para afrontar la vida diaria.

1. INTRODUCCIÓN

Al término del año 2019 se dieron a conocer varios casos de neumonía, los cuales tenían origen desconocido; en la ciudad de Wuhan, China. Este acontecimiento provocó sospechas y dudas ya que se observó que existía una relación muy estrecha de los pacientes afectados por esta neumonía y su actividad laboral como vendedores y distribuidores en el mercado de mariscos y vida silvestre de Wuhan. Lo que alertó a las autoridades de salud de China, las cuales informaron de manera oportuna a la Organización Mundial de Salud (OMS), sobre los diferentes y numerosos casos de neumonía atípica que en ese momento era de origen desconocido, pero que se contaba con una sospecha de una zoonosis. Este acontecimiento marcó las pautas a considerar ya que el nuevo coronavirus tomó relevancia a nivel mundial surgiendo el primer caso de infección fuera de China el 13 de Enero del 2020 según la Organización Mundial de Salud (OMS) (1).

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un virus de ARN monocatenario que es la causa de la nueva enfermedad por coronavirus conocida como COVID-19. Los síntomas clínicos más comunes son fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, disnea, tos seca, dolor abdominal, vómitos y diarrea. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un receptor conocido del SARS-CoV-2 que se encuentra en el pulmón, el hígado, el riñón, el tubo digestivo e incluso en las superficies epiteliales de las glándulas salivales y en el endotelio de la piel y vasos (2). Se ha demostrado que las células epiteliales orales, incluidas las células de las papilas gustativas, expresan el receptor 2 de Angiotensina (ECA2), que es el receptor de entrada para los virus de la familia *Coronaviridae*, incluido el SARS-CoV-2. La evidencia emergente también sugiere que el SARS-CoV-2 potencialmente usa múltiples receptores de entrada, como los receptores de ácido siálico y los receptores de peaje (TLR) para la entrada de la célula huésped, por lo tanto la unión del SARS-CoV-2 al ácido siálico salival podría interferir con el transporte de saborizantes mediado por glicoproteínas y contribuir a la pérdida del gusto (3). Las células con distribución del receptor ECA2 pueden convertirse en células huésped del virus y causar una respuesta inflamatoria en órganos y tejidos relacionados, como la mucosa de la lengua y las glándulas salivales (4). Además, la inflamación podría aumentar la exfoliación de las células epiteliales y constituir fuentes potenciales de ARN viral en la saliva, dado

que la diseminación viral se ha observado durante un período prolongado después de la infección por SARS-CoV-2; es probable que estas células epiteliales puedan servir como reservorios además de que las células del epitelio oral, las papilas gustativas y las glándulas salivales menores y mayores expresan factores de entrada celular para el SARS-CoV-2 y albergan el virus en replicación (3,5). Por otro lado, la salud bucal de los pacientes con COVID-19 puede verse afectada por la infección, aún existen dudas sobre si estas manifestaciones podrían ser un patrón típico resultante de la infección viral directa. Quizás las lesiones orales pueden resultar de un deterioro sistémico, considerando la posibilidad de infecciones oportunistas y también reacciones adversas a los tratamientos (6). La vía de contagio a través del contacto directo y a través de la saliva lleva a cabo la transmisión de aerosoles de persona a persona esta es sin duda, la principal fuente de contagio; que ocurre a través de gotitas, manos o superficies contaminadas. Las partículas de virus, que están presentes en las secreciones del sistema respiratorio de una persona infectada, infectarán a otras personas a través del contacto directo con las membranas mucosas con una mediana de período de incubación de entre 2 y 12 días (mediana de 5,1 días) esto ha facilitado la rápida propagación por todo el mundo, además se ha reportado la presencia de SARS-CoV-2 en orina y heces fecales en pacientes; lo que representa un riesgo de transmisión fecal-oral. Sin embargo, todavía no es seguro que el consumo de alimentos contaminados con virus cause infección y transmisión. Todavía no hay evidencia de que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse a través de aerosoles o de madre a bebé durante el embarazo o el parto (7-9).

2. ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los seres humanos. Específicamente, pertenece a la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*. El nuevo SARS-CoV-2 tiene, como otros coronavirus con alta probabilidad, un origen zoonótico. Las principales vías de transmisión descritas son directas, causadas por toser, estornudar, gotas de saliva expulsadas durante la fonación o indirectas por contacto con las principales membranas mucosas del cuerpo como; la oral, ocular y nasal (10).

Teniendo en cuenta el rápido aumento de los casos de COVID-19 y la gravedad de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia sanitaria mundial el 30 de enero de 2020. A pesar de implementar esfuerzos combinados en todo el mundo para prevenir una mayor transmisión del SARS-CoV-2 al poner en cuarentena a las personas infectadas y sus familiares, el distanciamiento social y el cierre de escuelas, no se pudo contener la propagación de la infección; el 12 de enero de 2020 se denominó temporalmente al nuevo virus 2019 (2019-nCoV) y luego nombró oficialmente a esta enfermedad infecciosa coronavirus 2019 (COVID-19) el 12 de febrero de 2020 (Figura 1). Posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) designó oficialmente al virus como SARS-CoV-2 según la filogenia, la taxonomía y la práctica establecida, finalmente el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró al COVID-19 una pandemia (Figura 2) (11, 12).

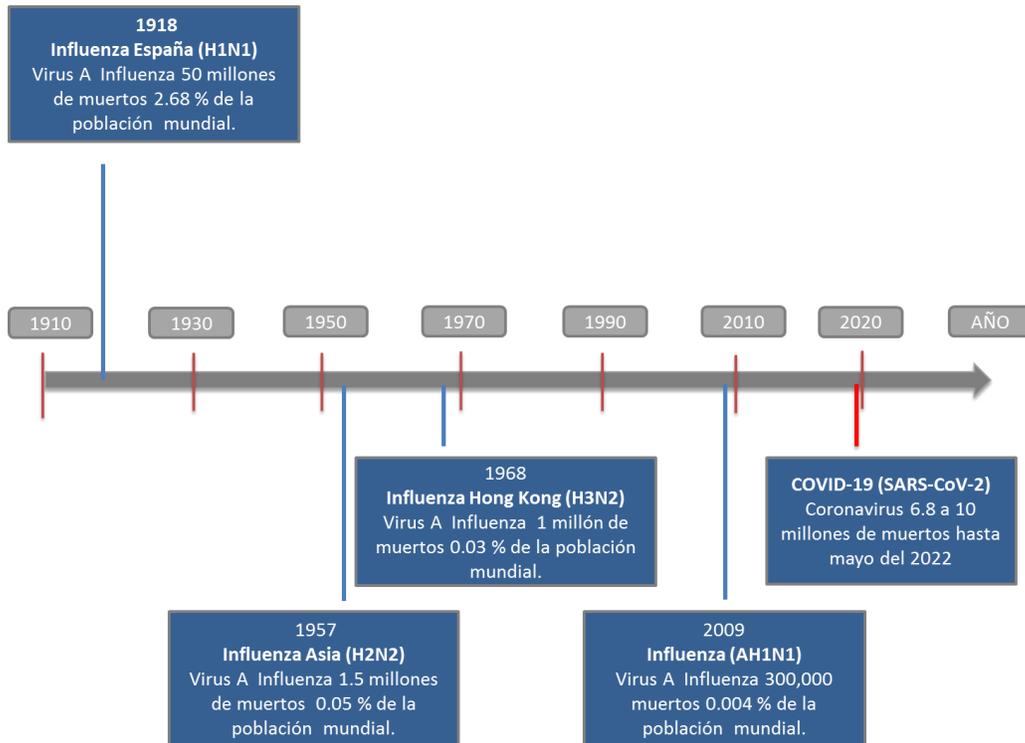


Figura 1. Origen de las diferentes pandemias de la humanidad a partir de 1918 (12, 13).

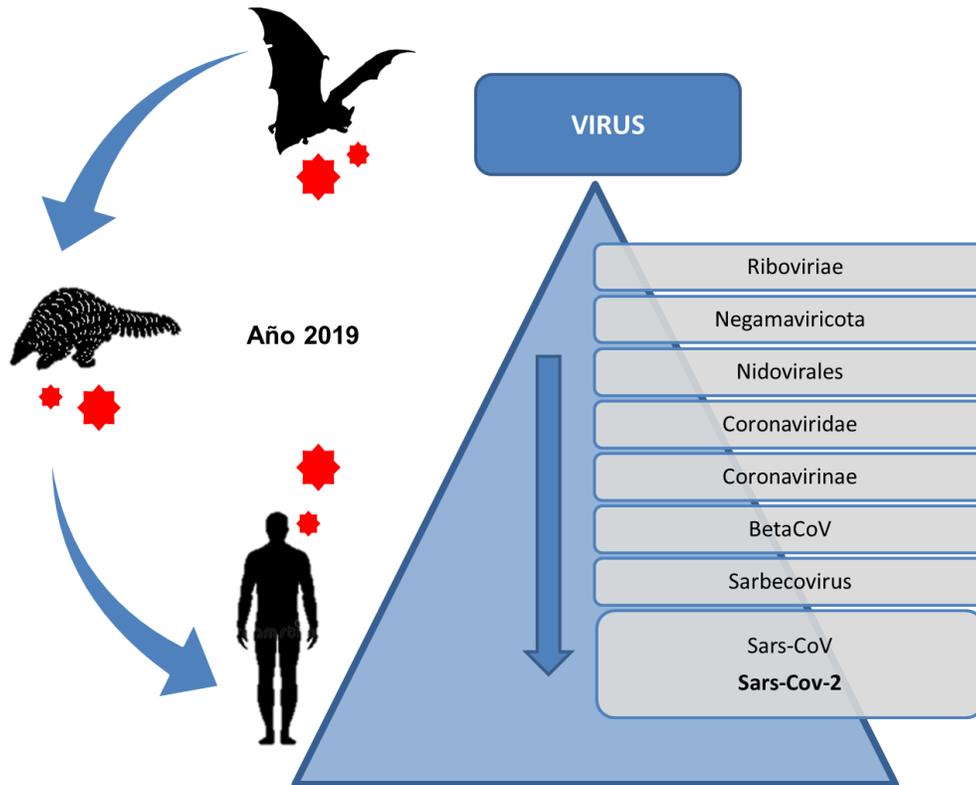


Figura 2. Taxonomía y transmisión del SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2) (11, 14).

Desde 1960, se han encontrado seis coronavirus que causan enfermedades en humanos; SARS-CoV-2 es el séptimo, después de SARS-CoV y MERS-CoV (15). Los CoV son virus de ARN de cadena positiva con nucleocápside y envoltura; el SARS-CoV-2 es una partícula esférica y envuelta tiene aproximadamente 50-200 nm de diámetro (11, 12). Su genoma de ácido nucleico es ARN monocatenario, cuyo tamaño varía de 26 a 32 kb de longitud (15). El genoma de ARN del SARS-CoV-2 contiene una tapa de metilguanósina de 5', una cola de poli (A) y 29,903 nucleótidos según el coronavirus WH-Humano 1 (WHCV), está clasificado como un beta-coronavirus (β CoV) [linaje B], (12). El virión tiene cuatro proteínas estructurales, conocidas como proteínas **S** (pico), **E** (envoltura), **M** (membrana) y **N** (nucleocápside); la proteína **N** contiene el genoma del ARN, y las proteínas **S**, **E** y **M** juntas crean la envoltura viral. El pico de la glucoproteína-S facilita la unión del virus al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) y se fusiona con la membrana de la célula huésped (11).

3. FISIOPATOLOGÍA

La comprensión actual de la fisiopatología de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está limitada por la heterogeneidad de la enfermedad, la complejidad y la escasez de estudios que evalúen los tejidos de los pacientes. Los esfuerzos de investigación concertados, están avanzando rápidamente en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), destacando las vías que influyen en la liberación descontrolada de citocinas (la **tormenta de citocinas** inducida por COVID-19, es decir; la respuesta inflamatoria sistémica descontrolada que se relaciona con la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias junto con componentes del complemento, disfunción de la coagulación y fallas de encendido inmunológico), la lesión vascular y sugiriendo distintas etapas de la enfermedad (16, 17).

Transmisión

El SARS-CoV-2 se transmite predominantemente a través de gotitas respiratorias, contacto, la investigación actual muestra que el coronavirus invade las células humanas a través del receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), hallazgos recientes sugieren que ECA2 está altamente expresado en la cavidad oral, pulmón, corazón, riñón, intestino, vejiga; está también asociada principalmente con enfermedades cardiovasculares además se encontraron concentraciones detectables de virus en la saliva (4, 9, 18). La ECA2 es un componente principal del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) que se encarga de mantener equilibrio de líquidos y sales, así como la homeostasis de la presión arterial. Se puede suponer que el aumento de la expresión de ECA2 o la coexpresión a niveles altos de las proteínas ECA2, en células / tejidos diana del SARS-CoV-2 se correlacionará con un mayor riesgo de infección viral (17). La glándula salival y el epitelio oral presentan el receptor ECA2; se consideran una vía de latencia y transmisión viral. Además de eso, una alta descarga viral en la saliva y secreción nasal que podría ser un factor patogénico involucrado en el desarrollo de alteraciones bucales asociadas a la infección por SARS-CoV-2 (19). Significativamente se ha demostrado que la replicación e infección viral del SARS-CoV-2 se produce en las células de las papilas gustativas humanas y glándulas salivales (3, 5).

La interacción del SARS-CoV-2 con los receptores ECA2 también puede afectar la sensibilidad de las papilas gustativas, lo que podría inducir respuestas gustativas disfuncionales (4). La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), provoca principalmente neumonía al infiltrarse en las vías respiratorias. La primera parada de los virus que infectan las vías respiratorias es la cavidad oral. Pocos informes han mostrado las apariciones de lesiones orales de (COVID-19). Muchas enfermedades sistémicas, como las deficiencias nutricionales, los trastornos autoinmunes o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden presentarse con lesiones orales (20).

Estructura

Los CoV son virus de ARN de cadena positiva con nucleocápside y envoltura, un virión del SARS-CoV-2 tiene un diámetro aproximado de 50 a 200 nm y tiene un genoma +ssRNA de aproximadamente 29,9 kb de longitud: el virus de ARN más grande conocido con una estructura 5'-cap y 3'-poli-A -cola y posee 14 marcos de lectura abiertos putativos (ORF) que codifican 27 proteínas. El virión tiene cuatro proteínas estructurales, conocidas como proteínas **S** (punta), **E** (envoltura), **M** (membrana) y **N** (nucleocápside); la proteína **N** contiene el genoma del ARN y las proteínas **S**, **E** y **M** juntas crean la envoltura viral. La glicoproteína **S** del pico facilita la unión del virus al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) que se fusiona con la membrana de la célula huésped. Luego el SARS-CoV-2 usa las serinas proteasas TMPRSS2 (proteasa transmembrana serina 2) para el cebado de la proteína **S**, infectando las células diana. Las proteínas de punta del SARS-CoV-2 contienen dos subunidades: subunidad de unión al receptor **S1** y subunidad de fusión **S2**, para mediar en la unión del virión a la proteína receptora e iniciar la fusión de la membrana. Las subunidades **S1** y **S2** están divididas por el sitio de escisión **S**. Para facilitar la unión del virión al receptor y fusionarse con la membrana de las células, la proteína espiga necesita ser escindida por proteasas celulares del sitio de escisión **S1/S2**. Curiosamente, el análisis molecular de las proteínas **S** identificó una inserción en el sitio **S1/S2**, que está ausente en otros SARS-CoV, aunque aún se desconoce la importancia de esta inserción; parece que esta inserción única proporciona una ventaja de ganancia de función para una infección celular fácil y una propagación eficiente en todo el huésped humano (11).

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de COVID-19 varían entre los individuos, desde una infección asintomática hasta una insuficiencia respiratoria grave; los más comunes son fiebre, tos seca, fatiga, disnea leve, dolor de garganta, dolor de cabeza, conjuntivitis, la afectación gastrointestinal se informó en un menor porcentaje de casos con diarrea, náuseas y vómitos. En otros casos se reporta dificultad para respirar, disosmia y disgeusia. La mayoría de los casos humanos de COVID-19 son leves 80 %, mientras que el 20 % de los pacientes infectados pueden desarrollar una enfermedad grave y el 5 % pueden enfermarse críticamente y desarrollar disneas, neumonía intersticial grave o síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica que requiere ventilación mecánica y hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (4, 8). El Síndrome de COVID-19 Post-Agudo, también llamado “COVID Prolongado”, “Síndrome de Larga Distancia de COVID” y “Síndrome Post-Covid” (SPC), se conoce como la persistencia de síntomas o el desarrollo de complicaciones durante más tres años, cuatro semanas después del inicio de los síntomas virales agudos y cuando el SARS-CoV-2 no está aislado. La fatiga, el insomnio, la memoria y la concentración se encuentran comprometidas; palpitaciones, manifestaciones gastrointestinales, parosmia y disgeusia; son todos síntomas comunes del COVID-19 prolongado. También se notificaron manifestaciones graves como lesión renal aguda, cetoacidosis diabética y afectación multisistémica (21).

La evidencia disponible aún no ha establecido una terapia farmacológica eficiente y segura contra COVID-19, las causas potenciales están relacionadas con varias reacciones adversas (4). Las principales manifestaciones clínicas son de naturaleza respiratoria y se manifiestan después de un período medio de incubación de cinco días (rango: 0-24 días). Se encontró un mayor riesgo de infección en pacientes con ciertas comorbilidades que incluyen principalmente: hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica. Una posible explicación de esta asociación podría estar relacionada con la naturaleza de estas enfermedades y los tipos de medicamentos utilizados para el tratamiento. En pacientes hipertensos y diabéticos, aumentan las cantidades circulantes de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) (22).

4. MANIFESTACIONES ORALES DE COVID-19

Es de gran importancia mencionar que en la actualidad el SARS-CoV-2, se ha encontrado en la saliva de los pacientes infectados mediante la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR), incluso puede llegar a ser una prueba mucho más sensible en comparación con la prueba nasofaríngea; por otro lado en la mucosa bucal se encuentran (ECA2), ubicados primordialmente con mayor densidad en el dorso de la lengua y en las glándulas salivales. 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 %), de acuerdo con Iranmanesh, 2021 (2).

La Tabla 1 describe las manifestaciones orales de COVID-19: lesiones aftosas, herpetiformes y zosteriformes, ulceraciones, erosiones, placas blancas y rojas, lesiones similares a eritema multiforme y similares a angina bullosa, síndrome Melkersson-Rosenthal, enfermedad similar a Kawasaki, enfermedad periodontal necrotizante, vesículas, pústulas, infecciones micóticas y mucositis (2, 23-29).

Tabla 1. Manifestaciones orales de COVID-19 (2, 23-29).

Lesión	Descripción y Etiología
Lesiones Aftosas	<p>Descripción: Múltiples úlceras superficiales con halos eritematosos y pseudomembranas de color blanco-amarillento en las mucosas queratinizadas y no queratinizadas.</p> <p>Etiología: Debido al aumento del nivel de factor de necrosis tumoral (TNF)-α en pacientes con COVID-19, puede provocar la quimiotaxis de los neutrófilos en la mucosa oral y el desarrollo de lesiones aftosas. El estrés y la inmunosupresión secundarios a la infección por COVID-19 podrían ser otras posibles razones para la aparición de tales lesiones en los pacientes con COVID-19.</p>
Lesiones Herpetiformes y Zosteriformes	<p>Descripción: Múltiples úlceras dolorosas, unilaterales y redondas de color gris-amarillento con un borde eritematoso en las mucosas queratinizadas y no queratinizadas.</p> <p>Etiología: El estrés y la inmunosupresión asociados con COVID-19 fueron la causa sugerida para la aparición de gingivostomatitis herpética secundaria.</p>
Ulceración y Erosión	<p>Descripción: Lesiones dolorosas con bordes irregulares en lengua, paladar duro y mucosa labial.</p> <p>Etiología: Se sugirieron diferentes factores; incluida la farmacológica (AINES), la vasculitis o la vasculopatía trombótica secundaria a COVID-19.</p>
Placas Blancas y Rojas	<p>Descripción: Placas o parches blancos y rojos en el dorso de la lengua, la encía y el paladar de pacientes con COVID-19 confirmado o sospechoso.</p> <p>Etiología: La candidiasis debida al tratamiento con antibióticos a largo plazo, el deterioro del estado general y el deterioro de la higiene bucal pueden ser los factores que contribuyen a la aparición de estas lesiones.</p>
Lesiones Similares a Eritema Multiforme	<p>Descripción: Ampollas, gingivitis descamativa, máculas eritematosas, erosiones y queilitis dolorosa con costra hemorrágica en pacientes con lesiones cutáneas diana en las extremidades.</p> <p>Etiología: La aparición de este tipo de lesiones se ha asociado con una posible inflamación vascular, deterioro de la salud, inmunosupresión o una posible reacción de hipersensibilidad de la mucosa a la presencia del SARS-CoV-2 en el epitelio.</p>

<p>Lesiones Similares a Angina Bullosa</p>	<p>Descripción: Ampollas eritematosas violetas asintomáticas sin sangrado espontáneo, en la lengua y el paladar duro en casos confirmados de COVID-19.</p> <p>Etiología: Lesiones que aparecieron después del inicio de la terapia farmacológica y que también se relacionaron con fallas multiorgánicas en varios casos críticos. Principalmente relacionadas con terapias de anticoagulantes.</p>
<p>Lesiones Similares a Síndrome Melkersson-Rosenthal</p>	<p>Descripción: Malestar e inflamación unilateral de los labios, lengua fisurada y parálisis facial.</p> <p>Etiología: Correlación entre los síntomas de COVID-19 y el síndrome de Melkersson-Rosenthal. Dada la etiopatogenia, no sorprende la coexistencia del síndrome de Melkersson-Rosenthal y una enfermedad como COVID-19. Se cree que el síndrome de Melkersson-Rosenthal es desencadenado por infecciones virales como Epstein-Barr, varicela zóster, citomegalovirus, herpes simple y muchos otros factores como la disfunción de los linfocitos T , la predisposición genética, la inmunodeficiencia y el estrés.</p>
<p>Lesiones Similares a Enfermedad Kawasaki</p>	<p>Descripción: Queilitis, glositis y lengua eritematosa e inflamada (lengua de fresa roja) en pacientes con COVID-19.</p> <p>Etiología: La aparición de síntomas orales o cutáneos podría deberse a una respuesta de hiperactivación retardada del sistema inmunológico y liberación secundaria de citocinas inflamatorias agudas en lugar de efectos directos del virus en la piel y mucosa oral.</p>
<p>Enfermedad Periodontal Necrotizante</p>	<p>Descripción: Encía dolorosa, eritematosa y edematosa difusa con necrosis de las áreas interpapilares.</p> <p>Etiología: Enfermedad periodontal necrotizante por coinfecciones bacterianas (especialmente Prevotella Intermedia) junto con el COVID-19.</p>
<p>Vesículas y Pústulas</p>	<p>Descripción: Exantema papular eritematoso oral, erupciones vesiculares, erosiones en la lengua y la mucosa bucal, eritema generalizado en paladar duro, orofaringe con petequias y pústulas en el borde del paladar blando.</p> <p>Etiología: Algunos autores atribuyen la aparición de este tipo de lesiones, principalmente a un exantema viral.</p>

<p>Lesiones por Infecciones Micóticas</p>	<p>Descripción: Lesiones en lengua, paladar y comisura; compatibles con candidiasis pseudomembranosa y queilitis angular.</p> <p>Etiología: La candidiasis debida al tratamiento con antibióticos y corticosteroides a largo plazo, el deterioro del estado general y el deterioro de la higiene bucal pueden ser los factores que contribuyen a la aparición de estas lesiones.</p>
<p>Lesiones Inespecíficas (Mucositis)</p>	<p>Descripción: Máculas, pápulas y placas eritematosas violáceas en la lengua, la mucosa de los labios, el paladar duro y la orofaringe.</p> <p>Etiología: La vasculopatía trombótica, la vasculitis y la hipersensibilidad asociadas a COVID-19 podrían ser los elementos que provocan estas lesiones.</p>
<p>Pigmentaciones Post-Inflamatorias por COVID-19</p>	<p>Descripción: Pigmentación en la encía adherida e interpapilar.</p> <p>Etiología: Niveles elevados de citocinas inflamatorias (incluida la interleucina-1 [IL-1], el factor de necrosis tumoral [TNF] -α) y los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas) secundarios a la producción de factor de células madre (SCF) y factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF) de los queratinocitos de la capa basal, conducen a pigmentaciones post-inflamatorias.</p>
<p>Petequias</p>	<p>Descripción: Aparición de petequias y lesiones maculares en el labio inferior, el paladar y la mucosa de la orofaringe.</p> <p>Etiología: Trombocitopenia debida a la infección por COVID-19 o al fármaco prescrito como posibles factores desencadenantes.</p>

En la Tabla 2 se concentra la información relacionada con los principales síntomas orales encontrados a causa de COVID-19, como disgeusia, ageusia, hipogeusia, xerostomía y halitosis (3, 4, 30, 31).

Tabla 2. Síntomas orales producidos por COVID-19 (3, 4, 30, 31).

Síntoma	Descripción	Etiología
Disgeusia	Distorsión cualitativa de la percepción del gusto.	La interacción del SARS-CoV-2 con los receptores ECA2 también puede afectar la sensibilidad de las papilas gustativas, lo que podría inducir respuestas gustativas disfuncionales.
Ageusia	Ausencia del sentido del gusto.	Otra posibilidad de estas alteraciones es una respuesta inflamatoria local resultante de los desencadenantes de la rinitis, lo que podría obstaculizar el funcionamiento normal de las papilas gustativas.
Hipogeusia	Disminución del sentido del gusto.	La alteración de las papilas gustativas puede deberse al efecto secundario de ciertos medicamentos para el tratamiento contra COVID-19. La unión del SARS-CoV-2 al ácido siálico salival podría interferir con el transporte de saborizantes mediado por glicoproteínas y contribuir a la pérdida del gusto.
Xerostomía	Las infecciones agudas de COVID-19 pueden causar xerostomía a través de la disminución del flujo salival.	El SARS-CoV-2 puede dirigirse específicamente a las células de las glándulas olfatorias/trigeminales y salivales que expresan ECA2, después de la inoculación puede inducir xerostomía como consecuencia de la participación del sistema nervioso central a través de la invasión del bulbo olfatorio/trigémino.

Halitosis	La halitosis se encuentra fuertemente asociada con alteraciones epiteliales de la mucosa queratinizada descamada de la lengua.	Las infecciones agudas de COVID-19 pueden causar xerostomía a través de la disminución del flujo salival, esto provoca incidencia de halitosis. Por otro lado, las coinfecciones bacterianas que surgen del SARS-CoV-2 pueden tener una función en la modulación del entorno oral para favorecer la proliferación de especies, que comprenden la microbiota asociada a la halitosis.
------------------	--	--

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SARS-Cov-2 representa un gran problema a nivel mundial, vino a evolucionar la forma de vida del ser humano, su relación con su entorno, con sus diferentes actividades que desempeña diariamente así como entender que los virus representan una amenaza mundial y un desafío a las autoridades sanitarias. La Organización Mundial de la Salud (OMS), dió a conocer al COVID-19 como Pandemia el 11 de marzo del 2020. Aunado a este gran acontecimiento de la aparición del virus SARS-CoV-2 y su impacto perjudicial en la salud pública y economía mundial, se tuvo como objetivo dar a conocer con certeza los signos y síntomas que provocan en el ser humano. Y poseer el conocimiento objetivo de las manifestaciones clínicas que provoca en los diferentes órganos y sistemas.

La Odontología no fue la excepción, ya que conocer las diferentes manifestaciones orales por COVID-19, puede ser clave para la detección, tratamiento y evolución adecuada de la misma. Por otro lado, tener el conocimiento de las distintas manifestaciones clínicas orales por el virus del SARS-CoV-2 nos brindará las herramientas necesarias para poder enfrentarnos a las distintas presentaciones típicas o atípicas; ya que la boca representa un pilar fundamental, reservorio, transmisión y expresión de COVID-19.

La poca información científica sobre las manifestaciones orales ocasionadas por el virus SARS-CoV-2 y su reciente aparición en el mundo. Hace que el odontólogo desconozca a ciencia cierta sobre el tema por esta razón es de gran importancia enfocarnos en el estudio, conocimiento y dominio de las lesiones orales que pueden aparecer antes, durante y posterior a la infección de COVID-19.

6. JUSTIFICACIÓN

Los resultados obtenidos mediante esta investigación proporcionarán información actualizada y con sustento científico sobre la gran variedad de manifestaciones orales producidas por el virus del SARS-CoV-2 y su impacto en la salud pública. Además, brindará al odontólogo las herramientas necesarias para identificar de manera precisa y temprana las diferentes lesiones orales así como realizar una evaluación diagnóstica de las mismas. La enfermedad de COVID-19 es relativamente nueva, por esta razón la importancia de adquirir el conocimiento de origen, propagación, mecanismos de transmisión, cuadro clínico (signos y síntomas), manifestaciones clínicas en aparatos y sistemas, **manifestaciones orales antes, durante y posterior a la infección por SARS-Cov-2** (enfermedades agregadas y fármacos que se administran durante la infección), establecer protocolos de atención, implementar planes de tratamiento y crear una atención multidisciplinaria para la obtención de resultados óptimos.

7. OBJETIVO GENERAL

Identificar y describir mediante una revisión sistemática de la literatura las diferentes manifestaciones orales encontradas en pacientes infectados por COVID-19; así como la terapéutica aplicada y la evolución de las lesiones.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una amplia búsqueda de revisión bibliográfica en la base de datos de PubMed (**National Library of Medicine NLM**), sobre las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19.
- Clasificar el tipo y la prevalencia de lesiones encontradas.
- Describir y evaluar las diferentes manifestaciones bucales por tipos de lesiones elementales, características clínicas y sitios anatómicos afectados.
- Identificar los principales signos y síntomas descritos por los pacientes.
- Evaluar los perfiles demográficos de los individuos afectados por SARS- CoV-2 con manifestaciones bucales.
- Identificar la frecuencia de las lesiones por poblaciones y grupos etarios.
- Evaluar el protocolo de tratamiento y clasificarlo en cada lesión en específico así como identificar su eficacia terapéutica.
- Mencionar la existencia de seguimiento en el tratamiento.
- Describir el tipo de terapéutica realizada, su efecto y evolución.

9. METODOLOGÍA

Este estudio se basó en los lineamientos del protocolo PRISMA por sus siglas en inglés, (Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (32).

Parámetro PICO

La pregunta de investigación se estableció bajo los parámetros PICO:

- **Población (P):** Pacientes adultos con COVID-19 que presenten lesiones orales.
- **Intervención (I):** Terapias orales aplicadas para erradicar las lesiones orales.
- **Comparación (C):** Valorar la evolución de las lesiones obtenidas desde el inicio hasta el final del tratamiento.
- **Resultados (O):** Beneficios en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones orales.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las lesiones orales más prevalentes en pacientes adultos con COVID-19 y cuál fue la terapéutica aplicada y su efecto?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda protocolaria en la Biblioteca Digital de PubMed (**National Library of Medicine NLM**), de literatura publicada de 2019 a la fecha, utilizando las siguientes palabras clave:

- **((("Mouth/injuries"[Mesh]) OR ("Mouth/pathology"[Mesh])) AND "COVID-19"[Mesh]) AND "Adult"[Mesh].**

Los **Criterios de Inclusión** incluyeron estudios observacionales y reporte de casos; los cuales tenían como objetivo informar sobre la prevalencia y evolución de las diferentes manifestaciones orales de COVID-19 considerando:

- Artículos PubMed (**National Library of Medicine NLM**).
- Año de publicación 2019, 2020, 2021 y 2022.
- Artículos con estudios de tipo ensayos clínicos o reportes de caso.
- Publicaciones que involucran a pacientes adultos mayores de 18 años.
- Pacientes que presentan lesiones elementales orales.
- Artículos con factor de impacto Journal Citation Reports (JCR) por lo menos de 1.

Los **Criterios de Exclusión** considerados fueron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Pacientes con COVID-19 tratado con fármaco tópico (cavidad bucal).
- Publicaciones que sean artículos de revisión, capítulos de libro o libros.

Los **Criterios de Eliminación** aplicados fueron:

- Artículos que no cuentan con información detallada en todas las secciones,
- Artículos con la sección de metodología o de resultados incompleta.

Proceso de Selección

Una vez lanzada la búsqueda, se seleccionaron 15 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión al leer los títulos y los resúmenes. Posteriormente se llevó a cabo una lectura profunda de cada artículo para extraer la información y resultados más relevantes.

Valoración de la Calidad Metodológica

Cada artículo fue leído y analizado por tres de los autores (AJ, VG y AL). Se realizó un análisis descriptivo con información relevante, como el autor principal y año de publicación, tipo de estudio, revista, país de realización del estudio y el factor de impacto de la revista a partir del *Journal Citation Reports* (JCR).

Para la valoración de la calidad metodológica de los casos clínicos, se siguió la escala elaborada por Centeno-Cortez et al., 2022 (33), la cual es una modificación de la escala de CARE, en la que se consideran 12 ítems con aspectos relacionados con la estructura del título, resumen, presentación del caso, seguimiento de resultados, discusión y perspectiva del paciente. Se determina que todo puntaje > 8 es un resultado óptimo.

La valoración del riesgo de sesgo fue realizada y analizada por dos revisores independientes (AJ y AL), para los artículos con estudios de tipo ensayos clínicos. Se realizó de acuerdo con la Escala Cochrane (34), que considera la generación de secuencia aleatoria, el cegamiento durante la intervención, por parte de los participantes y el personal clínico. Los resultados se determinaron con valores de riesgo bajo, riesgo alto o riesgo poco claro.

10. RESULTADOS

Al iniciar la búsqueda de manera protocolaria en la Biblioteca Digital de PubMed (**National Library of Medicine NLM**), se obtuvieron un total de 15 artículos que cumplían las características para el estudio; el proceso de cribado se llevó a cabo tomando en cuenta el título y el resumen que cumplían con los criterios para establecer un juicio de elección y elegibilidad, teniendo como resultado 12 artículos. Como siguiente paso se realizó un análisis y lectura a fondo para proceder la aplicación de los criterios de eliminación dando como resultado 6 artículos eliminados. Teniendo como resultado final un número de 6 artículos que cumplían de manera objetiva con los criterios de inclusión (Figura 3).



PRISMA 2009 DIAGRAMA DE FLUJO

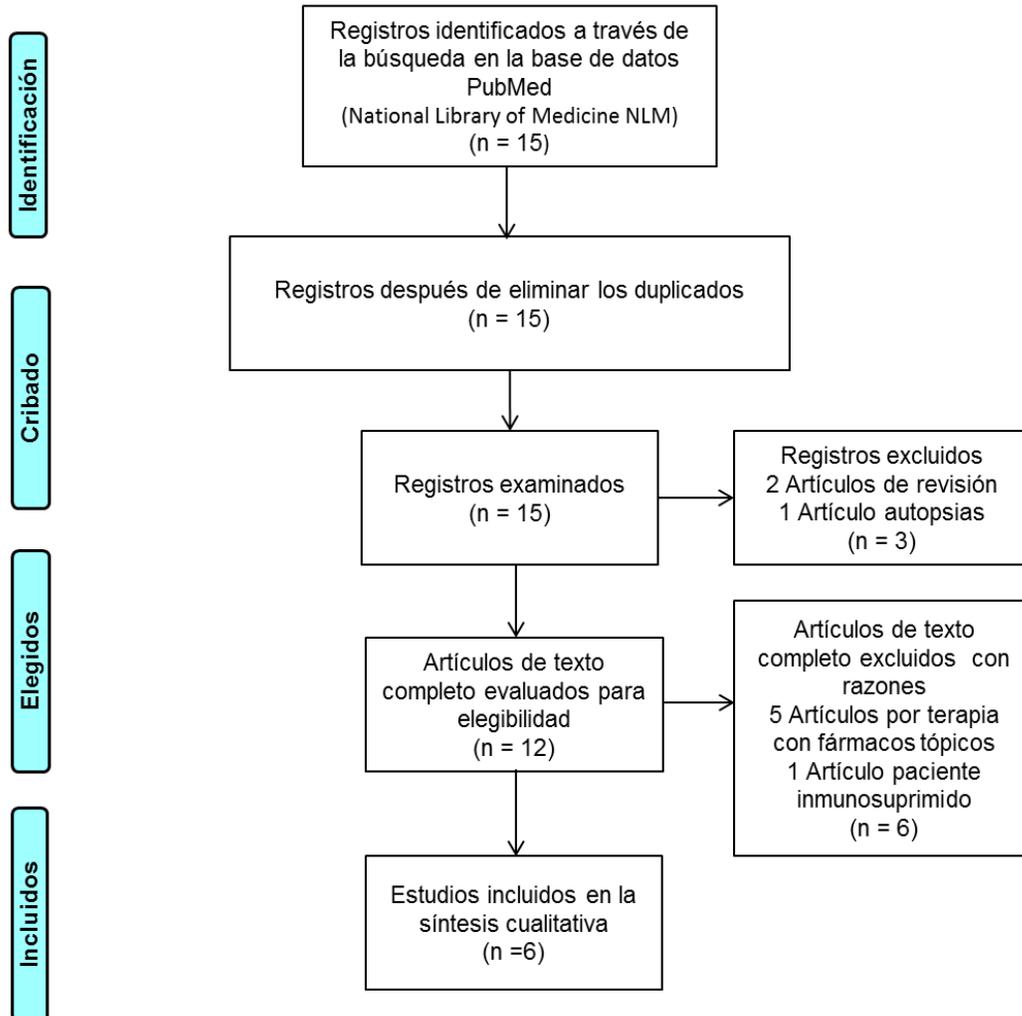


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA con la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática. Muestra el número de registros identificados, incluidos, excluidos y los motivos de las exclusiones (32).

Los 6 artículos seleccionados se encuentran en idioma Inglés, 3 son reportes de caso y 3 son ensayos clínicos aleatorizados: uno es un estudio observacional prospectivo realizado en Turquía, otro es un estudio realizado en España y otro es un estudio transversal también realizado en España. Todos los artículos cumplen con ser investigaciones internacionales, publicadas en revistas de reconocimiento e indexadas con factor de impacto de 1.808 a 9.302 por el *Journal Citation Reports* (JCR), (Tabla 3).

Tabla 3. Información descriptiva de los artículos seleccionados.

Autor principal y año de publicación	País donde se realizó el estudio	Tipo de publicación	Revista	Factor de impacto de la revista (JCR)
Fidan, 2021	Turquía	Estudio Observacional Prospectivo	American Journal of Otolaryngology	1.808
Jiménez-Cauhe, 2020	España	Estudio Observacional	JAMA Dermatology	2.128
Nuño-González, 2020	España	Estudio Transversal	British Journal of Dermatology	9.302
Soares, 2020	Brasil	Carta Editor Reporte de Caso	British Journal of Dermatology	9.302
Tahir, 2020	Dubai	Carta Editor Reporte de Caso	International Journal of Dermatology	2.736
Cebeci Kahraman, 2020	Turquía	Carta Editor Reporte de Caso	Dermatologic Therapy	2.851

La escala de Cochrane se aplicó para determinar y evaluar el riesgo de sesgo de los 3 ensayos clínicos aleatorizados. En todos los casos se encontró predominio de bajo riesgo de sesgo ya que los tres estudios fueron realizados con cegamiento de los evaluadores, manejo completo de los datos y notificación selectiva. De manera específica, en la publicación de Fidan, 2021 (20) se tuvo una adecuada generación de la secuencia y parcial cegamiento de las personas involucradas en el estudio. Para el artículo de Jimenez-Cauhe, 2020 (23), no se tuvo una secuencia adecuada y si un parcial cegamiento de participantes. Finalmente, en el artículo de Nuño-González, 2020 (35), hubo una parcial generación de secuencia y cegamiento de participantes (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la evaluación de riesgo de sesgo con base en la Escala Cochrane.

Autor principal y año de publicación	Generación de secuencia	Cegamiento de los participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores	Manejo de los datos de resultados completos	Notificación selectiva
Fidan, 2021					
Jiménez-Cauhe, 2020					
Nuño-González, 2020					
Riesgo de Sesgo Bajo:  Riesgo de Sesgo Poco Claro:  Riesgo de Sesgo Alto: 					

Para la evaluación metodológica de los 3 artículos de casos clínicos de esta revisión sistemática; se tomó en cuenta la escala elaborada por Centeno-Cortez et al., publicada en 2022 la cual considera 12 ítems con aspectos relacionados con la estructura del título, resumen, presentación del caso, seguimiento de resultados, discusión y perspectiva del paciente. Se determina que todo puntaje > 8 es un resultado óptimo (33). Obteniendo los siguientes resultados: Soares, 2020 (36) 6/12 ítems, Tahir, 2020 (37) cumplió con 7/12 ítems y finalmente el artículo de Cebeci Kahraman, 2020 (24) obtuvo 11/12 ítems. Esto nos indica que el último artículo es el único que cumple de manera satisfactoria con el alto rigor en la estructura metodológica para realizar un reporte de caso, mientras que los dos primeros artículos presentan deficiencias en el título, introducción, seguimiento de resultados y discusión; teniendo un resultado medio en la calidad metodológica (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación de la calidad metodológica de Casos Clínicos (33).

Ítem	Descripción	Soares, 2020	Tahir, 2020	Cebeci Kahraman, 2020
Título	En el título aparece el tipo de estudio <i>"informe de caso"</i> o <i>"reporte de caso"</i> .	No	No	Sí
Resumen	Aporta información sobre el caso y el paciente, mencionando <i>el diagnóstico principal, la intervención, los resultados y las aportaciones sobre el tema.</i>	Sí	Sí	Sí
Introducción	Expone información de base y <i>antecedentes de estudio</i> para entender el tema en relación con el caso, así como el objetivo.	No	No	Sí
<i>Presentación y desarrollo del caso</i>	<i>Información general (edad, sexo, origen étnico, profesión), síntomas principales, así como historial médico e información de interés.</i>	Sí	Sí	Sí
<i>Hallazgos clínicos y diagnóstico</i>	Muestra las pruebas elegidas para la valoración y los resultados previos a la intervención.	Sí	Sí	Sí
Intervención	Describe el procedimiento de la intervención (tipo de terapia, tiempos de aplicación y criterios).	Sí	Sí	Sí
Seguimiento y resultados	Muestra los resultados, pruebas de seguimiento, indica <i>la intervención, la tolerancia y cómo se ha evaluado.</i>	Sí	Sí	Sí
	<i>Menciona eventos adversos e imprevistos.</i>	Sí	No	No
Discusión	Expone los puntos resultantes en torno al objetivo inicial del estudio.	No	Sí	Sí
	<i>Plantea las limitaciones en el manejo y realiza discusión de la literatura.</i>	No	No	Sí
	<i>Justifica las conclusiones y menciona las lecciones que se pueden extraer del caso.</i>	No	No	Sí
<i>Perspectiva del paciente</i>	Se menciona la <i>experiencia propia.</i>	No	Sí	Sí
Puntuación		6/12	7/12	11/12

11. SÍNTESIS DE RESULTADOS

Pacientes

En los artículos que fueron tomados en cuenta en esta revisión sistemática se mostró un número total de pacientes de 764 es importante detallar que el artículo de Jiménez-Cauhe, 2020 (23); omite edad y sexo para lograr desidentificar a los pacientes por lo cual queda un total de 743, donde el tamaño de la muestra fue diversa desde 1 a 666 participantes; por otro lado el número total de mujeres fue de 413 (55.5 %) y hombres 330 (44.4 %). Cuatro de los artículos (20, 23, 35, 36) que fueron seleccionados para esta revisión no reportan sobre pacientes con comorbilidades, los otros 2 artículos restantes reportan que se trató con pacientes aparentemente sanos (24, 37).

Manifestaciones orales de COVID-19

En la literatura de estos artículos se han reportado diferentes manifestaciones o lesiones orales así como su diferente distribución en la cavidad oral (lengua, mucosa bucal, encía, paladar, labios) debido al COVID-19; la lesión con predominio es la úlcera aftosa como lo mencionan Fidan, 2021 (20) en su estudio evaluó 74 pacientes de los cuales 58 (78.3 %) presentaron lesiones orales siendo un número de 27 (39.7 %) pacientes afectados con úlcera aftosa, la lengua es el sitio con mayor incidencia; seguida por la mucosa bucal, encía y paladar. El eritema es otra de las lesiones orales que nos menciona este autor nos indica que 19 (32.8 %) pacientes fueron afectados, seguida por el liquen plano que representa 12 (20.6 %) pacientes con esta lesión oral. Por otro lado, Nuño-González, 2020 (35) da a conocer que la úlcera aftosa también ocupó un lugar importante de incidencia en su estudio 21 (6.9 %) pacientes de los 666 que estudió, eran afectados por esta lesión oral; además de reportar que 78 (25.7 %) casos presentaron cambios significativos en mucosa bucal, entre las manifestaciones orales que dió a conocer también se encuentran papilitis lingual transitoria con (11.5 %) casos, glositis con muescas laterales (6.6 %) casos, glositis con depapilación parcheada (3.9 %) casos.

Tahir, 2020 (37), en su artículo de reporte de caso nos menciona de un hombre de 47 años de edad aparentemente sano que presentó una úlcera de 1x1 cm. en la superficie ventral de la lengua, como una manifestación bucal e inicial de COVID-19 además de sangrado encía.

Jiménez-Cauhe, 2020 (23) en su estudio observacional realizado a 21 pacientes obtuvo como resultado que sólo 6 (29 %) pacientes presentaban enantema y el rango de edad de estos pacientes estaba entre 40-69 años 4 mujeres y 2 hombres; se indica que el enantema fue de tipo macular en un paciente, 2 pacientes presentaron petequias y 3 pacientes más tuvieron enantema macular con petequias, siendo el paladar el área de predilección para estas lesiones en los pacientes. En el reporte de caso de Soares, 2020 (36), describe que a una mujer de 23 años aparentemente sana tuvo lesiones vesiculoampollosas con halo eritematoso ubicadas tanto en labio inferior como superior y que el tratamiento con Dexametasona sistémica por 8 días tuvo éxito y desaparecieron las lesiones. Cebeci Kahraman, 2020 (24) por su parte reporta a un masculino de 51 años de edad sin antecedentes de enfermedades sistémicas, presentó lesiones eritematosas en orofaringe así como en paladar duro, además de petequias en paladar y enantema de igual manera en paladar blando.

12. DISCUSIÓN

Hoy en día la elaboración de una revisión sistemática está basada en las publicaciones con temas emergentes y en las que se enfatiza la importancia de la calidad metodológica de los artículos estudiados. Por otro lado, el sesgo de los estudios es tomado en consideración para tener mayor certeza y objetividad de los estudios que nos llevan al conocimiento de enfermedades, lesiones, protocolos de atención, tratamientos y terapias. Nuestra prioridad con esta revisión sistemática fue dar a conocer las diferentes manifestaciones y lesiones orales de COVID-19, ya que hoy en día sigue surgiendo evidencia significativa de una manera rápida.

La gran diversidad de manifestaciones orales de COVID-19 (típicas o atípicas) es de considerar; en una revisión sistemática desarrollada por Iranmanesh, 2021 tomaron en cuenta 35 artículos donde incluían reporte de casos, serie de casos y carta editor; se mostró que una de las manifestaciones orales típicas más común de COVID-19 son las lesiones aftosas (úlceras); además las lesiones orales fueron sintomáticas (dolorosas, ardor o prurito) en el 68 % de los casos. Las lesiones orales fueron casi iguales en ambos sexos (49 % mujeres y 51 % hombres) (2). En otro estudio realizado de revisión sistemática con metaanálisis, se evaluaron 10,228 pacientes (4,288 hombres, 5,770 mujeres y 170 no identificados) de 19 países; muestra que las lesiones de la mucosa oral tienen aspectos clínicos diversos, variando en localización, tamaño, apariencia de color y cantidad. Los pacientes presentaban úlceras, ampollas erosiones, máculas y placas; las afectaciones fueron en lengua, paladar, labios, encías y mucosa bucal, las lesiones de la mucosa oral se desarrollaron antes o al mismo tiempo que los síntomas respiratorios iniciales, además de plantear la hipótesis de que las coinfecciones, deterioro de la inmunidad o reacciones adversas de los medicamentos al tratamiento de COVID-19 pueden ser la causa de las lesiones orales (4). Por otro lado Halboub, 2020 reportó información de 16 artículos que involucraron a 25 pacientes positivos a COVID-19, los resultados que mostraron fueron una marcada heterogeneidad en las manifestaciones orofaciales asociadas a COVID-19, en donde determinó que las manifestaciones orofaciales más comunes fueron: lesiones ulcerativas, lesiones vesiculoampollosas/maculares y sialoadenitis aguda de la glándula parótida; las manifestaciones orales fueron los primeros signos de COVID-19 (38).

Otra de las revisiones sistemáticas fue de Farid, 2022 realizando una selección de un total de 19 publicaciones. Entre estos, hubo una revisión sistemática y metaanálisis sobre cambios gustativos asociados con COVID-19. Para el resto de manifestaciones orales, en su mayoría caso clínico, serie de casos, cartas a los editores y comunicados breves se informó la existencia úlceras, erosiones, ampollas, lesiones similares a placas, reactivación del virus del herpes simple 1 (HSV1), lengua geográfica, angina bullosa y cambios gingivales. Las lesiones aparecieron antes o junto con las manifestaciones sistémicas de COVID-19 (39). Por último mencionamos la revisión sistemática de Egido-Moreno, 2021 donde se evaluaron 19 artículos con un total de 60 pacientes que presentaban manifestaciones orales de COVID-19; compuesta por 24 hombres (40 %) y 36 mujeres (60 %). La edad media de los pacientes fue de 41.26 ± 19.05 años. Las lesiones más prevalentes; fueron las lesiones con solución de continuidad ($n = 48, 73.85 \%$) como úlceras aftosas o erosiones ($n = 36, 55.38 \%$; $n = 8, 12.31 \%$; $n = 4, 6.15 \%$ respectivamente), seguido de máculas ($n = 4, 6.15 \%$) y petequias ($n = 3, 4.61 \%$), placas ($n = 3, 4.61 \%$), ampollas ($n = 2, 3.08 \%$), anomalías gingivales; como gingivitis descamativa y necrosante ($n = 1, 1.54 \%$ ambas), finalmente ampollas y pústulas ($n = 1, 1.54 \%$ ambas). La localización más frecuente fue en lengua ($n = 41, 52.56 \%$), seguida de paladar y labio ($n = 13, 16.67 \%$), encía ($n = 6, 7.69 \%$), mucosa yugal ($n = 3, 3.85 \%$) y finalmente la comisura labial ($n = 2, 2.56 \%$) (40).

Es importante mencionar que la enfermedad de COVID-19 también puede tener como resultado manifestaciones orales atípicas, que tal vez se encuentran estrechamente relacionadas con patologías agregadas. En un reporte de caso de Cebeci Kahraman, 2020 donde da a conocer de una paciente de 67 años ingresó en el departamento de hematología con fatiga y pancitopenia, en el momento de su ingreso al hospital, se le detectó una pequeña lesión costrosa hemorrágica en el labio inferior; el servicio de hematología detectó anemia hemolítica, Coombs negativa (la hemoglobina era de 2.5 g/dL) y se confirmó HPN (Hemoglobinuria Paroxística Nocturna) mediante citometría de flujo CD55/59, se sospecha de trombosis mucosa grave con necrosis hemorrágica de labio por HPN (41). Dalipi, 2021 reporta un caso; paciente varón de 17 años con lesiones orales que fue confirmado como positivo para SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) amplificación del ARN viral de un hisopo nasal. El paciente desarrolló lesiones eritematosas ampollas y

erosivas que cubrían los labios, habían causado una erosión severa; existían lesiones vesiculoampollosas/maculares en la mucosa oral y la presentación clínica consistía en lesiones tipo (Eritema Exudativo Multiforme). Las vesículas o ampollas de la mucosa en los labios se rompían y dejaban superficies cubiertas de exudado espeso de color blanco o amarillo y se observaron ulceraciones con costras sanguinolentas que presentaban mucho dolor (42).

13. CONCLUSIONES

El virus SARS-CoV-2, representa un verdadero reto mundial ya que es relativamente nuevo, por esta razón la revisión sistemática de la literatura sobre las manifestaciones orales de COVID-19 posee una gran impacto en la actualidad. Esta revisión sistemática aporta a nuestros conocimientos, lo siguiente:

- Las manifestaciones orales de COVID-19 pueden ser típicas o atípicas, no se presentan con un patrón específico; esto dependerá de la condición actual de salud de cada paciente así como la presencia de patologías agregadas.
- La exploración bucal es la clave para el diagnóstico de las diferentes manifestaciones orales de COVID-19 y representa una pauta a seguir para el tratamiento de esta enfermedad.
- La principal lesión elemental de mayor incidencia es la úlcera, se puede presentar en cualquier sitio de la cavidad bucal (lengua, paladar, piso de boca, labios, encía queratinizada, etc.), además existen otras lesiones como erosiones, máculas, pápulas, petequias, vesículas y pústulas que se han mencionado y descrito en la literatura.
- Existe el riesgo latente de la exacerbación de virus existentes en nuestro cuerpo debido a la enfermedad de COVID-19, esto dará como resultado la aparición de manifestaciones orales relacionadas con dichos virus.

La implementación de diferentes protocolos de atención, planes de tratamientos y atención integral, multi e interdisciplinaria son clave para lograr éxito en pacientes COVID-19. Por otra parte es preciso mencionar que diariamente surge nueva información, nuevos acontecimientos que son clave para nuevas investigaciones en diferentes campos y de diferente índole. Falta mucho que saber, que aprender sobre este virus y no dudamos que este trabajo muestre solo la punta del gran iceberg que es el SARS-CoV-2 y su repercusión en la cavidad bucal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review]. *Semergen*. 2020 Aug;46 Suppl 1:65-77. Spanish. doi: 10.1016/j.semerng.2020.05.010. Epub 2020 May 16. PMID: 32425491; PMCID: PMC7229959. <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2020.05.010>
2. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14578. doi: 10.1111/dth.14578. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33236823; PMCID: PMC7744903. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>
3. Srinivasan M. Taste Dysfunction and Long COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 14;11:716563. doi: 10.3389/fcimb.2021.716563. PMID: 34336725; PMCID: PMC8317431. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.716563>
4. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*. 2021 Feb;100(2):141-154. doi: 10.1177/0022034520957289. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32914677. <https://doi.org/10.1177/0022034520957289>
5. Okada Y, Yoshimura K, Toya S, Tsuchimochi M. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021 Nov;57:111-122. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.07.001. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34257762; PMCID: PMC8266517. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.07.001>
6. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:326-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.012. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32526392; PMCID: PMC7280113. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>

7. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis.* 2022 Apr;28 Suppl 1(Suppl 1):960-962. doi: 10.1111/odi.13555. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32697005; PMCID: PMC7404436. <https://doi.org/10.1111/odi.13555>
8. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 Aug;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
9. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
10. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, Chiacchiaretta P, Caputi S, Cipollone F. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med.* 2020 Oct 7;9(10):3218. doi: 10.3390/jcm9103218. PMID: 33036482; PMCID: PMC7600761. <https://doi.org/10.3390/jcm9103218>
11. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020 Sep 15;18(1):353. doi: 10.1186/s12967-020-02520-8. PMID: 32933536; PMCID: PMC7491044. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
12. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020 Aug;43(4):328-333. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007. Epub 2020 May 5. PMID: 32387617; PMCID: PMC7199674. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
13. Maloletka©. Unicef/evgeniy. Las muertes por COVID-19 sumarían 15 millones entre 2020 y 2021 [Internet]. Noticias ONU. 2022 [citado el 16 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2022/05/1508172>.
14. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

15. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health*. 2020 Nov;13(11):1601-1610. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.011. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32778421; PMCID: PMC7402212. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
16. Pujadas E, Beaumont M, Shah H, Schrode N, Francoeur N, Shroff S, Bryce C, Grimes Z, Gregory J, Donnelly R, Fowkes ME, Beaumont KG, Sebra R, Cordon-Cardo C. Molecular Profiling of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Autopsies Uncovers Novel Disease Mechanisms. *Am J Pathol*. 2021 Dec;191(12):2064-2071. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.08.009. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34506752; PMCID: PMC8423774. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.08.009>
17. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021 Jan 12;28(1):9. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5. PMID: 33435929; PMCID: PMC7801873. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
18. Pfützner A, Lazzara M, Jantz J. Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?-A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jul;14(4):769-771. doi: 10.1177/1932296820930287. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32506937; PMCID: PMC7673189. <https://doi.org/10.1177/1932296820930287>
19. 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 Dentist*. 2020 Nov;40(6):555-560. doi: 10.1111/scd.12520. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32882068. <https://doi.org/10.1111/scd.12520>
20. Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. *Am J Otolaryngol*. 2021 May-Jun;42(3):102905. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102905. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33497914; PMCID: PMC7826088. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102905>
21. Eita AAB. Parosmia, Dysgeusia, and Tongue Features Changes in a Patient with Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Case Rep Dent*. 2021 Aug 26;2021:3788727. doi: 10.1155/2021/3788727. PMID: 34457365; PMCID: PMC8397571. <https://doi.org/10.1155/2021/3788727>

22. Odeh ND, Babkair H, Abu-Hammad S, Borzangy S, Abu-Hammad A, Abu-Hammad O. COVID-19: Present and Future Challenges for Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 30;17(9):3151. doi: 10.3390/ijerph17093151. PMID: 32366034; PMCID: PMC7246705. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093151>
23. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, Burgos-Blasco P, Vañó-Galván S, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. *JAMA Dermatol*. 2020 Oct 1;156(10):1134-1136. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2550. PMID: 32667631; PMCID: PMC7364334. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2550>
24. Cebeci Kahraman F, Çaşkurlu H. Mucosal involvement in a COVID-19-positive patient: A case report. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13797. doi: 10.1111/dth.13797. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32520428; PMCID: PMC7300528. <https://doi.org/10.1111/dth.13797>
25. Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, Crudele L, Procacci V, Ingravallo G, Maiorano E, Limongelli L. Covid-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification. *J Clin Med*. 2021 Feb 13;10(4):757. doi: 10.3390/jcm10040757. PMID: 33668602; PMCID: PMC7918830. <https://doi.org/10.3390/jcm10040757>
26. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
27. Malih N, Hajinasrollah G, Zare M, Taheri M. Unexpected Presentation of COVID-19 in a 38-Year-Old Male Patient: A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2020 Jul 29;12(2):124-131. doi: 10.1159/000509994. PMID: 32884519; PMCID: PMC7443664. <https://doi.org/10.1159/000509994>
28. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition? *Oral Dis*. 2022 Apr;28 Suppl 1:963-967. doi: 10.1111/odi.13570. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32726467. <https://doi.org/10.1111/odi.13570>

29. Taşlıdere B, Mehmetaj L, Özcan AB, Gülen B, Taşlıdere N. Melkersson-Rosenthal Syndrome Induced by COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:262.e5-262.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32829989; PMCID: PMC7428670. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.018>

30. Riad A, Kassem I, Hockova B, Badrah M, Klugar M. Halitosis in COVID-19 patients. *Spec Care Dentist.* 2021 Mar;41(2):282-285. doi: 10.1111/scd.12547. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33249615; PMCID: PMC7753381. <https://doi.org/10.1111/scd.12547>

31. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, Alessi F, Pampena R, Bertazzoni G, Minisola S, Mastroianni CM, Polimeni A, Romeo U, Villa A. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020 Nov-Dec;41(6):102721. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102721. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32977063; PMCID: PMC7482593. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102721>

32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19631508. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

33. Centeno-Cortez AK, Díaz-Chávez B, Santoyo-Saavedra DR, Álvarez-Méndez PA, Pereda-Sámano R, Acosta-Torres LS. Fisioterapia respiratoria en pacientes adultos post-COVID-19: revisión sistemática de la literatura [Respiratory physiotherapy in post-acute COVID-19 adult patients: Systematic review of literature]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022 Feb 1;60(1):59-66. Spanish. PMID: 35271227. http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/4216/4330

34. Colaboración de Anderson G. Cochrane [Internet]. Colaboración Cochrane. [citado el 16 de agosto de 2022]. <http://www.cochranehandbook.org>.

35. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herranz Mañas C, Artigas Almazan J, García Casasola G, Perez Castro E, Gallego Arenas A, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, Lozano Masdemont B, Beato M, Ruiz Bravo E, Oliver P, Montero Vega MD, Herranz Pinto P. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol.* 2021 Jan;184(1):184-185. doi: 10.1111/bjd.19564. Epub 2020 Nov 2. PMID: 32969503; PMCID: PMC7537506. <https://doi.org/10.1111/bjd.19564>

36. Soares CD, Mosqueda-Taylor A, de Carvalho MGF, de Almeida OP. Oral vesiculobullous lesions as an early sign of COVID-19: immunohistochemical detection of SARS-CoV-2 spike protein. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):e6. doi: 10.1111/bjd.19569. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140407; PMCID: PMC9214009. <https://doi.org/10.1111/bjd.19569>
37. Tahir A, Sohail Z, Nasim B, Parmar NV. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection. *Int J Dermatol*. 2020 Oct;59(10):1278-1279. doi: 10.1111/ijd.15106. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32880974; PMCID: PMC7461325. <https://doi.org/10.1111/ijd.15106>
38. 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*. 2020 Oct 30;34:e124. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124. PMID: 33146320. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>
39. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1):e2248. doi: 10.1002/rmv.2248. Epub 2021 May 24. PMID: 34028129; PMCID: PMC8209937. <https://doi.org/10.1002/rmv.2248>
40. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *J Clin Exp Dent*. 2021 Mar 1;13(3):e287-e294. doi: 10.4317/jced.57981. PMID: 33680331; PMCID: PMC7920556. <https://doi.org/10.4317/jced.57981>
41. Cebeci Kahraman F, Özen T, Elibol T. Lip necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Can it be triggered by COVID-19? *J Cosmet Dermatol*. 2020 Dec;19(12):3168-3170. doi: 10.1111/jocd.13746. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33000526; PMCID: PMC7537246. <https://doi.org/10.1111/jocd.13746>
42. Dalipi ZS, Dragidella F, Dragidella DK. Oral Manifestations of Exudative Erythema Multiforme in a Patient with COVID-19. *Case Rep Dent*. 2021 Aug 30;2021:1148945. doi: 10.1155/2021/1148945. PMID: 34476106; PMCID: PMC8408009. <https://doi.org/10.1155/2021/1148945>