



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES BUCALES EN PACIENTES CON COVID-
19.

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:

ANA KAREN RETANA RODRIGUEZ

TUTORA: Dra. OLVERA MAZARÍEGOS DULCE MARÍA DEL
CARMEN

VoBo



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.

Agradecimientos

La vida me ha puesto a hermosas personas quienes han recorrido conmigo este camino lleno de aprendizaje. Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México quien me ha cobijado y brindado herramientas, como son, mis profesores que me compartieron sus conocimientos para hacer de mí una mejor persona, así como una profesional de la salud bucal. Agradezco a la Dra. Dulce por su apoyo, paciencia y conocimientos brindados.

Agradezco con todo mi corazón a mis padres, gracias mamá por cada noche darme palabras de aliento, siempre me dijiste "no es fácil, en nuestras manos tenemos vidas, no máquinas". Papá muchas gracias por enseñarme que todo lo que vale la pena cuesta trabajo y todo se debe hacer con amor, pasión y paciencia, gracias a ambos por ser siempre mis pilares y no dejarme caer. A mis hermanos Erik y Raúl por siempre apoyarme, a mis sobrinos, cuñada, cada uno de ustedes siempre han sido mis promotores de sueños y metas.

A cada miembro de mi familia, gracias por creer en mí, sé que también tengo ángeles en el cielo quienes me cuidan y guían.

A Luis Ángel por ser mi mejor amigo, compañero de estudio, desvelo y sobre todo por el amor que me brindo durante esta etapa. Amigos que la vida me regaló y han estado conmigo en las buenas y malas, Gracias Andrea, Roberto, Christian, Alba, Roxana, Alejandra, Monserrat, Elizabeth, Aldo, Diana, Yuri cada uno ha dejado huella en mí. Muchas gracias.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos general.....	3
Objetivo específico.....	3
CAPÍTULO 1: Inmunología	
Generalidades en estomatología por COVID-19.....	4
CAPÍTULO 2: Receptor de ECA-2 en células epiteliales.....	8
2.1 Importancia de los tejidos bucales en relación al contagio.....	9
2.1.1 Glándulas (saliva).....	9
2.1.2 Tejidos bucales.....	11
2.1.3 Sacos periodontales.....	12
2.1.3.1 Envejecimiento... ..	14
2.1.3.2 Género... ..	14
2.1.3.3 Diabetes mellitus.....	14
2.1.3.4 Hipertensión y enfermedad cardiovascular... ..	15
2.1.3.5 Obesidad.....	15
2.1.3.6 Embarazo.....	15
2.1.3.7 EPOC.....	15
2.1.3.8 Asma.....	16
2.1.3.9 VIH.....	16
2.1.3.10 Cáncer.....	16
2.1.3.11 Enfermedades hepáticas.....	16
2.1.3.12 Artritis reumatoide.....	16
CAPÍTULO 3: Sintomatología relacionada a COVID-19/medicamentos	18
3.1 Ageusia.....	19
3.2 Hipogeusia	19
3.3 Disgeusia.....	19
CAPÍTULO 4: Signos relacionados a COVID/ medicamento	
4.1 Lengua.....	21

4.2 Xerostomía.....	24
4.3 Úlceras bucales.....	25
4.4 Candidiasis.....	28
4.5 Lesiones ampollares.....	28
4.6 Petequias.....	29
4.7 Parotiditis.....	29
4.8 Edema retromolar.....	29
CAPÍTULO 5: Tratamientos	
5.1 Aciclovir.....	31
5.2 Zinc.....	31
5.3 Enjuagues.....	31
5.4 Terapia de fotobiomodulación	31
5.5 Vantal.....	32
5.6 Vitamina C, D.....	32
5.7 Vacunas a COVID-19.....	32
Discusión.....	33
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	35

ALTERACIONES BUCALES EN PACIENTES CON COVID-19.

INTRODUCCIÓN:

ANTECEDENTES

A lo largo de la historia, se han presentado pandemias que han azotado a la humanidad. Al crear una línea del tiempo la podemos dividir en Antes de nuestra era (a.n.e). y después de nuestra era (d.n.e.). En la primera fueron conocidas como pestes las cuales se tiene reporte gracias a la biblia y a libros, algunos fueron escrito por grandes personajes como son: Hipócrates, el Padre de la Medicina, quien es sus escritos nos habla sobre epidemias haciendo referencia acerca de los cambios de estación y el aire como sus determinantes. Aristoteles; postula que se relacionan con eventos astrológicos que influyen sobre el hombre. Ovidio, autor de La Metamorfosis, se refirió a la epidemia de peste de Egina; por destacar algunos autores de esta época.

En la línea del tiempo d.n.e. tenemos registro de la viruela, peste Antonina, peste bubónica, seguidas del cólera, las cuales ya hablan de un aislamiento que con llevaba a alejarse de los enfermos así como quemar los cadáveres. En el siglo XIX la aparición de la pandemia causada por el virus de la influenza. En el siglo XX tres pandemias de gripe: gripe española 1918, gripe asiática de (1957-1958) y gripe de Hong Kong (1968-1969).

En el siglo XXI se registró en 2009-2010 nueva pandemia de gripe A (H1N1), subtipo de virus muy similar al causante de la pandemia de 1918. Y también sobresale en 1981 la referida pandemia mundial por VIH.

Los expertos han señalado la peste de Justiniano, muerte negra producida por fiebre bubónica junto a la gripe española de 1918 como las más catastróficas por su mayor letalidad y repercusión en el desarrollo social de esas épocas.

En el siglo XXI la aparición de COVID-19 ha ocasionado un gran desequilibrio a nivel social, cultural y económico. El área médica ha investigado la enfermedad por medio de múltiples especialidades como: inmunología, infectología, Microbiología neumología , estomatología entre otras especialidades.

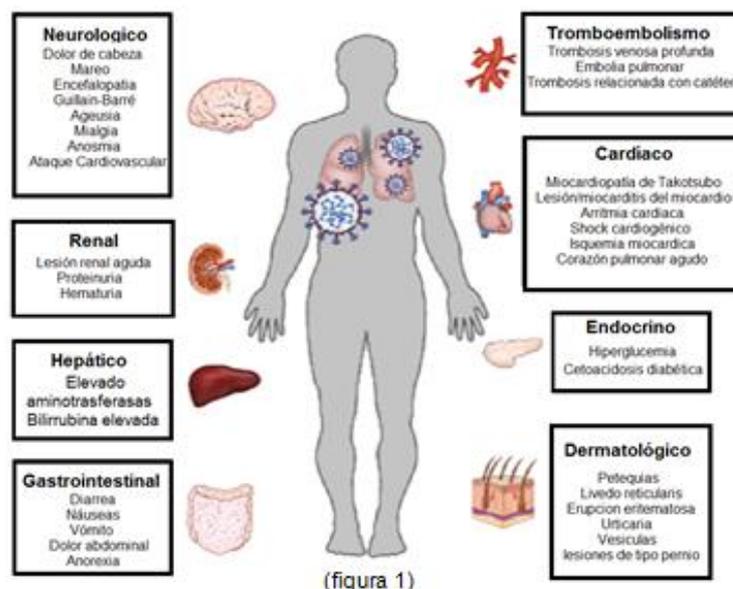
En estomatología existe muy poca información relacionada a las alteraciones ya que las personas han dejado de asistir al dentista, ya sea por la situación de confinamiento que las autoridades han recomendado o por el temor que ha generado la enfermedad ya que se ha dado a conocer por muchos medios de comunicación que el principal medio de contagio es saliva.

Por otra parte, las escuelas de formación odontológica se encuentran cerradas y la práctica privada se dedica principalmente a consulta de urgencia. Esto ha provocado un escaso reporte de las alteraciones bucales.

Se ha hablado de alteraciones bucales como: Ageusia, hipogeusia, disgeusia, hiposalivación, xerostomía, úlceras orales, candidiasis, máculas eritematosas en paladar, lengua y labios en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Se debate si estas alteraciones bucales son resultado de la infección viral directa o si son producto del compromiso sistémico del paciente como efecto de condiciones previas que lo hace más susceptible a complicaciones del cuadro viral o si se presenta como reacciones adversas a los tratamientos recibidos para tratar de COVID-19.

Las bases científicas mencionan que el papel de los tejidos de cavidad bucal representan una estructura inicial susceptible a la infección viral: por la expresión de ECA2 y los fluidos bucales como vehículos de transmisión.



OBJETIVO GENERAL: Analizar dos teorías que se encuentran en la literatura, la primera menciona que alteraciones bucales son resultado de la infección viral directa y la segunda que son producto del compromiso sistémico del paciente como efecto de condiciones previas que lo hacen más susceptible a complicaciones del cuadro viral así como reacciones adversas a los tratamientos recibidos para tratar COVID-19.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Conocer cada signo y síntoma bucal mencionado en la literatura caracterizada en pacientes covid-19.
- Analizar las alteraciones bucales descritas en la literatura.

CAPÍTULO 1

INMUNOLOGÍA

GENERALIDADES EN ESTOMATOLOGÍA POR COVID 19

El 31 de diciembre de 2019, se declara pandemia con el nombre de COVID-19. Cuando Wuhan Health Commission notifica al Centro de control y prevención de enfermedades de China y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la existencia de un grupo de 27 pacientes con neumonía de origen desconocido. Al observar que el trazado epidemiológico de los pacientes tiene relación con el mercado de pescado de la ciudad (Huanan; Seafood Wholesale Market), donde se comercializa con animales vivos y muertos de múltiples especies como murciélagos, serpientes, pangolines, etc., y se interpreta el brote infeccioso como la mutación del virus desde una especie animal al humano. (2,3)

Se denomina que el causante es una nueva cepa de coronavirus, la cual se nombra Sars-Cov-2, el International Committee on Taxonomy of Viruses declara que es un tipo de virus ARN monocatenario encapsulado. Como ya se mencionó es de la familia de coronavirus, la cual se divide en cuatro géneros : gammacoronavirus, deltacoronavirus, alfacoronavirus y betacoronavirus.

Los gamma y delta se dirigen principalmente a las aves. Mientras que el alfa y betacoronavirus infectan principalmente las vías respiratorias, gastrointestinales y función nerviosa central de humanos y mamíferos. De estos se han descrito siete coronavirus en humanos.(2)

Los alfa producen catarro común mientras que los betacoronavirus pueden ocasionar un distrés respiratorio del adulto (SDRA). El SARS-CoV-2 es parte de los beta y anteriormente ya se reportaban SARS-1 y MERS.(4)

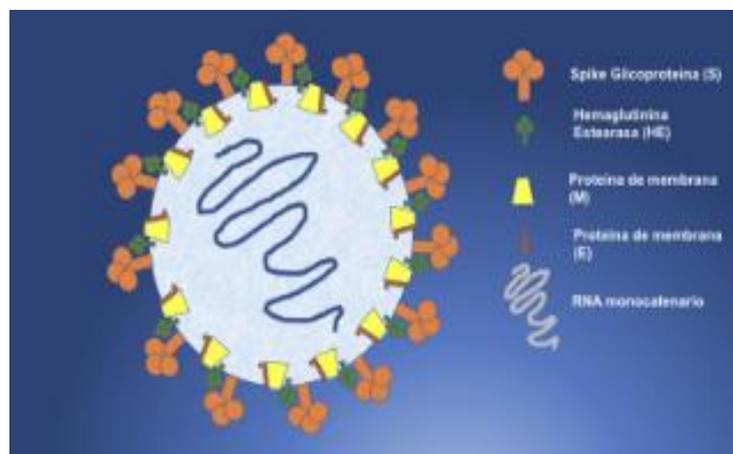
SARS significa síndrome respiratorio agudo severo (en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome,). La primera vez que se informó sobre esto fue en Asia en febrero de 2003. A los pocos meses, la enfermedad se propagó en Norteamérica, Suramérica, Europa y Asia antes de que se pudiera contener el brote global de 2003. El brote del 2003 la OMS describe un total de 8,098 personas en todo el mundo los cuales se enfermaron de SARS durante ese brote 774 personas murieron. Posteriormente en el 2004 no se registró ningún caso. (4)

El SARS empieza generalmente con fiebre alta [$>38.0^{\circ}\text{C}$]. Otros síntomas pueden ser dolor de cabeza, una sensación general de incomodidad y dolor en el cuerpo. Algunas personas experimentan síntomas respiratorios leves, al principio de la enfermedad. Pueden presentar diarrea y tos seca. La mayoría de los pacientes contrae neumonía.(5)

SARS-CoV-2 se ha relacionado con el genoma de un virus encontrado en el “murciélago en herradura” de la especie *Rhinolophus* con una similitud del 96% y localizado en la provincia de Yunnan. Se postuló que el huésped intermediario o primer reservorio fuese el pangolín pero hasta el momento no se ha confirmado. (6)

El cuerpo humano entre otros sistemas, tiene el inmunológico, esta palabra proviene del latín “*immunis*” que se relaciona con protección. Este sistema contribuye a la integridad del organismo con la neutralización del peligro con ayuda de moléculas, células y tejidos. (7)

El agente de peligro en la enfermedad de COVID-19 es llamado SARS-2, de la familia de los coronavirus el cual tiene un diámetro de 50 – 200 nm y en su superficie se encuentra la glicoproteína Spike o “s”, la cual se une a la célula del huésped a través de los receptores para la enzima convertidora de angiotensina II (ECA 2) (figura 2). Estos receptores están presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, aunque pueden encontrarse también en menor número en el riñón, intestino, corazón, útero, cerebro, paredes vasculares y suprarrenales. (8)



(figura 2)

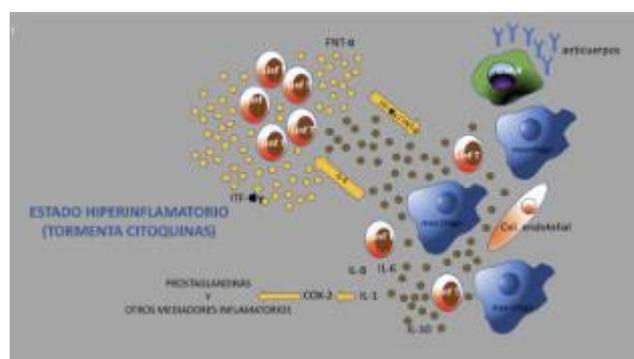
Ya que el virus se unió a la membrana celular por un mecanismo de endocitosis (invaginación a través de la membrana) , el genoma viral de ARN se libera en el citoplasma para su replicación. El ARN genómico elabora

nucleocápsides para formar viriones intracelulares por medio del sistema endoplásmico y de Golgi. Se crean nuevas partículas virales que salen de la célula por exocitosis.(6,8)

La célula se altera funcional y estructuralmente, llega a una muerte, muy probablemente como consecuencia de la interacción de la proteína M del virus en el interior de la célula, el citosol nuclear produce la liberación de citoquinas que a su vez activan células como los monocitos, linfocitos T, macrófagos , células endoteliales , epiteliales y dendríticas . Este mecanismo de inmunidad innata del huésped forma la primera línea de defensa contra el virus. Posteriormente a través de la activación de linfocitos B se generan anticuerpos para conseguir la destrucción y aclaramiento viral del organismo.(6)

El virus SARS-1 , MERS y SARS-2 infecta células epiteliales de vías respiratorias humanas (neumocito tipo II) donde las células THP-1 (una línea celular de monocitos), macofagos y células dendríticas inducen niveles retardados pero elevados de sustancias proinflamatorias.(6)

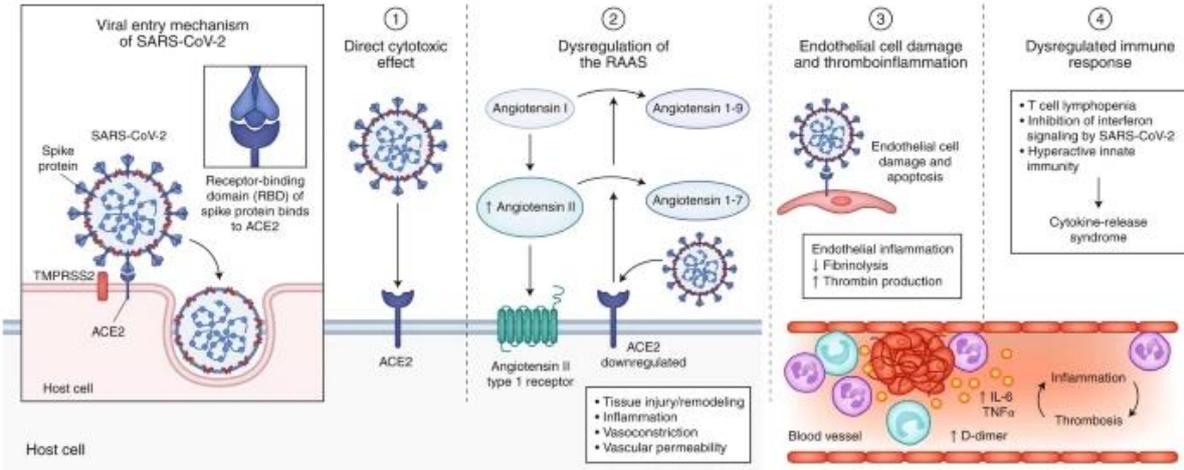
Se ha observado, en pacientes con coronavirus SARS el mecanismo inmunitario puede estar mal regulado. de tal manera que los macroffago y linfocitos T tienen una sobreproducción o hiperregulación de Citoquina, lo que provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) también conocido como “tormenta de citoquinas”(6).(figura 3)



(figura 3)

Más tarde las células secretan factores antivirales de tipo interferón (IFN) y alto niveles de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL)-1, IL-6 y factores de necrosis tumoral (TNF). Esta liberación inducida una nueva producción y liberación de citoquinas que provocan daño celular grave. Por lo cual pacientes con

una fase grave por SARS presentan altos niveles séricos de citoquinas y quimiocinas.(13.6)(figura 4)



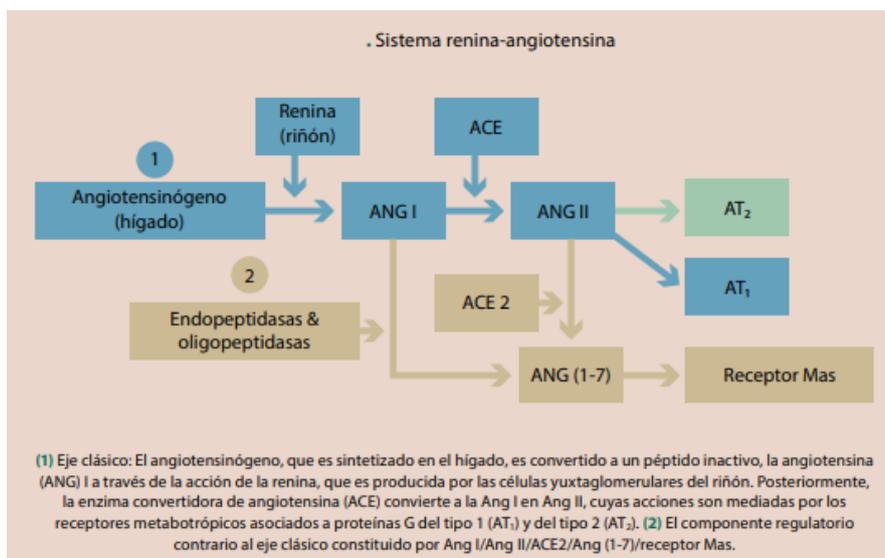
(figura 4)

CAPÍTULO 2

RECEPTOR DE ECA-2 CÉLULAS EPITELIALES

Como ya se mencionó en el capítulo pasado, el virus reconoce a ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina-2) como su receptor para lograr ingresar a la célula. En la literatura se puede encontrar como ACE2 por sus siglas en inglés, esta es una dipeptidil carboxidipeptidasa quien es parte importante del sistema renina angiotensina (RAS), es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina I, proinflamatoria, vasoconstrictora y favorece el daño orgánico.

El sistema renina angiotensina tiene 5 vías, de los cuales se destacan dos: la primera conocida como Clásica empieza con angiotensinógeno, el cual es sintetizado en hígado el cual es convertido a un péptido inactivo, la angiotensina (Ang) I a través de la acción de la renina, que es producida por las células yuxtglomerulares del riñón, la ACE (enzima soluble de localización plasmática) convierte a la Ang I en Ang II cuyas acciones son mediadas por receptores metabotrópicos asociados a proteínas G, del tipo 1 (AT₁) y del tipo 2 (AT₂). por lo cual podemos resumir en “angiotensinogeno/ renina/ACE/angiotensina II/receptor de angiotensina I (AT₁). La segunda vía empieza por el eje angiotensina I /angiotensina II/ ACE2/angiotensina-(1-7)/receptor Mas”.(9)(figura 5).



(figura 5)

La renina secretada por las células yuxtglomerulares en el riñón escinde el angiotensinógeno producido por el hígado en angiotensina I. La angiotensina I es escindida por ACE1 en angiotensina II. la angiotensina II se une a los receptores de

angiotensina 1(AT2) y su unión a AT1 produce vasoconstricción , secreción de aldosterona con retención de sodio y agua, efectos proinflamatorios y de procoagulantes y presión arterial elevada . Angiotensina II empeora la insuficiencia cardiaca y empeora SDRA. Los bloqueadores de AT1 son fármacos antihipertensivos (AT2). ECA-2 es la responsable de convertir a la AGI y a la AGII en angiotensina1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente.(10,11,12)

La entrada celular también requiere el cebado de la proteína espiga por la serina proteasa celular TMPRSS2 u otras proteasas . Se requiere la coexpresión en la superficie celular de ACE2 y TMPRSS2 para completar este proceso de entrada. El agotamiento de ACE2 por el virus SARS junto con la disminución de ACE2 está relacionada con la edad.(8)

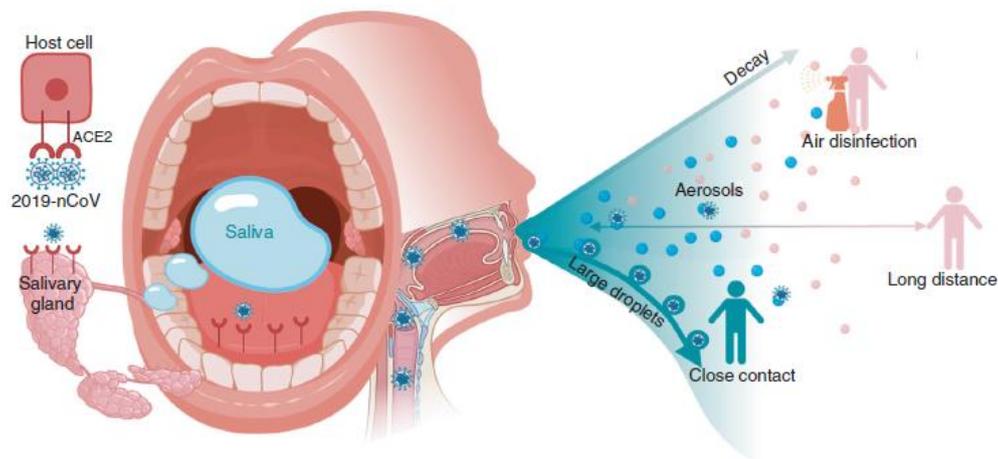
2.1 Importancia de los tejidos bucales en relación al contagio

Los tejidos bucales presentan un papel importante por su susceptibilidad a la invasión viral esto se descubrió porque la secuencias de ARN unicelular de los tejidos orales están enriquecidos por ACE2, en células de la lengua, células epiteliales ,células T, B y fibroblastos de la mucosa oral así como glándulas salivales lo que nos da una amplia gama de expresiones clínicas.(14)

2.1.1 Glándulas salivales

Las glándulas salivales son las encargadas de la producción de saliva y se dividen en mayores y menores están conformadas por células acinares y serosas que se encargan de la producción de los componentes salivales los cuales tienen un contenido alto de ácido siálico y ECA2. También las células B plasmáticas producen IgA la cual se deposita en la saliva. La saliva fluye a través de los conductos hacia cavidad bucal , los conductos están recubiertos por células epiteliales.(figura 6) (8,14,15)

Se ha demostrado que SARS-2 es un virus mucotropico y neurotropico, afecta el funcionamiento de glándulas salivales así como alteraciones de sensación del gusto y la integridad de la mucosa oral. Altera el equilibrio de la microbiota oral lo que combinado con un sistema inmune deprimido que suele tener el paciente permite la colonización de microorganismos oportunistas. (15)



(figura 6)

La saliva desempeña un papel determinante en el diagnóstico precoz ya que alberga ARN del virus SARS-Cov-2, se ha encontrado en saliva antes de que se aprecien lesiones pulmonares, esto fue descrito primero en Macacos Rhesus donde se demostró que las glándulas salivales son un objetivo para el virus de una forma temprana. En varios artículo se especula que las glándulas salivales humanas pueden verse afectadas en la infección en etapas tempranas pre-sintomáticos, lo que el resultado sería una disfunción de glándulas salivales con ellas un deterioro de flujo salival en cantidad y calidad que con llevaría a alteraciones que más adelante se describirán. (15,16)

En un estudio realizado en Wuhan China tomaron muestras de saliva de pacientes que eran positivos a SARS-2 en estas muestras encontraron ARN del virus, por lo cual se consideró a la saliva el principal medio de contagio. La OMS ha afirmado que las gotas generadas por personas infectadas al hablar, respirar, toser, estornudar e incluso al cantar, es la ruta de transmisión principal así como la secreción nasal, tocar superficie contaminada y no lavarse las manos. Su transmisión puede darse de individuos asintomáticos, pre-sintomáticos y asintomáticos a través del contacto cercano y aerosoles por gotitas flugge. (8)

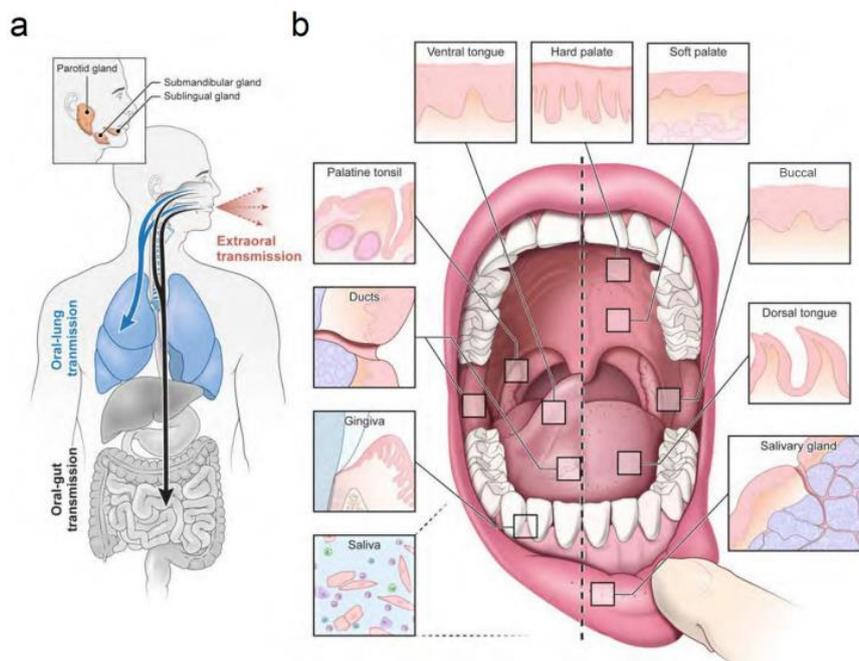
Una exhalación normal puede generar gotas de saliva que alcanzan una distancia de 1 m en el aire y al cantar una distancia de 1.82 m por lo cual el uso de cubrebocas es de importancia para evitar ser infectado, así como no acudir a

lugares cerrados con mucha gente por la producción de aerosoles. Cuando se ha estado en contacto con alguien infectado se debe tener más medidas y si es posible el aislamiento es importante para la reducción del número de contagios así como la importancia de complicaciones de salud del paciente infectado.(16)

El flujo salival disminuye con la edad, enfermedades sistémicas, uso de ciertos medicamentos, procesos inflamatorios e infecciosos. En la enfermedad de COVID-19 el papel de la saliva es de gran importancia ya que se ha reportado que la disminución de saliva se asocia a la pérdida de función gustativa que puede ser una detección primaria.(8,16,17)

2.1.2 Tejidos bucales

Los tejidos bucales están revestidos por mucosas escamosas estratificadas especializadas divididas en queratinizadas (encía adherida y paladar duro) y las mucosas no queratinizadas (bucal, labial, ventral, orofaríngea y encía suelta). Las mucosas especializadas de la lengua dorsal y lateral están adaptadas para el gusto y contienen proyecciones (papilas). (figura 7)(18)

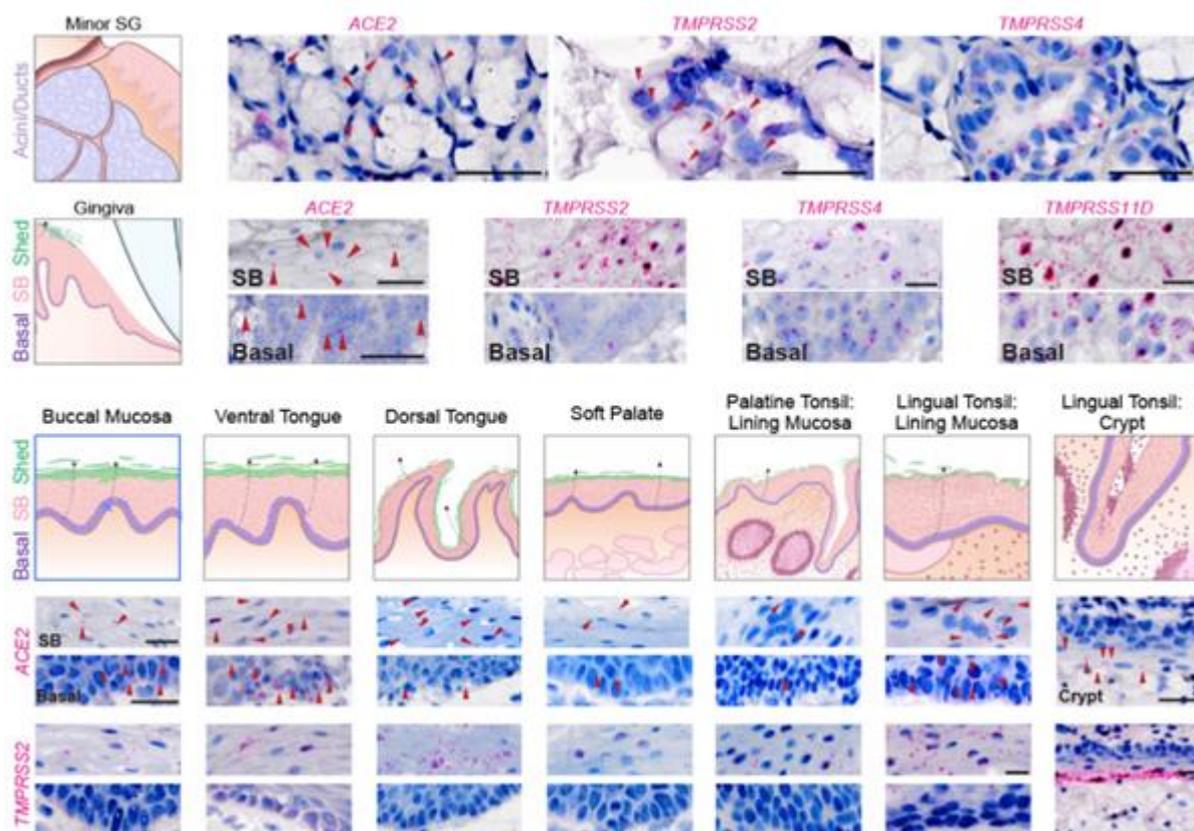


(figura 7)

En múltiples artículos se ha mencionado que estos tejidos dan entrada a la infección, replicación y transmisión vírica. Si esto es correcto es fundamental la información en caso de infecciones tempranas por la importancia de transmisión intramucosa de mucosa oral a pulmones y/o tracto gastrointestinal. (figura 7a)

En el artículo realizado por Ni Huang et al. realizaron estudios en tejidos bucales de pacientes contagiados de SARS-2, esto fue por medio de Hibridización in situ (ISH) y reacción en cadena de polimerasa (PCR) donde se revela heterogeneidad celular, realizaron cortes histológicos y se observa la presencia de ECA-2 y TMPRSS en el epitelio de la mucosa oral.(figura 8)

Por medio de ISH se toman muestras de los sitios orales, donde observa los factores de entrada ACE2 y TMPRSS2, 4 y 11D donde en las glándulas salivales y las encías destacan la expresión de ACE2, en los conductos de las glándulas salivales y los acinos se expresa con mayor número la proteasa TMPRSS2, que está más concentrada en las glándulas salivales y TMPRSS4, TMPRSS11D se expresa más en la encía. Debido al desprendimiento de células epiteliales suprabasales que se desprenden en la saliva.(18)



(Figura 8)

2.1.3 Sacos periodontales

En múltiples artículos se ha hablado de la importancia de la higiene bucal así como su estado de salud bucal, a esta rama de odontología se le conoce como periodontología la cual estudia los tejidos que cubren y soportan a los dientes,

conformado por tejidos blandos; encía, ligamento periodontal y tejidos duros ;cemento y hueso.

En pacientes sistémicamente comprometidos la enfermedad periodontal es más probable por los cambios en el organismo. Las bolsas periodontales, se cree pueden ser un lugar ideal para la supervivencia del virus SARS ya que en el epitelio del surco tiene una amplia gama de biomarcadores, células inmunes y epiteliales, este forma un fluido el cual pudiera servir como un ambiente ideal para la supervivencia y replicación viral posteriormente salir del surco a cavidad bucal y combinarse con la saliva. (8,14)

El organismo al percibir un antígeno ya sea bacteriano o viral activa el sistema inmunológico el cual secreta citocinas reguladoras las cuales estimulan el crecimiento y diferenciación de linfocitos al igual que activa células efectoras para eliminar el antígeno mediante respuesta inflamatoria aguda . La literatura describe que “ las citocinas segregadas por el proceso inflamatorio en pacientes que padecen enfermedad periodontal presentan un desnivel, favoreciendo la producción de las citocinas proinflamatorias,siendo más abundantes IL-1 β , IL-6, TNF α y IL-17; esta última contribuye al proceso de cronicidad inflamatoria en lesiones periodontales severas actuando directamente en la destrucción de los tejidos mediante la activación de células residentes del periodonto tales como fibroblastos y osteoblastos”. (14)

Se ha hablado que “las células inmunes contagiadas con el virus podrían desplazarse al tejido conectivo y migrar al área subgingival por el fluido crevicular también la infección de los tejidos podrían deberse a la migración de las células virales o células inmunes infectadas a través del torrente sanguíneo en el infiltrado inflamatorio”.(14)

En pacientes infectados reportados como graves se ha encontrado una posible relación Enfermedad periodontal-COVID, encontrando que estos pacientes presentan diagnósticos periodontales de estadio II, IV sin tratamiento dental previo así como periodontitis necrosante(14): Patel Woolley reportaron una paciente femenina de 35 años, sin antecedentes médicos, sospechosa de covid que presentó gingivitis ulcerativa necrosante, el autor destaca que “esta alteración puede estar asociada a coinfecciones bacterianas por *Streptococos*, *Fusobacterium*,

Treponemas, Veillonella y P. Intermedia que han sido encontrados en cantidades anormalmente altas en pacientes COVID". (8)

En el artículo de Vivina Pitones junto con colaboradores, describen que la Enfermedad periodontal es factor para un cuadro severo. No olvidando que es una enfermedad crónica y COVID está relacionada con el sistema inmunológico y sistémico del paciente por lo que describen factores de importancia para ambas enfermedades como son:

2.1.3.1 Envejecimiento:

Es un proceso natural donde existe un cambio a nivel celular degenerativo, que en ocasiones conduce a algunas enfermedades autoinmunes, infecciosas o inflamatorias dentro de esas la Periodontitis aunque influyen malos hábitos de higiene bucal, enfermedades crónicas, medicamentos que se administre, consumo de tabaco, no asistencia al odontólogo lo que altera la flora microbiana del surco gingival y desarrollo de periodontitis: La OMS ha descrito que este grupo de población es objetivo para periodontitis pero también es el grupo de mayor riesgo para cuadros severos de COVID.

2.1.3.2 Género

Se ha encontrado que los hombre son más susceptibles a periodontitis y también a cuadros severos de COVID. Se ha pensado en el funcionamiento inmune pero no se ha comprobado nada.

2.1.3.3 Diabetes mellitus

Es una enfermedad crónica donde el descontrol de homeostasis de glucosa afecta a nivel sistémico, Se ha encontrado una relación amplia de estos dos padecimientos incluyendo procesos vasculares, celulares y de reparación. En pacientes diabéticos el receptor ECA2 es mayor que el paciente no diabetico debido a tratamiento con inhibidores de ECA y bloqueadores de receptores de angiotensina II. Así como una expresión elevada de TMPRSS2(proteasa transmembrana de serina 2). Lo que hace que sean una población más susceptible.

2.1.3.4 Hipertensión y enfermedad cardiovascular

Actualmente la enfermedad periodontal se considera un factor de riesgo en casos de hipertensión, la acumulación de varias especies bacterianas en la biopelícula subgingival induce respuesta inflamatoria crónica mediante la producción de citocinas, las cuales regulan y aumentan niveles de Proteína C reactiva(PCR) de alta densidad. El tratamiento para hipertensión con bloqueadores de receptores de angiotensina II aumenta la expresión de ECA2.

2.1.3.5 Obesidad

Es un factor de riesgo el cual existe tejido adiposo en exceso el cual secreta niveles bajos de citoquinas pro inflamatorias (IL-6,IL-8,TNF-a) y adipoquinas como la leptina y la adiponectina. Estas citoquinas pueden contribuir al desarrollo de Periodontitis. La obesidad y sus complicaciones aumentan el riesgo de un caso severo de COVID-19.

2.1.3.6 Embarazo

Es una condición con múltiples cambios en el cuerpo de la mujer de la cual se suprime el sistema inmunológico para el desarrollo de la gestación, muchos artículos han hablado de la vulnerabilidad a la enfermedad periodontal. “Se ha establecido que el aumento de los niveles de progesterona detona la respuesta gingival y provoca disbiosis. En este sentido ,ocurre el alto crecimiento de patógenos periodontales que causa manifestaciones clínicas en los tejidos de soporte y protección de los dientes” aún no se ha comprobado este vínculo pero se habla de que la enfermedad periodontal está relacionada con el parto prematuro.

La infección por SARS-2 en embarazadas podría explicarse por su inmunosupresión, podría complicar cuadros de preeclampsia, ruptura prematura de la membrana, bajo peso al nacer o incluso la muerte, pero aun no se ha confirmado ningún vínculo pero se habla de que podría complicarse el embarazo.

2.1.3.7 EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la “inflamación crónica generada por una exposición relevante a partículas nocivas o gases”, estos pacientes son población de alto riesgo y 4 veces mayor a desarrollar cuadros severos. Se piensa que es porque presentan altos niveles de ECA2.

2.1.3.8 ASMA

Es caracterizada por la inflamación crónica pulmonar y se ha asociado con la enfermedad periodontal. Al igual que es considerada un posible factor de riesgo para casos severos. La expresión reducida de ECA2 fue reportada en pacientes con asma. Esto puede ser por “un mal diagnóstico o falta de reconocimiento de asma en pacientes COVID”.

2.1.3.9 VIH

El virus de Inmunodeficiencia humana como su nombre lo indica es una disminución en el sistema inmunológico por lo cual hace que esta población sea un grupo de alto riesgo a COVID-19. La asociación con enfermedad periodontal aún es tema controversial por lo cual se necesita mayor cantidad de investigación.

2.1.3.10 Cáncer

Es una enfermedad neoplásica maligna, su causa es multifactorial la cual provoca cambios en el genoma de las células normales. Se considera a la enfermedad periodontal un factor de riesgo para desarrollar cáncer, pero aún no existe suficiente evidencia de los mecanismos entre estas.

Esta población es considerada de alto riesgo al presentar un cuadro severo de COVID-19.

2.1.3.11 Enfermedades hepáticas

Existen varias enfermedades en relación con lo hepático como es la cirrosis, carcinoma hepatocelular, esteatohepatitis no alcohólica , estas pueden ser un factor para presentar un cuadro severo. El virus une hepatocitos y colangiocitos utilizando el receptor de ECA2.

Cuando un paciente recibe un trasplante de hígado, este debe acudir con un profesional de salud bucal antes del procedimiento , esto porque está asociado con enfermedad periodontal y se quiere evitar sepsis por periodontogenos ,los cuales generan citocinas que están involucradas en la progresión de enfermedad hepática al igual que lipopolisacáridos de *Porphyromas gingivali* quien induce la inflamación hepática.

2.1.3.12 Artritis reumatoide

La artritis es una enfermedad crónica que afecta las articulaciones. Existe la relación entre esta enfermedad y la periodontitis ya que “se sabe que un miembro

del complejo rojo *Porphyromas gingivali* produce una enzima que causa citrulinación y las bacterias periodontales han sido aisladas del líquido sinovial”.

Pacientes con artritis reumatoide que padecen de enfermedad periodontal empeora su cuadro de COVID-19.

CAPÍTULO 3: SINTOMATOLOGÍA RELACIONADA A COVID-19/MEDICAMENTOS

Los síntomas más destacados en esta enfermedad viral se encuentran relacionados a la percepción del gusto, esto va a variar a la percepción del paciente ya que es un dato subjetivo. Conocemos que este síntoma es característico de algunas enfermedades como diabetes, neoplasias malignas, enfermedad cardiaca, candidiasis, Alzheimer ,asma , enfermedad hepática, renales, hepatitis C, hipotiroidismo, parkinson, depresión y también es provocada por algunos medicamentos que alteran la función del gusto.

Como se ha destacado en el capítulo anterior el conocer que la expresión de ECA2 esté presente en células neuroepiteliales y estas en lengua, nos explica la pérdida de la modulación de la percepción del gusto en múltiples artículos se describe que la duración puede variar en días, semanas o hasta meses. Hasta ahora no existe un esquema farmacológico aceptado para esta enfermedad viral, principalmente su resolución dependerá de los síntomas generales que presente el paciente.

En un estudios Europeos se analizó una muestra de 417 casos confirmados por COVID -19 se informó que el 88.8% presentan trastornos gustativos con presentación leve y moderada. Se a hablado que en la unión de papilas gustativas el virus puede ocupar los sitios de unión de los receptores de ácido siálico que es un componente de la mucina salival que protege las glucoproteínas que transmiten moléculas gustativas dentro de los poros gustativos durante el proceso de la digestión. lo que provoca que al ocupar el sitios de unión se altere la percepción del gusto.

Existen varias hipótesis de la causa de estas alteraciones gustativas de las cuales se destacan:

1) Daño directo de la expresión de ACE2 en células de las papilas gustativas y quimiorreceptores neurosensoriales del gusto periféricos. (8,27)

2) Daño directo de cualquiera de los nervios craneales responsables de la gustación (par craneal VII, IX o X). (8,27)

3) "las células de las papilas gustativas expresan vías de señalización de citocinas y que la inflamación puede afectar las funciones del gusto a través de estas vías. Las citocinas inflamatorias, como el interferón (IFN), pueden

desencadenar la apoptosis y, por lo tanto, pueden causar un cambio anormal en las papilas gustativas, lo que puede provocar pérdidas netas de células gustativas y / o sesgar la representación de diferentes tipos de células gustativas y, en última instancia, conducir al desarrollo de disfunción del gusto".(27)

4) Otro posible mecanismo puede involucrar al zinc, que se cree que juega un papel importante en la percepción del gusto. Es posible que la quelación del zinc a través de mecanismos inmunes y moléculas que se sabe que aumentan en concentración con procesos inflamatorios puede resultar en hipozincemia aguda o un cambio más localizado en la homeostasis celular del zinc de las células gustativas orales como resultado de la infección por el virus SARS-CoV-2. Esto puede resultar en alteraciones del gusto similares a las que se han observado en asociación con otros procesos que conducen a la insuficiencia de zinc. Algunos ensayos controlados aleatorios han demostrado el beneficio de la suplementación con zinc en pacientes con alteraciones del gusto. Además, se ha demostrado que el zinc inhibe la actividad de la ARN polimerasa del coronavirus in vitro y se cree que desempeña un papel en las respuestas inmunitarias antivirales.(27)

Durante la recabación de información se han encontrado diferentes alteraciones del gusto como: ageusia, hipogeusia, disgeusia en diferentes etapas de contagio, temprana (pre-sintomáticos), sintomáticos y asintomáticos.

3.1 Ageusia

Es la ausencia total del sentido gustativo, en varios artículos se ha descrito este síntoma pero en ninguno se tiene la certeza y tampoco existe algún estudio que nos proporcione los datos de cuántos pacientes pierden en su totalidad el sentido del gusto. La mayoría de artículos generaliza a una alteración de percepción del gusto.

3.2 Hipogeusia

Es la disminución de sensibilidad gustativa, en esta alteración no se encontró ningún artículo donde se cuantificara cuántos pacientes padecen de ella.

3.3 Disgeusia

Es una alteración de la percepción gustativa, se ha cuantificado en el artículo de evaluación de lechien Jerome et al. el trastorno gustativo en el cual se encontró el deterioro de sabor salado, dulce, amargo y agrio, donde se tomó una muestra de 417 pacientes en total y el 342 (88.8%) informaron trastorno gustativo.(8)

El mecanismo explicado durante la infección de COVID-19 es por la gran expresión de ECA2 en lengua, como ya se ha mencionado en los capítulos anteriores la lengua tiene la mayor expresión a nivel bucal. En ratones se ha comprobado que la angiotensina II se produce en las papilas gustativas, la ACE2 también degrada Ang II, la posible acumulación de Ang II en las papilas durante la infección COVID se podría explicar el mecanismo detrás de la disgeusia que se investigado por medio del animales y destacando el complejo sistema renina – angiotensina.(20)

Thais et al. reporta un paciente el cual su primer síntoma de COVID-19 es disgeusia, en su historia clínica se reporta es un masculino de 81 años quien padece de hipertensión y EPOC(enfermedad pulmonar crónica) controlada . El cual había estado en contacto con alguien positivo a COVID-19: 5 días después de estar en contacto, empieza con disgeusia, 10 días después del contacto presenta escalofríos y fiebre de 37.7, 4 días después empieza con tos seca y disnea leve. Al tomar signos presentaba 36°C ,TA 108/67 mmHg, FC 83,FR 25 y saturación de 97.Se comprobó diagnóstico de COVID-19 basado en amplificación en tiempo real de la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (rRT-PCR) por muestra faríngea. Al momento de hospitalización " Estaba consciente y no tenía disnea.El examen bioquímico mostró que los leucocitos y la relación de neutrófilos/ linfocitos estaban en rango normal; nivel de proteína C reactiva fue de 23.4 mg/L, nivel de glucosa de 97 mg/L"(21) y al realizar una tomografía computarizada (TC) se reveló múltiples lesiones en "vidrio esmerilado" en ambos pulmones.

Se reporta paciente femenina de 71 años de edad que padece de hipertensión,diabetes, obesidad e insuficiencia renal. es ingresada a urgencias por SRAS, la cual 4 días antes de ingresar había desarrollado tos, disgeusia, fiebre y disnea leve.(21)

CAPÍTULO 4: SIGNOS RELACIONADOS A COVID/ MEDICAMENTO

Durante múltiples investigaciones se ha descrito que a nivel bucal se suelen expresar varios signos de enfermedades sistémicas, un ejemplo es en pacientes con VIH los cuales presentan sarcoma de kaposi, en el caso particular de Covid-19 se ha observado alteraciones bucales pero se tiene duda si se deben directamente a COVID o son manifestaciones secundarias a afecciones bucales del deterioro resultantes de la condición sistémica del paciente.

Se han descrito lesiones en lengua, alteraciones en la mucosa oral como lesiones eritematosas, úlceras, ampollas, petequias, así como infecciones en las glándulas salivales, parotiditis principalmente.

Se piensa que factores como estrés, reacciones a medicamentos y condiciones sistémicas del paciente dan estos signos, también existe la hipótesis que el uso de fármacos utilizados para tratar COVID-19 podría dar un efecto “exantema viral, exantemas, gingivitis ulcero necrosante, boca seca, papilas linguales prominentes, labios agrietados , úlceras faciales por presión , gingivitis descamativa”(8)

A continuación se describirán las alteraciones que se han reportado tomando en cuenta la zona donde se presenta la lesión, el historial y los factores ya mencionados.

4.1 Lengua

Se han encontrado varias lesiones en lengua, principalmente se habla de la “lengua covid” esta expresión ha tenido un gran impacto. En el congreso de estomatología del siglo XXI IMSS del 2021, se ha mencionado que difieren a este diagnóstico y mencionan que no se debe de olvidar las variantes de lo normal como es la lengua fisurada o escrotal, geográfica, lengua indentada y saburral.

Juliana reporta paciente masculino de 67 años que presenta diagnóstico severo de COVID-19, el cual refiere enfermedad coronaria, hipertensión arterial ,poliquistosis renal autosómica dominante por lo que ya tenía traslante y toma inmunosupresores y utiliza profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso pulmonar con enoxaparina sódica, en su TC se observó el patrón de “Vidrio

esmerilado” en ambos pulmones por lo cual se quedó en unidad de cuidados intensivos donde se trató con Sulfato de hidroxycloquinina, Ceftriaxona sódica y Azitromicina, fue sometido a intubación orotraqueal, empeoro, lo cual se sometió a traqueotomía y hemodiálisis por su problema renal. En el vigésimo cuarto día se mandó a llamar un dentista por una placa blanca persistente en el dorso de la lengua, que ya habían tratado con fluconazol intravenoso y nistatina oral. El dentista además observó múltiples úlceras amarillentas puntiformes en el dorso de la lengua que se asemejan a la etapa tardía de lesiones orales herpéticas recurrentes, un nódulo en labio inferior de 1 cm de diámetro “fibroma”. Al realizar un cultivo de raspado de lengua fue compatible con *Saccharomyces cerevisiae*. Cuando se le realizó otro examen “se observó que el paciente presentaba lengua geográfica asintomática” y lengua fisurada, el dentista le dio instrucciones de limpieza y después de 44 días internado se le dio de alta, 10 días posteriores envió imagen de su lengua geográfica la cual estaba en un mejor estado. (figura 9)(22)



(figura 9)

Otras lesiones de las cuales se conocen son las úlceras en el dorso de la lengua tiene un patrón irregular, se describe en el artículo de Rodolfo et. en una paciente femenina de 45 años de edad positiva al test rápido sin sintomatología y medicación previa que presentaba esta úlcera.

Se describe paciente femenina de 83 años de edad con padecimiento de obesidad, Parkinson, hipertensión, pancreatitis y EPOC, confirmada positiva a COVID, con TC donde ambos pulmones muestran áreas hiperdensas. En exploración intraoral se observó úlceras de 1.5 x 1.5 cm en borde lateral derecho de la lengua y en paladar duro anterior se observan petequias y un área necrótica poco difusa, estas eran dolorosas por lo que el tx fue con PBMT y después de 5 días el dolor fue controlado. (figura 10)(21)



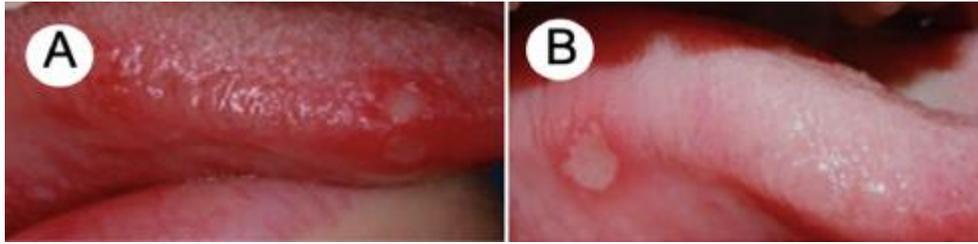
(figura 10)

Carmen reporta paciente femenina de 65 años con Obesidad e hipertensión controlada, confirmada positivo a COVID, la cual presenta fiebre alta, diarrea, dolor de lengua, la cual sufre un desmayo y es llevada al hospital donde le realizan una biopsia de lengua, donde se encuentran hallazgos morfológicos específicos con algunos criterios subjetivos de exantema viral o dermatitis, urticariforme con discreta extravasación sanguínea. También presenta ampollas en la mucosa interna del labio, y gingivitis descamativa. (figura 11)



(figura 11)

Paciente femenino de 32 años de edad, sana, en su historial no se encontró un dato, ella acudió al hospital por fiebre, tos y dolor de cabeza. Salió positiva a COVID, se manda a casa durante 14 días con tx de dipirona para la fiebre. Ocho días después de los síntomas empeora su cuadro con anosmia, y el décimo día observó múltiples úlceras en lengua. Por medio de teleconsulta con un especialista oral menciona que no tiene antecedentes de úlceras orales recurrentes, alergias o enfermedad inflamatoria. La paciente aporta fotografías en las cuales se observa lesiones superficiales y circulares con un centro blanquecino y rodeadas de un halo eritematoso, que varía de 3 a 4 mm. Posterior a 14 días se recupera y 8 días después las úlceras ya no se apreciaban. (figura 12)(21)



(figura 12)

Thais reporta un paciente masculino de 29 años el cual presenta fiebre 38°C , tos, cefalea, disnea de esfuerzo y malestar general de 3 días de duración, Siendo positivo a COVID, Se le da tratamiento de bromuro de ipratropio e hidrocortisona y se manda a casa, seis días posterior de empezar con síntomas desarrolla anosmia y ageusia. dos días después observa una úlcera dolorosa en la porción ventral de la lengua, esta fue revisada por teleconsulta donde la describen como “poco profunda, 1 cm de diámetro, con una pseudomembrana blanquecina rodeada por un halo eritematoso.(Figura 13)



(Figura 13)

4.2 Xerostomía

Como ya se mencionó anteriormente la producción de saliva en cantidad y calidad disminuye por varios factores y varios pacientes presentan este signo, pero se ha encontrado en la literatura que puede ser causada por la ingesta de algunos fármacos que se emplean a nivel hospitalario para el tratamiento médico de COVID-19 como es el interferón que provoca Xerostomía , la cual puede llevar a una sobreinfección por microorganismos oportunistas. Así como también los antirretrovirales (Lopinavir y Ritonavir) que pueden causar efectos secundarios que perjudican la cavidad oral y tracto gastrointestinal (estomatitis, úlceras bucales).(8)

4.3 Úlceras bucales

Se reporta úlceras orales dolorosas y máculas eritematosas múltiples en paladar duro, lengua y labios como parte del cuadro infeccioso que incluyó también lesiones cutáneas vesiculosas pequeñas similares a petequias de etiología desconocida.(15)

Se describió una paciente de 56 años de edad quien no padecía de enfermedades sistémicas, presenta lesiones ulcerosas de color naranja y amarillentas puntiformes con halo eritematoro y distribución simétrica en paladar duro.

Se reporta paciente masculino de 81 años de edad, el cual se confirma ser positivo a COVID-19. Informa que estuvo en contacto con alguien positivo ya hace 15 días. Al explorar cavidad bucal se encontró múltiples úlceras superficiales en labio superior e inferior de diferentes tamaños y márgenes irregulares (aftas) cubiertos de membranas mucopurulentas, dolorosas a la palpación y se describe que se desarrollaron en momento de ingreso hospitalario. Se le realiza un PCR de una muestra de saliva donde se detecta virus de herpes simple (HSV-1) y se trata el paciente con aciclovir intravenoso 250 mg/m², 3 veces al día durante 10 días, con el cual no existe mejoría, un dentista capacitado administra terapia de fotobiomodulación en el siguiente capítulo se describe, el paciente describió mejoría a los 2 días y las lesiones se resolvieron por completo a los 11 días de PBMT. Después de 30 días (16 en cuidados intensivos y 14 en cuidados críticos) fue dado de alta.(figura 14)(21)



(figura 14)

Carmen Martín reporta un paciente masculino sano de 56 años sin antecedentes médicos el cual es paciente sospechoso a COVID (porque no era grave y su médico lo mandó a casa) que presentaba astenia y fiebre durante 2 días

refiriendo hiposmia, disgeusia y agrandamiento de los ganglios del cuello, presencia de dolor en paladar y dolor de garganta, parecieran lesiones herpéticas recurrentes.

Paciente femenino de 71 años, positivo a prueba rRT-PCR ,al ingreso hospitalario de identifican pequeñas ulceraciones hemorrágicas en labios superior e inferior , asi como áreas focales de necrosis superficial en lengua dorsal anterior, al realizar PCR en saliva se detecta presencia de herpes simple, se administra vía IV aciclovir 250 mg/m²,3 veces al día durante 7 días, debido al dolor por úlceras recibió tx diario con PBMT y se observó regresión 10 días después aunque las ulceraciones de labio no respondieron a 15 días de tx con PBMT. Debido a que el sistema respiratorio estaba comprometido se le colocó un soporte ventilatorio mecánico y se reporta con un estado crítico en una unidad de cuidados intensivos. (figura 15)(21)



(figura 15)

Paciente masculino de 58 años diabetico e hipertenso , sospechoso a covid(su esposa estaba diagnosticada con COVID y compartían areas en comun) presentaba dolor en paladar pero él supuso que se trataba de una infección de un diente al mandar foto de la zona se aprecian pequeñas úlceras en paladar unilateral múltiples, Dolorosas que se resolvieron en 1 semana usando tópicos, enjuague bucal y antisépticos.(23) (figura 16)



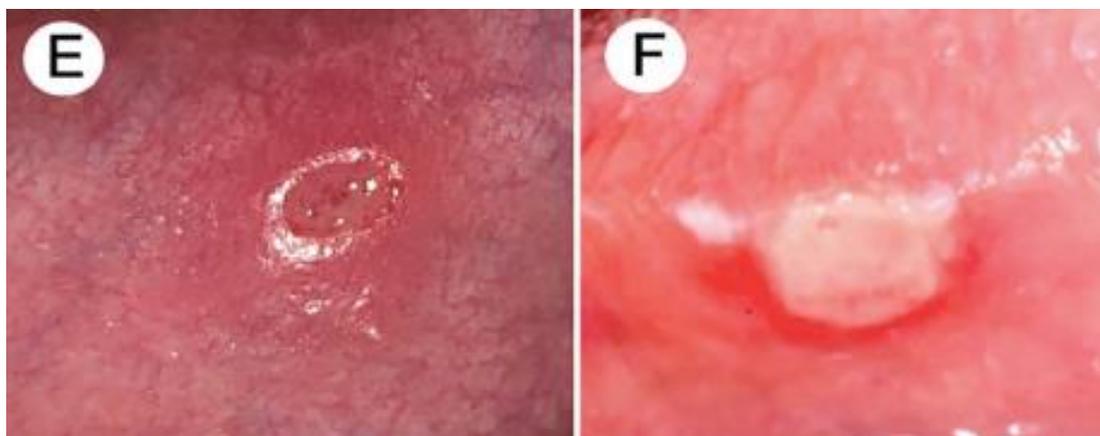
(figura 16)

Paciente masculino de 72 años de edad, diabetico e hipertenso, positivo a COVID, en la exploración oral se encuentran alteraciones hemorrágicas en labio superior e inferior así como en mucosa del labio inferior derecho; dolorosas. Se le realizó prueba a VHS-1 por medio de saliva y dio positivo por lo que fue tratado con aciclovir IV y PBMT lo que fue necesario 7 días para la regresión de las lesiones.” el paciente permanece en estado crítico tras 30 días de internación”.(21)(figura 17)



(figura 17)

Paciente masculino de 28 años el cual acude a urgencias por tos, fiebre de 38.5°C , cefalea, mialgia y escalofríos. salió positivo a COVID-19. se manda a casa y dos días después empieza con anosmia y ageusia. Al día ocho observó úlceras aftosas en la mucosa del labio superior e inferior, dos días posteriores observó otra úlcera en el borde lateral derecho de la lengua. El paciente inicia con enjuagues de Clorhexidina 0.12% y se recuperó al 4 días, 9 días después del inicio sus lesiones orales estaban curadas.(21) (figura 18)



(figura 18)

Se encontró que los antirretrovirales pueden causar Úlceras bucales como es Lopinavir y Ritonavir al igual que estomatitis.(8)

4.4 Candidiasis

La principal especie causante de esta infección es *Candida albicans* aunque pertenece a nuestra flora endógena se desarrolla cuando las defensas locales del huésped se debilitan, esto puede llegar a provocar alteraciones del gusto, glosodinia y disfagia sino se atiende o el tratamiento no es el ideal la infección puede propagarse al esofago, sistémicamente a través del torrente sanguíneo o al tracto gastrointestinal que provocaría una candidemia. (15)

Una investigación realizada a más de “1000 pacientes infectados por SARS-CoV-2 reveló que el 5 % de ellos presentó candidiasis orofaríngea, en promedio 8 días posteriores al diagnóstico de COVID-19, siendo *Candida albicans* la responsable de un 71% de los casos y los pacientes mayores de 49 años un 80% de los afectados”.(25)

Si bien son necesarios más estudios para establecer la importancia de la higiene oral en el pronóstico del paciente COVID-19, se recomienda mantener o incluso mejorar la higiene oral durante la infección por SARS-CoV-2 para reducir la carga bacteriana y el riesgo potencial de una sobreinfección.(15)

4.5 Lesiones Ampollares

Lesiones ampollares en labio se hallaron en una mujer de 65 años de edad que dentro de su historial médico manifestaba hipertensión arterial y obesidad; gingivitis descamativa, úlceras y ampollas compatibles con estomatitis herpética recurrente en la mucosa palatina, así como sensación de quemazón y dolor de la orofaringe.(23) (figura 19)



(figura 19)

4.6 Petequias

Se ha descrito Petequias a nivel oral lo que varios investigadores han reportado este signo principalmente en paladar y el patrón causal está asociado a el virus herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae*. (14)

En otro estudio se reporta la presencia de petequias milimétricas sin eritema en paladar duro y blando en 6 pacientes de una muestra de 21 personas donde todos los pacientes fueron positivos para COVID-19.(14)

Ciccarese et al reporta un caso de petequias palatales y gingivales en paciente confirmado de COVID los autores atribuyen estas manifestaciones a trombocitopenia severa presentada por la paciente en combinación con la ingesta de Cefixima (antibiótico de la familia de cefalosporinas) que pudo haber empeorado el cuadro clínico por la trombocitopenia inducida por el fármaco.(8)

4.7 Parotiditis

Como ya se mencionó en capítulos pasados las glándulas tienen un papel fundamental en esta enfermedad vírica y puede verse afectada en estadios tempranos. , la parotiditis es una infección en la glándula parotídea, se han presentado casos de pacientes COVID, en el artículo de Fisher reportan “una mujer diagnosticada con COVID que presenta parotiditis infecciosa aguda no complicada al poco tiempo de resolución de los sistemas respiratorios; en los estudios de laboratorio se evidenció leucopenia, por lo cual consideran que la parotiditis fue inducida por el virus”.(8)

Lechien et al. informa tres personas femeninas con síntomas de anorexia, fatiga y rinorrea, positivos a COVID y parotiditis . En resonancia magnética indicó linfadenitis intraparotídea como factor causal.

Cappaccio et al. describe el caso de paciente con COVID-19 cuya primera manifestación fue una parotiditis aguda no supurativa.

4.8 Edema retromolar

El edema retromolar se ha asociado a ser una manifestación de la infección por SARS o con coinfecciones o comorbilidades del paciente, administración de

medicamentos, estancia hospitalaria o ventilación mecánica , aunque los reportes son pocos la recopilación de información puede dar pauta para investigaciones futuras.(8)

CAPÍTULO 5: TRATAMIENTOS

Aún no se ha establecido un tratamiento para esta enfermedad. Hasta el momento lo que se ha hecho es tratar los síntomas y signos para disminuir el malestar del paciente, se mencionara lo que se reporta en la literatura.

5.1 Aciclovir

Es un antiviral derivado de la guanósina que se usa en el tratamiento de las infecciones producidas por virus citomegalovirus, herpes, Varicela zoster y actualmente SARS-Cov-2. Este fármaco se administra vía intravenosa a nivel hospitalario 250 mg/ 3 veces al día. (32)

5.2 Zinc

Comúnmente un resfriado es causado por otros coronavirus, rinovirus o adenovirus por lo que se recomiendan pastillas o jarabes de zinc en una dosis de 75 mg por día, vía oral, lo que provoca la disminución de la duración de los síntomas del resfriado común en niños y adultos sanos, que empiezan con sospecha de COVID-19 y presentan disgeusia en inicios. (33)

5.3 Enjuagues

Se recomienda el uso de enjuagues bucales para mejorar las condiciones bucales pero este no debe tener alcohol y si tener clorhexidina al .12%. (2)

5.4 Terapia de fotobiomodulación

Es un tratamiento que describe Thais Bianca el cual aplica en pacientes con diagnóstico de COVID-19, cuando presentan Úlceras orales, este consiste en una terapia con luz que usa láseres con el objetivo de reparar tejidos, disminuir la inflamación y el dolor. “ Cuando la luz es absorbida por el organismo, la energía que tiene la luz se convierte en energía celular, dando inicio a un conjunto de eventos metabólicos, que inducen analgesia, regeneración o efecto antiinflamatorio”. Se empezó a ocupar en lesiones deportivas, dolor neuropático, artritis, dolor de cuello o espalda, actualmente se ocupa en pacientes con diagnóstico de cáncer para disminuir y aliviar la mucositis oral . Este dispositivo se coloca durante 10 segundos por sitio, operando a una longitud de onda de 660 nm, potencia promedio de 40 mW, área de haz de 0.04 cm², 1 W / cm² irradiancia, 0,4 J de energía y 10 J / cm² de fluencia. (21)

5.5 Vantal

Es un fármaco que contiene Bencidamina la cual ayuda como anestésico, analgésico, antiséptico y antiinflamatorio. Existen 2 presentaciones; Enjuague bucal o spray. La primera es recomendada tres cucharaditas, 15 mL puro o se puede disolver en agua. Se debe permitir que el líquido circule por toda la cavidad bucal durante 30 segundos y escupir, esto se debe repetir 3 o 4 veces al día hasta que desaparezcan las molestias. Si existe una lesión en la garganta se recomienda 30 segundos haciendo gárgaras y escupir, repetir 3 o 4 veces al día. El spray se recomienda Aplicar 4 nebulizaciones en el sitio de la molestia, 4 veces al día. Por sus propiedades está indicado para mejorar las molestias en boca. (34)

5.6 Vitamina C, D

La vitamina C o también conocida como ácido ascórbico es un nutriente esencial el cual por medio de investigaciones se ha concluido que mejora los síntomas de resfriado e influenza, tiene un rol antioxidante y se encuentra en alimentos como arándanos, espinacas y muchos alimentos, también se puede obtener por medio de fármacos, diferentes estudios mencionan que el consumo de 1 gramo de vitamina C en pacientes en la Unidad de cuidados intensivos mejoró su estado. El consumir esta vitamina disminuye el contagio, aunque para afirmar esto se necesitan más estudios.(35)

La importancia de la vitamina D en esta enfermedad es fundamental para la salud, posee propiedades antivirales, antiinflamatorias y de protección. Se ha investigado que podría desempeñar un papel en mejorar la respuesta inmune. La deficiencia de esta vitamina ha aumentado por la poca o nula exposición a la luz solar por estar en aislamiento, confinamiento para evitar el contagio o complicación. Así que consumir por medio de alimentos o farmacológica es de importancia. (36)

5.7 Vacunas a COVID-19

Es una sustancia la cual tiene el virus atenuado o muerto, se introduce al cuerpo humano con el objetivo de formar anticuerpos y conseguir inmunización. En México existen varias farmacéuticas que nos proporcionan la vacuna, cada una lleva un estudio avanzado. (31)

Vacuna (farmacéutica)	Plataforma de diseño	Dosis de esquema	Fase de ensayo clínico	Estatus regulatorio en México	Fecha de autorización	Estudio clínico en México
BNT162b2 (Pfizer, Inc./BioNTech)	ARNm	2	III	Autorizada para uso de emergencia	11/12/2020	NO
AZD1222 (AstraZeneca/Universidad de Oxford)	Adenovirus	2	III	Autorizada para uso de emergencia	04/01/2021	NO
Sputnik V (Instituto Gamaleya)	Vector viral no replicante	2	III	Autorizada para uso de emergencia	02/02/2021	Solicitud en proceso de revisión
Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc)	Vector viral no replicante	1	III	Autorizada para uso de emergencia	09/02/2021	Protocolo de estudio fase III autorizado
CoronaVac (Sinovac Research and Development Co)	Virus inactivado	2	III	Autorizada para uso de emergencia	09/02/2021	NO
Ad26.COV2.5 (Janssen/Johnson & Johnson)	Adenovirus	1	III	—	—	Protocolo de estudio fase III autorizado
CVnCoV (CureVac AG)	ARNm	2	III	—	—	Protocolo de estudio fase III autorizado

(figura 20)

La vacuna nos dará inmunidad a la enfermedad, así poder detener, controlar los contagios a nivel mundial.

Discusión:

A partir de los datos recabados de los 32 artículos revisados podemos analizar que la expresión de ECA-2 está presente en los tejidos bucales pero no es el único elemento importante para la invasión viral, ya que estos tejidos presentan expresión de TMPRSS-4, -11D estos elementos de unión podrían aumentar la invasión y con ello tener una respuesta de los tejidos y células de primera línea de defensa, con ello las diferentes alteraciones aunque hasta el momento no se confirma ninguna, esto pasa por la falta de evidencia científica. Lo que se encontró fue que en pacientes con alguna enfermedad sistémica y adicional a ello alguna alteración bucal, presentaban cuadros clínicos que reportaban como reservados o en terapia intensiva.

Conclusiones

Para concluir es importante afirmar que la invasión del SARS-Cov-2 es por medio de ECA-2 y ciertas proteínas endoteliales que ayudan al asiento y la extensión viral para la invasión. En cavidad bucal se expresan ECA-2 y TMRPSS-4,-11D en mucosas especializadas y no especializadas. Lo que nos lleva a decir que los tejidos bucales son susceptibles a este virus así como las glándulas salivales mayores y menores. Estas pueden ser un reservorio viral ya que se encontró el virus

en saliva de pacientes asintomáticos y sintomáticos, en etapas tempranas de contagio.

Además se puede concluir que pacientes con un problema sistémico y/o una condición bucal como es lengua geográfica, fisurada o presencia de enfermedad periodontal suelen presentar cuadros severos de COVID-19.

Existe una hipótesis la cual menciona que la Ageusia podría ser una de las expresiones bucales directas del contagio viral por lo que no se puede revocar pero tampoco confirmar, pues no hay evidencia científica donde se asegure esta información; investigaciones futuras podrán resolver si esto es correcto o incorrecto.

Bibliografía

1. Carlos Castañeda Gullot, Gerardo Ramos Serpa. Principales pandemias en la historia de la humanidad. Revista Cubana de Pediatría [Internet] 2020[consultado 17 de Febrero 2021] ;92(Supl. especial):e1183. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1183/549>
2. Maryam BF. Lo que los dentistas deben saber sobre COVID-19.Oral Oncology [Internet] 2020 [18 de febrero del 2020]; 105: 104741. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380453/>
3. Luis Thompson. Inicio de una nueva epidemia, SARS. Rev Med Hered [Internet] 2003[18 de febrero 2021]; 14 (2): Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2e1.pdf>
4. centros para el control y la prevención de enfermedades. Información básica sobre el SRAS. [Internet] 2014[18 de febrero del 2020];24/7: Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>
5. Christian AC. COVID-19 y su repercusión en la Odontología. Rev Cubana Estomatol [Internet] 2020 [consultado 19 de febrero 2021];57 (1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072020000100020&script=sci_arttext&tlng=en .
6. Fernández GC, Oñate M, Fernandez RP et al.SARS-CoV-2:cómo es,cómo actua y cómo se expresa en la imagen. seram [Internet] 2020 [consultado 19 feb 2021]; RX (1245): 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7671642/>
7. Gloria VR. El sistema y la respuesta inmune. En: Gloria Berta Vega Robledo, Editora. Inmunología básica y su correlación clínica. México,D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2014. 1-7.
8. Erika PS, A,Bermúdez BM, Peña CP et al. Manifestaciones orales y maxilofaciales asociadas a la COVID-19.Revisión de la literatura. Research articles [Internet] 2020 [Consultado 25 enero 2021];supl COVID-19 (10): 60-80. Disponible en:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/89447/77>
[516](#)

9. Luis MM, Edgar FS. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet] 2020 [consultado 25 de febrero 2021]; 63(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un204e.pdf> +
10. David C Hess, Wael Eldahshan, Elisabeth Rutkowski. COVID-19-Related Stroke. Translational stroke research [Internet] 2020 [consultado 27 de feb 2021]; 11:322-325. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
11. F. Cano, M. Gajardo, M. Freundlich. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. Rev chil pediatr [Internet] 2020 [consultado 26 feb 2021]; 91 (3). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000300330
12. David C Hess, Wael Eldahshan, Elisabeth Rutkowski. COVID-19-Related Stroke. Translational stroke research [Internet] 2020 [consultado 27 de feb 2021]; 11:322-325. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
13. Aakriti G, Mahesh VM. Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19. *Nature Medicine* [internet] 2020 [consultado 23 de marzo 2021]; 26, (1017–1032) Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
14. Rodolfo GF, Gabriela ZR et al. Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión del tema. *Odontol Sanmaquina* [internet] 2020 [consultado 25 Enero 2021]; 23(4):419-423 Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/19104>
15. María Eugenia, Nemeth-Kohanszky, Carolina Paz Matus-Abásolo, Rolando Rafael Carrasco-Soto. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-

19. Int J odontostomat [Internet] 2020 [consultado 27 de febrero del 2021]; 14(4); 555-560. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400555>
16. Xu R, Cui B, Duan X *et al.* Saliva: valor diagnóstico potencial y transmisión de 2019-nCoV. *Int J Oral Sci* 12[Internet] 2020[consultado 28 de febrero 2021]; 12(11). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0080-z>
17. J Xu, Y Li, F Gan. Glándulas salivales: posibles reservorios de infección asintomática por COVID-19. *J Dent Res* [Internet] 2020[consultado febrero 2021]; 99 (8): 989. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271653/>
18. Ni Huang¹ Paola Perez, Takafumi Kato *et al.* Atlas integrado de células únicas revelan un eje de infección y transmisión oral de SARS-Cov-2. medRxiv[Internet] 2020 [consultado marzo 2021]; this version posted October 27, 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/10/27/2020.10.26.20219089.full.pdf>
19. Marco CO, Iris ES. COVID-19 y manifestaciones orales. *Int J Odontostomat.* [Internet] 2020 [consultado 19 febrero 2021]; 14(4):538-539 Disponible en: http://www.ijodontostomatology.com/en/abstract/?art_id=2470
20. B.A.L.A. Mariz *et al.* **Nuevos conocimientos sobre la patogenia de la disgeusia relacionada con COVID-19.** *Journal of Dental Research* [Internet] 2020[consultado marzo del 2021]; 99(10) 1206. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034520936638>
21. Thaís BB, Luiz AG, Thayanara SM *et al.* Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>

22. Juliana AS, Ana Gabriela CN, Rainier CS et al. Lesiones de la mucosa oral en un paciente con COVID-19: ¿nuevos signos o manifestaciones secundarias?. *Int J Infect Dis*[Internet] 2020 [consultado 4 marzo del 2021]; 97: 326-328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>
23. Carmen CP , Juan AS, Antonio FL et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis* [Internet] 2020 [consultado mayo del 2021]; 27 Suppl 3:710-712. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369674/>
24. Viviana PR, Chávez EG, Angélica HC et al. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. Elsevier Ltd. [Internet] 2020 [consultado 9 marzo del 2021]; 144:109969. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>
- 25 Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses* [Internet] 2020[consultado 8 marzo del 2021]; 63(8):771-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609906/>
26. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. Letter to the editor. *Oral Dis*. [Internet] 2020[consultado 9 marzo del 2021]; 1–2. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13462>
- 27 Fisher J, Monette DL, Patel KR, Kelley BP, et al. COVID-19 associated parotitis: A case report. *Am J Emerg Med*. s [Internet] 2020[consultado 8 marzo del 2021]; 1–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.05927>
- 28 Lechien JR, Chetrit A, Chekkoury Y, et al. Parotitis-like symptoms associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. s [Internet] 2020[consultado 10 marzo del 2021]; 26(9): 2270–2271. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2609.20205928>

- 29 Capaccio P, Pignataro L, Corbellino M, et al. Acute Parotitis: A Possible Precocious Clinical Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? *Otolaryngol - Head Neck Surg*[Internet] 2020[consultado 15 marzo del 2021]; 163(1): 182–183. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0194599820926992>
30. Sandra Martínez Pizarro. Fotobiomodulación para la mucositis oral en pacientes oncológicos. *Odontol Sanmarquina* [Internet] 2020 [consultado abril del 2021]; 23(3): 359-360. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/17688/15171>
31. Estatus regulatorio de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 en México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/vacunacion-covid/>
32. Facultad de Medicina UNAM [Internet] Disponible es: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/qj_2k8/prods/PRODS/Aciclovir.htm
33. Francina LN, Nita CW, Herve S. Disgeusia en COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. Elsevier Inc [Internet] 2020 [citado 15 de febrero 2021]; 130(3). P344-346. Disponible en: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(20\)31075-0/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(20)31075-0/fulltext)
34. Laboratorios Grossman. Vantal [internet]. Baush Health Companies [citado 12 de abril 2021]. Disponible en: <https://vantal.com.mx/>
35. Jaime AY. Rol de la vitamina C en el sistema inmune en tiempos de pandemia [internet] Teoma Global; Asuntos Científicos y Regulatorios; 28 de mayo 2020 [consultado 13 de abril 2021] Disponible en: <https://vivaenetworking.com/consejos/teoma-rol-de-la-vitamina-c-en-el-sistema-inmune-en-tiempos-de-pandemia/>
- 36 Mariana S, María OB. Importancia de la Vitamina D en la época del COVID; Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral; Actualizaciones en Osteología [internet]. Argentina: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral; 2020 [consultado 13 de abril del

2021] 16; 2;(1-15). Disponible en:
<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/122666?show=full>

Figuras

1. Aakriti G ,Mahesh VM.Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19.*Nature Medicine*[internet] 2020[consultado 23 de marzo 2021]; 26, (1017–1032) Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
2. Fernández GC, Oñate M, Fernandez RP et al.SARS-CoV-2:cómo es,cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *seram* [Internet] 2020 [consultado 19 feb 2021]; RX (1245): 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7671642/>
3. Fernández GC, Oñate M, Fernandez RP et al.SARS-CoV-2:cómo es,cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *seram* [Internet] 2020 [consultado 19 feb 2021]; RX (1245): 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7671642/>
4. Aakriti G ,Mahesh VM.Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19.*Nature Medicine* [internet] 2020[consultado 23 de marzo 2021]; 26, (1017–1032) Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
5. Luis MM,Edgar FS. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II.*Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* [Internet] 2020 [consultado 25 de febrero 2021]; 63(4).Disponible en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un204e.pdf>
6. Ruoshi Xu, Bomiao Cui, Xiaobo Duan et al. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV[Internet]. 2020[consultado 28 de febrero 2021];12(11).Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0080-z>
7. Ni Huang1 Paola Perez , Takafumi Kato et al.Atlas integrado de células únicas revelan un eje de infección y transmisión oral de SARS-Cov-2. medRxiv[Internet]

- 2020 [consultado marzo 2021]; this version posted October 27, 2020. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/10/27/2020.10.26.20219089.full.pdf>
8. Ni Huang¹ Paola Perez , Takafumi Kato et al. Atlas integrado de células únicas revelan un eje de infección y transmisión oral de SARS-Cov-2. medRxiv[Internet] 2020 [consultado marzo 2021]; this version posted October 27, 2020. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/10/27/2020.10.26.20219089.full.pdf>
9. Juliana AS, Ana Gabriela CN, Rainier CS et al. Lesiones de la mucosa oral en un paciente con COVID-19: ¿nuevos signos o manifestaciones secundarias?. Int J Infect Dis[Internet] 2020 [consultado 4 marzo del 2021]; 97: 326-328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>
10. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
11. Carmen CP , Juan AS, Antonio FL et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis [Internet] 2020 [consultado mayo del 2021]; 27 Suppl 3:710-712. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369674/>
12. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
13. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del

- 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
14. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
15. Entubado Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
16. Carmen CP , Juan AS, Antonio FL et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis [Internet] 2020 [consultado mayo del 2021]; 27 Suppl 3:710-712. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369674/>
17. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
18. Thaís BB , Luiz AG, Thayanara SM et al. Lesiones orales en pacientes con infección por SARS-CoV-2: ¿podría ser la cavidad bucal un órgano diana?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet] 2021[consultado marzo del 2021]; 131 (2): e45 – e51. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
19. Carmen CP , Juan AS, Antonio FL et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis [Internet] 2020 [consultado mayo del 2021]; 27 Suppl 3:710-712. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369674/>

20. Estatus regulatorio de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 en México.
Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/vacunacion-covid/>)