



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES CON COVID-19: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

Autora: Gareca Vargas, Rosa

Director de la carrera: Dr. Grandinetti, José Alberto

Tutor: Dra. Medina, Fabiana María

TRABAJO FINAL PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ODONTOLOGO.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, AGOSTO 2021

ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	8
Métodos.....	8
Resultados de la revisión bibliográfica.....	8
Conclusión.....	36
Bibliografía.....	37

RESUMEN

Introducción: La actual pandemia que afecta a la población mundial causada por el COVID-19. El virus que causa COVID-19 fue designado por The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 infecta las células huésped al unirse a la enzima convertidora de angiotensina en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*ACE2*). Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 se une con una alta afinidad al receptor *ACE2*, lo que se correlaciona con su eficiente propagación entre los humanos.

La expresión de la *ACE2* como la *TMPRSS2* en los tejidos de la cavidad oral, se han encontrado una alta expresión en las células escamosas epiteliales descamadas en el dorso de la lengua, también se ha mencionado su expresión en las papilas gustativas, algunas zonas del epitelio gingival, mucosa oral y glándulas salivales.

Objetivo: La presente revisión tiene como objetivo buscar información sobre las manifestaciones orales en los pacientes con COVID-19, por medio de la descripción y análisis de reportes de casos y diferentes estudios publicados.

Método: Se realizó revisión de la literatura sobre el tema de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, de las bases de datos Google Académico, PubMed, Lilacs, IntraMed, Science Direct, de artículos publicados desde enero del 2020 hasta el 15 de junio del 2021. En la búsqueda de la base de datos se revisaron 85 artículos publicados, de los cuales se incluyeron 49 publicaciones en el presente trabajo.

Conclusión: Con base a estos resultados, podemos concluir que las manifestaciones orales se asocian con la expresión de marcadores de *ACE2* y *TMPRSS2*, estos se han encontrado en los tejidos orales con una mayor expresión en la lengua, seguida de la mucosa oral, gingival y glándulas salivales. Esto puede resultar en la manifestación de signos y síntomas en la cavidad oral de los pacientes con Covid-19. La aparición de las lesiones podría estar relacionada con la acción directa o indirecta del SARS-CoV-2 sobre las células de la mucosa oral, coinfecciones, deterioro de la inmunidad y reacciones adversas a los medicamentos. En consecuencia, el examen bucal en pacientes con COVID-19 no debe ser desatendido, sino promover un enfoque multidisciplinario especializado, que incluya especialmente a los odontólogos; el reconocimiento temprano de las lesiones bucales asociadas a COVID-19 podría ser crucial para el paciente y su entorno, evitando la subestimación y el diagnóstico erróneo de las manifestaciones orales.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestaciones orales, lesiones de la cavidad oral.

ABSTRACT

Introduction: The current pandemic affecting the world population caused by COVID-19. The virus that causes COVID-19 was designated by The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 infects host cells by binding to the angiotensin converting enzyme in the renin-angiotensin-aldosterone (ACE2) system.

SARS-CoV-2 has been shown to bind with high affinity to the ACE2 receptor, which correlates with its efficient spread between humans.

The expression of ACE2 like TMPRSS2 in the tissues of the oral cavity, a high expression has been found in the desquamated squamous epithelial cells on the back of the tongue, its expression has also been mentioned in the taste buds, some areas of the epithelium gingival, oral mucosa and salivary glands.

Objective: The present review aims to search for information on oral manifestations in patients with COVID-19, through the description and analysis of case reports and different published studies.

Method: A review of the literature on the subject of oral manifestations in patients with COVID-19 was carried out, from the databases Google Académic, PubMed, Lilacs, IntraMed, Science Direct, of articles published from January 2020 to June 15 2021. In the database search, 85 published articles were reviewed, of which 49 publications were included in the present work.

Conclusion:Based on these results, we can conclude that oral manifestations are associated with the expression of markers ACE2 and TMPRSS2, these markers have been found in oral tissues with a greater expression on the tongue, followed by the oral mucosa, gingival and salivary glands. This can result in the manifestation of signs and symptoms in the oral cavity of patients with Covid-19. The appearance of the lesions could be related to the direct or indirect action of SARS-CoV-2 on the cells of the oral mucosa, coinfections, impaired immunity, and adverse drug reactions. Consequently, the oral examination in patients with COVID-19 should not be neglected, but rather promote a specialized multidisciplinary approach, which especially includes dentists; early recognition of oral lesions associated with COVID-19 could be crucial for the patient and their environment, avoiding underestimation and misdiagnosis of oral manifestations.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, oral manifestations, lesions of the oral cavity.

1. INTRODUCCIÓN

La actual pandemia que afecta a la población mundial causada por un nuevo coronavirus, tuvo epicentro en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, China, se identificaron los primeros casos de neumonía a fines de diciembre del 2019. La enfermedad tuvo una rápida propagación, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. El brote fue identificado como una amenaza mundial el 11 de marzo del 2020 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró como una pandemia (1). A nivel mundial, hasta el 15 de junio se han informado alrededor de 176 millones de casos confirmados de COVID-19 y 3,82 millones de muertos, desde los primeros casos de neumonía en Wuhan, se han reportado casos en todos los continentes, excepto en la Antártida. En Argentina el primer caso fue detectado el 3 de marzo del 2020 y hasta el 15 de junio del 2021 lleva un total de casos de 4,15 millones y fallecidos 86.029 (2).

El virus que causa COVID-19 fue designado por The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2). El SARS-CoV-2 infecta las células huésped al unirse a la enzima convertidora de angiotensina en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*ACE2*) (3). La entrada de todos los coronavirus, está mediada por la proteína estructural (Proteína S) presente en la superficie viral, proteína que les da la apariencia de una corona solar (9). La proteína S posee dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 le permite el reconocimiento y la unión al receptor específico de la célula huésped, mientras que, la subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular (4). Después de la exitosa unión de la proteína de S al receptor ACE2, esta es procesada por una serina proteasa de transmembrana de tipo II (TMPRSS2), lo que permite, la activación de la proteína S y la posterior fusión de ambas membranas(9), en la cual también interviene otra molécula que es la furina, una enzima celular responsable de activar el proceso por el cual el SARS-CoV-2 se une a los receptores de membrana de la célula del huésped mediante su proteína S de unión(7).De esta manera, el virus ingresa en la célula huésped y se produce la liberación de su material genético en el citoplasma de la célula infectada. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 se une con una alta afinidad al receptor ACE2. Estos hallazgos indican que el receptor ACE2 podría ser crucial para la infección, progresión y pronóstico de COVID-19 (9). Después del ingreso del virus a la célula huésped, se acelera su replicación y diseminación y con ello la infección de otras células que expresan ACE2, en los casos graves hay niveles de Angiotensina II muy elevados (3). El resultado es el aumento de la respuesta inflamatoria y una respuesta sistémica descontrolada. La tormenta de citoquinas se relaciona con los 4 grados de severidad de la sintomatología, los más graves son los que afectan los pulmones y genera el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El período de incubación es de 4-6 días (3).

Los pacientes entre las edades de 30 y 79 años han representado la mayoría de los casos confirmados de COVID-19, con predominio de varones. Casi la mitad de los pacientes padecían al menos una afección médica, como diabetes, tabaquismo, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que las tasas de mortalidad eran elevadas entre los pacientes con COVID-19 que padecían enfermedades médicas subyacentes (1).

Se han reportado pocos casos en niños (3).

Este virus como patógeno es transportado por el aire transmitido por individuos asintomáticos, presintomáticos y sintomáticos a través del contacto cercano, de la exposición a gotitas y aerosoles infectados. Aunque la transmisión del SARS-CoV-2

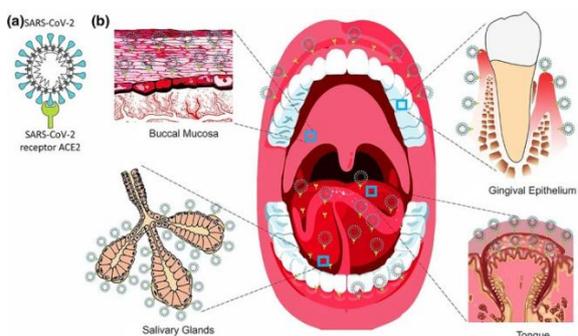
puede ocurrir por actividades que involucran la cavidad oral, como hablar, respirar, toser, estornudar e incluso cantar, la mayor parte de la atención se ha centrado en el eje de la infección nasal-pulmonar(4).

Las Manifestaciones Clínicas son variadas, pueden afectar diferentes órganos y sistemas (3) que varían desde síntomas leves hasta complicaciones fatales, como insuficiencia respiratoria, shock séptico y falla multiorgánica. Los síntomas iniciales en la mayoría de los pacientes se han incluido fiebre y alteraciones respiratorias.

En cuanto a la sintomatología extrapulmonar, se han asociado con manifestaciones orales faciales y cutáneas. Dentro de los casos publicados de manifestaciones orales se han descrito trastornos quimiosensibles como disgeusia, hipogeusia y ageusia, lesiones en la mucosa oral, úlceras, petequias, ampollas, parotiditis, enanemas virales, gingivitis ulceronecrotizante entre otras. Algunos autores han mencionado la administración de medicamentos como tratamiento de la enfermedad de COVID-19, el estrés causado por el aislamiento social y los factores sistémicos de base podrían tener un efecto causal de dichas manifestaciones. No obstante, aún es limitado el nivel de evidencia.

El análisis de la expresión del factor de entrada viral del SARS-CoV-2 mostró enriquecimiento en el epitelio, incluidos los conductos y acinos de las glándulas salivales y las células suprabasales de las mucosas. Los tejidos de autopsia de COVID-19 confirmaron in vivo la infección por SARS-CoV-2 en las glándulas salivales y la mucosa. La saliva de individuos infectados con SARS-CoV-2 albergaba células epiteliales que exhibían ACE2 expresión y ARN del SARS-CoV-2. Las muestras de saliva y nasofaríngeas se encontraron distintas dinámicas de diseminación viral y carga viral en la saliva correlacionadas con los síntomas de COVID-19 (4). Se detecta una carga viral alta en la saliva al comienzo de la infección. El SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 que se expresa en la cavidad oral, con una fuerte interacción entre el receptor y la proteína pico viral (S). La presencia de ACE2 y virus en diferentes tejidos orales, la interacción de la ACE2 con la proteína S permite que el virus se fusione con la célula huésped, para desencadenar signos y síntomas orales, se ilustra en la figura 1(47).

Figura 1: Interacción entre la ACE2 y la proteína pico S del SARS-CoV-2 y los diferentes sitios de la cavidad oral donde se detectaron virus y receptores



- a) La interacción entre la ACE2 y la proteína pico S del SARS-CoV-2.
- b) Diferentes sitios de la cavidad oral donde, se detectan virus y sus receptores: tejidos periodontales, mucosa bucal, lengua y glándulas salivales.

Fuente: Brandini Daniela et al (47)

ACE2 y TMPRSS2 son factores determinantes de la infección por SARS-CoV-2 que se identificaron en la cavidad oral. En particular, se consideró que la expresión de estas moléculas en las papilas gustativas permitiría dilucidar el mecanismo por el cual se manifiestan los síntomas de COVID-19 como los trastornos del gusto. El recubrimiento de la lengua contiene células que coexpresan ACE2 y TMPRSS2 y expresan abundantemente TMPRSS2, lo que podría ser un factor promotor de infecciones. El epitelio de la bolsa periodontal está formado por la extensión del epitelio sulcular, este coexpresa ACE2 y TMPRSS2, dado que la capa celular es fina, se cree que existe un alto riesgo de infección interna. Por lo tanto, se sugiere que el epitelio de la bolsa periodontal puede ser un punto focal de infección.

La expresión de la ACE2 como la TMPRSS2 en los tejidos de la cavidad oral se han encontrado una alta expresión en las células escamosas epiteliales descamadas en el dorso de la lengua, también se ha mencionado su expresión en las papilas gustativas y algunas zonas del epitelio gingival (5).

Estas moléculas que participan en el proceso de infección del SARS-CoV-2 (tabla 1)

Tabla 1: Expresión de marcadores determinantes de la infección por SARS-CoV-2 en la cavidad oral y piel.

Tipo de tejido		Nivel de expresión ECA2	Nivel de expresión TMPRSS2	Nivel de expresión Furina
Epitelio escamoso lingual	Superficie epitelial	No se menciona	+	-
	Capa córnea	+	±	-
	Capa espinosa	+	+	+
	Capa basal	+	± (**)	++
	Células descamadas	+++	+++	-
Papilas gustativas	Células epiteliales	+	No se menciona	No se menciona
	Células de las papilas gustativas	No se menciona	+++	No se menciona
	Capas inferiores de las papilas	No se menciona	No se menciona	+
Epitelio escamoso gingival	Superficie epitelial	-	+	-
	Capa córnea	-	±	-
	Capa espinosa	+	+	+
	Capa basal	+	±	++
Epitelio gingival	Epitelio bucal surcular	+++	+++	+++
	Epitelio bucal gingival	++	++	++

± expresión baja; + expresión positiva; ++ expresión altamente positiva; +++ expresión fuertemente positiva.

* Inconsistente y esporádicamente observada; **Mayoritariamente negativo.

Fuente: adaptada de Sakaguchi W.et al (5)

2. OBJETIVO GENERAL

La presente revisión tiene como objetivo buscar información sobre las manifestaciones orales en los pacientes con COVID-19, por medio de la descripción y análisis de reportes de casos y diferentes estudios publicados.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir que tipo de manifestaciones orales presentan los pacientes infectados con el SARS-CoV-2.
- Mencionar la ubicación de la lesión en la cavidad oral.
- Indicar día de aparición de la lesión en la cavidad bucal, una vez diagnosticada la infección por SARS-CoV-2.
- Detallar el tratamiento aplicado en las diferentes lesiones y referir en que día presentaron mejoría o remisión completa.

3. METODOS

Se realizó revisión de la literatura sobre el tema de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19, de las bases de datos Google Académico, PubMed, Lilacs, IntraMed, Science Direct, de artículos publicados desde enero del 2020 hasta el 15 de junio del 2021. En la búsqueda de la base de datos se revisaron 85 artículos publicados, de los cuales se incluyeron 49 publicaciones en el presente trabajo.

Los términos aplicados en las diferentes búsquedas fueron: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestaciones orales, lesiones de la cavidad oral.

3.1 Criterios de selección:

Inclusión: Que los artículos publicados sean de libre acceso.

Que los artículos publicados se encuentren en español, inglés y portugués.

Se incluyeron presentaciones de casos, carta al editor, comunicaciones breves, revisiones bibliográficas en las que se describan las manifestaciones orales en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Exclusión: Artículos publicados que no fueran gratuitos.

Que estén en otro idioma que no sea inglés, español y portugués.

Publicaciones que no incluyan pacientes con covid-19 y asociación.

Artículos repetidos.

Artículos que estuvieran incompletos o que hagan referencia a otro tipo de lesiones que no afecten a la cavidad oral.

Se analizaron los artículos seleccionados y se evaluó su contenido, teniendo en cuenta cantidad de casos, edad, sexo, tratamiento recibido para el COVID-19, manifestaciones orales, ubicación de la lesión oral, días de aparición de la lesión oral, tratamiento de las lesiones orales y día de curación de las lesiones orales.

4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tabla

N°1

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
Abril 2020 Carreras-Presas, M. et al (10)	3	65 años 56 años 58 años	F M M	-Antibióticos, corticoides, antiviral (liponavir 200mg y ritonavir 50mg) hidroxicloquina 200mg.	-Estomatitis herpética. -Úlceras puntiformes amarillentas con halo eritematoso. -Ampollas en la mucosa interna del labio y gingivitis descamativa.	-Paladar duro derecho. -Paladar duro izquierdo. -Labio.	-Día 2. -Día 7. -Día 7.	-Valadavir 500mg c/8hs por 10 días. Enjuague con clorhexidina y ácido hialuronico. -No refiere. -Enjuague con clorhexidina y ácido Hialuronico.	-Día 10 remisión completa. -No refiere. - Día 3 mejoraron las lesiones	Este es el primer informe de manifestaciones intraorales de pacientes con COVID-19. Los 3 casos presentaron dolor, úlceras orales o ampollas antes de buscar consejo médico. Hacen falta más reportes de casos con biopsia para demostrar si estas lesiones son causadas por el SARS-CoV-2. Los autores promueven el examen estomatológico de los pacientes infectados con COVID-19.
Junio 2020 Ciccarese G.et al (48)	1	19 años	F	Cefixima 400mg	-Erosiones, úlceras y costras de sangre en mucosa interna de labios. -Petequias palatinas y gingivales.	-Mucosa interna labial. -Palatino y encía.	Día 1.	Inmunoglobulina 400mg/kg y metilprednisolona 1mg/kg por 5 días.	Día 10.	Paciente con trombocitopenia grave (recuento de plaquetas 2000/mm3) posiblemente exacerbada por la ingesta de cefixima. Crucial para determinar la aparición de sus petequias mucosas. Por el contrario, las erosiones orales podrían haber sido causadas por daño viral vascular y mucoso directo, ya que el SARS-CoV-2 usa la enzima convertidora de angiotensina-2 de la proteína del huésped (expresada en gran parte en los vasos, la mucosa nasal y oral) para lograr la entrada intracelular.
Agosto 2020 Díaz Rodríguez. et al (44)	3	43 años 53 años 78 años	F M F	No refiere.	-Lesiones aftosas, sensación de ardor y depapilación de la lengua. -Ardor en la boca y queilitis comisural. - Sequedad de boca, lesiones en lengua, paladar y comisura compatibles con candidiasis pseudomembranosa y queilitis angular.	-Mucosa bucal y lengua. -Mucosa bucal y comisura labial. -Mucosa bucal, lengua, paladar y comisura labial.	No refiere.	-Enjuagues con acetónido de triamcinolona al 0.05%, 3 veces al día (10 días). -Ungüento de neomicina, nistatina y acetónido de triamcinolona al 0.05% 3 veces al día. -Soluciones y geles para la sequedad. -Enjuagues con nistatina 4 por día para las lesiones intraorales por 15 días. La queilitis	-Remisión completa en el día 10 de las úlceras pero persistió la depapilación de la lengua. - Remisión completa en el día 10. -Remisión a los 15 días.	Todos los casos reportados están relacionados con un estado de inmunosupresión. El estrés puede ser un factor importante en la aparición de las lesiones bucales.

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
								angular se trató con un ungüento de neomicina, nistatina y acetónido de triamcinolona.		
Agosto 2020 Fernandez Nieto, D. et al (11)	4	43 años 33 años 37 años 19 años	F M M	No refiere.	Aftas menores	-Mucosa bucal derecha. -Unión mucogingival superior. -Mucosa ventral del lado derecho de la lengua. -Mucosa interna labio inferior.	-Día 4. -Día 3. -Día 5. -Día 1.	No refiere.	No refiere.	Las características comunes de los 4 casos son las úlceras aftosas menores, todas las aftas medían menos de 1cm y la mayoría tenía una superficie de fibrina de color blanco cremoso y un halo eritematoso. Afectaban mayormente la mucosa paraqueratinizada. Las úlceras aftosas orales son frecuentes y pueden surgir por diversas causas y debido al número reducido de casos no se puede demostrar la asociación causal de las aftas con el SARS-CoV-2.
Agosto 2020 Dos Santos, Amorim J. et al (14)	1	67 años	M	Sulfato de Hidroxicloroquina (400 mg / día), Ceftriaxona sódica (2 g / día) y Azitromicina (500 mg). /día) durante siete días.	Placas blancas y múltiples úlceras amarillentas puntiformes en dorso de lengua. Nodulo en labio inferior. Herpes simple. Candidiasis- Lengua geográfica.	Dorso de lengua. Labio inferior.	Día 24.	-Fluconazol intravenoso (200 mg / 100 ml día (10 días) -Nistatina oral (100.000 UI / ml cada 8 horas). -Enjuagues con clorhexidina y peróxido de hidrógeno al 1%.	14 días se observó mejoría.	La infección aguda por COVID-19, junto con las medidas terapéuticas asociadas, podría contribuir potencialmente a resultados adversos relacionados con la salud bucal, que probablemente conduzcan a diversas infecciones fúngicas oportunistas, infección recurrente por el virus del herpes simple oral (VHS-1), ulceraciones orales inespecíficas, disgeusia, xerostomía, ulceraciones y gingivitis como resultado del sistema inmunológico deteriorado y / o mucosa oral susceptible.
Agosto 2020 Brandao Blanca Thais et al (15)	8	81 años 71	M F	-Azitromicina y ceftriaxona por 7 días. Aciclovir intravenosa 250mg cada 8hs por 10 días. -Ceftriaxona por 3 días.	-Aftas de diferentes tamaños cubierta de membrana mucopurulenta en la mucosa del labio superior e inferior y lengua dorsal anterior. -Herpes simple	-Labio superior e inferior. Lengua dorsal anterior. -Labio	Día 1.	Tertapia de Fotobiomodulación (PBMT) diaria por 10 días.	Resolvieron 11 días después de la terapia. Las úlceras	Los numerosos signos y síntomas que se han asociado al COVID-19 se encuentran la anosmia y disgeusia, 6 de 8 pacientes con COVID-19 presentaron estos síntomas. Presentaron úlceras de tipo aftosas 7 de 8 pacientes. La distribución de los receptores ACE-2 puede determinar la ruta de infección del SARS-COV-2, la presencia de receptores ACE-2 en la lengua y las glándulas salivales puede ser susceptible a la infección por SARS-CoV-2. Después de la infección de los tejidos glandulares, queratinocitos orales hay

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
		años		Azitromizina por 20 días. Aciclovir 250mg cada 8hs por 7 días.	Pequeñas ulceraciones hemorrágicas en labio superior e inferior. Úlceras necróticas en dorso de lengua anterior	superior e inferior. Lengua anterior.	Día 1.	PBMT por 15 días.	de los labios no respondieron a la terapia.	aumento de la permeabilidad de las paredes celulares a patógenos extraño y la replicación viral en las células que recubren la mucosa oral lo que conduce a úlceras y necrosis. Se necesitan estudios adicionales son necesarios para dilucidar si la infección por SARS-CoV-2 causa directamente ulceraciones orales o son consecuencia de la inmunosupresión.
		83 años	F	-Piperacilina tazobactam, ceftriaxona y azitromicina. Aciclovir 250mg cada 8hs (7 días.)	-Herpes simple. Úlcera de 1.5 x 1,5 cm borde lateral derecho de lengua. Petequias en paladar duro anterior y un área de necrosis poco profunda.	-Borde lateral derecho de lengua. Paladar duro anterior.	Día 2.	PBMT por 5 días.	Resuelven a los 10 días.	
		72 años	M	No refiere	-Ulceraciones hemorrágicas en labios superior e inferior. Ulceración necrótica dolorosa en la mucosa del labio inferior derecho. Herpes simple	-Labio superior e inferior. Labio inferior derecho.	Día 5.	PBMT por 7 días	7mo día.	
		32 años	M	Dipirona 1g por 4 días.	-Múltiples úlceras en el ápice y bordes laterales de la lengua. -Úlcera en el pilar amigdalino lesión superficial y circular cubierta por membrana purulenta y halo eritematoso.	-Ápice y bordes laterales de lengua. -Pilar amigdalino	Día 10		8vo día resolvieron.	
		35 años	M				Día 2		Día 14 remisión completa	
		29	M		-Úlcera aftosa	-Borde lateral			Día 14 remisión completa.	

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
		años 28 años	M		necrótica cubierta por una membrana necrótica de 1cm de diámetro. -Úlcera aftosa	de la lengua. -Mucosa labial superior e inferior. Borde lateral derecho de lengua.	Día 1 Día 1		Día 4 remisión completa.	
Septiembre 2020 Katz Josep (20)	6	10-34 años	6 F	No refiere.	Estomatitis aftosa.	Mucosa oral.	No refiere	No refiere	No refiere	Este estudio ha demostrado una fuerte asociación entre COVID-19 y las aftas; sin embargo, se necesitan estudios longitudinales y de laboratorio adicionales para establecer una relación de causa y efecto entre estas 2 condiciones.
Septiembre 2020 Corchuelo et al (49)	1	40 años	F	No refiere.	-Boca seca. - Petequias en labio inferior. -Aftas en borde lateral de lengua. -Mácula blanquecina en lengua. -Pigmentación de encía adherida pieza 3.4.	-Mucosa bucal. -Labio inferior -Borde latera de lengua. -Encía adherida.	Día 1.	-Nistatina oral 3ml (300.000 UI) cada 6hs. -Enjuague con Clorhexidina al 0,12%.	Día 20.	Coinfección moderada por <i>Cándida Albicans</i> , ya que forma parte de la microbiota habitual de la cavidad oral y es favorecida la coinfección por la sequedad de boca que presenta la paciente. La pigmentación de la encía adherida es por la proliferación de melanocitos en respuesta al proceso inflamatoria causada por el virus del SARS-CoV-2.
Septiembre 2020 Cruz Tapia, R.O. et al (22)	4	41 años 51 años 55 años 42 años	F F F M	-Acetaminofen 500mg c/6hs Fexofelina 180mg/día -Dexametasona Azitromicina 500mg/día Indometacina -Acetaminofen 500mg c/6hs	-Eritema 6mm. -Mácula difusa color purpura vascular. -Angina bullosa hemorrágica. -Múltiples máculas rojizas 3-4mm	-Paladar duro. -Mucosa palatina derecha. -Lado derecho de lengua. -Paladar duro.	Día 2.	-Enjuague con clorhexidina al 0,12% y después solución de Furoato de mometasona tópico al 0,1%.	-5to día remisión completa. -7mo día remisión de máculas.	En el cuarto caso se realizó una biopsia, la cual muestra similitudes patológicas con vasculitis y complicaciones trombóticas. El daño a las células endoteliales y activar factores de coagulación para inducir trombosis microvascular (coagulación intravascular diseminada). Es importante considerar que las lesiones de la mucosa oral en individuos COVID-19 podrían imitar otras enfermedades bucales, como trastornos reactivos, vasculares e inmunológicos, siendo necesario diferenciarlas para establecer el correcto diagnóstico y manejo clínico en pacientes con SARS-CoV-2 infección.
2020 Soares, CD. Et al	1	42 años	M	Inmunosupresores, antibióticos	Úlceras orales y múltiples maculas	Paladar duro. Lengua.	Día 14	No refiere.	No refiere.	Las lesiones orales podrían ser debidas a muchos factores, como el estrés originado por el aislamiento social por el

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
(16)				y antivirales	en paladar duro, lengua y labio. Gingivitis descamativa. Herpes simple, lengua geográfica.	Labio. Encía.				bloqueo pandémico, la falta de higiene oral y presión laboral. Algunas lesiones pueden resultar por deterioro inmunológico, desarrollando infecciones oportunistas, lo mismo que reacciones adversas a tratamientos. Los pacientes con COVID-19 debemos considerar la aparición de signos y síntomas orales
Octubre 2020 Falcón-Guerrero, B.E. et al (17)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Hipogeusia, xerostomía, anosmia y ageusia. -Úlceras en el paladar duro, lengua y labios	Paladar duro. Lengua. Labios.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	La salud oral debe ser parte integral para el manejo del COVID-19 por la presencia de repercusiones que se dan como efecto directo del SARS-CoV-2 a consecuencia de los tratamientos a que se someten los pacientes o por descuido de la higiene oral. Por lo que, se hace necesario que los odontólogos estén preparados para realizar un examen clínico antes de cualquier tratamiento para detectar si hay lesiones en la mucosa oral que pueden ser consideradas como los primeros signos de la infección con SARS-CoV-2 y así ante cualquier síntoma sospechoso solicitar los exámenes auxiliares necesarios para disminuir la posibilidad de contagiar a otros.
Octubre 2020 Parra Sanabria, E.A. et al (19)	19	41 años	10 M 9 F	No refiere.	- Parotiditis (5) - Lesiones eritematosas, úlceras, ampollas, petequias (7) - Por efectos de medicamentos: enantema viral y exantemas, gingivitis ulcero necrotizante, boca seca, papilas linguales prominentes, labios agrietados. Úlceras por presión, ampollas en la mucosa labial y gingivitis	Parótida. Mucosa bucal Paladar. Encía. Lengua. Labio.	-Día 1 al 8. -Día 5 al 7.	No refiere	No refiere.	Se ha encontrado 5 casos reportados de parotiditis, 3 de los cuales se manifestaron en el mismo momento que se diagnosticó al paciente con SARS-CoV-2, propagación del virus en el tejido parotídeo, puede ser debido a la presencia del receptor del virus dentro de la glándula parótida. Es posible que el virus cause infección de las glándulas salivales, en estadios tempranos, debido a la expresión de ACE2 en las glándulas. La ACE2 actúa como receptor para que el virus pueda entrar a las células y se replique. Se ha encontrado que el SARS-CoV-2 parece depender de proteínas ricas en ácido siálico y gangliósidos, que se encuentran, principalmente en el cerebro; estas proteínas juegan un papel importante en la replicación del patógeno a nivel celular. Las glándulas salivales mayores y menores secretan saliva que tiene un contenido alto de ácido siálico y ACE2. Este hallazgo pone de manifiesto el papel de la saliva como transmisora de la infección. Los receptores ACE2 presentes en la mucosa oral podrían desencadenar la respuesta inflamatoria induciendo cambios a nivel celular, desarrollando trastornos quimio sensibles, como la

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
					descamativa (2).					<p>disgeusia. El virus podría actuar en la trayectoria neuronal periférica del tracto gustativo ocasionando daño directo en las células que expresan ACE2, o generando daño en los nervios craneales encargados de la función gustativa.</p> <p>La enfermedad periodontal podría tener implicaciones sistémicas y estar asociada con la enfermedad severa de la COVID-19 y las comorbilidades. En pacientes diabéticos la expresión de ACE2 se puede alterar debido al tratamiento con insulina e inhibidores de la ACE, al igual que en la hipertensión arterial la presencia de periodontitis puede representar un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2. Las bolsas periodontales pueden servir como reservorio para el virus, ya que en estas se han aislado otras especies virales de la familia del herpes simple, por lo que pueden ser un nicho favorable para distintos tipos de coronavirus. Se han reportado edema retro mandibular (parotiditis) y úlceras. Se sugiere una posible asociación de dichas manifestaciones con la infección por SARS-CoV-2 o coinfecciones o comorbilidades, administración de medicamentos, estancia hospitalaria o ventilación mecánica. Aunque los reportes son pocos, estos pueden servir para futuros estudios que permitan esclarecer esta correlación.</p>
Noviembre 2020 Iranmanesh Behzad, et al (45)	75	No refiere	39 M 36 F	No refiere.	<ul style="list-style-type: none"> -Lengua fisurada o depilada. -Lesiones aftosas. Úlcera y erosión. -Lesiones herpetiformes. -Placas blancas/rojas. -Gingivitis descamativa. -Máculas eritematosas. -Costra hemorrágica, necrosis, petequias, hinchazón, vesículas y sangrado 	<ul style="list-style-type: none"> -Lengua (28) -Mucosa labial (21) -Paladar (17) -Encía (8) -Mucosa bucal (7) -Orofaringe (4) -Amígdalas (1) 	<ul style="list-style-type: none"> -Lesiones aftosas día 2 y 10. -Úlcera y erosión de 4 a 7. -Gingivitis descamativa a día 7 y 24. -Eritema y petequias día 10. 	<ul style="list-style-type: none"> -Clorhexidina 0.12% y nistatina. -Fluconazol V.O. Corticosteroides tópicos. -Antibióticos. -Aciclovir sistémico. -Saliva artificial. -Terapia de fotobiomodulación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones aftosas día 5 a 15. -Úlcera y erosión cicatrizaron de 5 a 21 días. -Gingivitis decamativa de 14 a 28 días. 	<p>Las lesiones aftosas, herpetiformes, candidiasis y las lesiones orales de la enfermedad similar a Kawasaki son las manifestaciones orales más frecuentes de la enfermedad COVID-19. Una edad más avanzada y la gravedad de la enfermedad COVID-19 parecen ser los factores más comunes que predicen la gravedad de las lesiones orales en estos pacientes. La falta de higiene bucal, las infecciones oportunistas, el estrés, las enfermedades subyacentes (diabetes mellitus, inmunosupresión), el traumatismo (secundario a la intubación), el compromiso vascular y la respuesta hiperinflamatoria secundaria al COVID-19 podrían ser los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de las lesiones orales en pacientes con COVID-19.</p>

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
					espontáneo					
Noviembre 2020 Gutiérrez Flores, R. et al (18)	2	56 /58 años	M	No refiere.	-Lesiones ulcerativas de color naranja y amarillentas puntiformes con halo eritematoso y distribución simétrica.	-Paladar duro	No refiere.	No refiere.	No refiere.	El tejido de la cavidad de la cavidad oral es infectado debido a la expresión del receptor ACE2, aunque no se han indicado signos y síntomas definitivos como consecuencia de infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios reportan sequedad de boca, hipogeusia, disgeusia y ageusia, incluso antes de los síntomas respiratorios. Dentro de este contexto son diversas las manifestaciones clínicas que se pueden asociar al COVID-19. La utilización de saliva para extraer ARN viral es una fuente sólida para detección de SARS-CoV-2. Los pacientes con enfermedad periodontal podrían estar asociadas a patologías pulmonares, exacerbaciones o complicaciones, por lo tanto, conocer la importancia de los tejidos y fluidos de la cavidad bucal como estructuras inicial susceptibles a la infección viral y como vehículos de transmisión, razón por la cual es importante que los odontólogos reconozcan estas implicaciones para poder realizar un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento oportuno.
	1	65 años	F		-Gingivitis descamativa, ulceras y ampollas compatibles con estomatitis herpética.	-Encía, mucosa palatina.				
	1	45 años	F		-Úlcera de patrón irregular al dorso de la lengua.	-Dorso de la lengua.				
	6	NR	NR		-Petequias milimétricas	-Paladar duro y blando.				
Diciembre 2020 Cornejo Ovalle M, et al (13)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Ageusia, hipogeusia y disgeusia.	No refiere.	No refiere-	No refiere.	No refiere.	Todos los reportes abordan una escasa casuística, lo que sugiere, por un lado, que algunas lesiones orales pudieran ser expresión clínica de la infección por SARS-CoV-2 y por otro, que los pacientes deban ser evaluados con un examen oral completo para diagnosticar estas lesiones y relacionarlas con la COVID-19.
Diciembre 2020 Nemeth Konansky,M.E, et al (12)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Hiposalivación y xerostomía. - Ageusia y hipogeusia. -Ulceras orales, gingivorragia, glositis. -Candidiasis y lesiones herpéticas.	No refiere.	8vo día	No refiere	No refiere	La cavidad oral es el portal de ingreso para la infección por el SARS-CoV-2 por la afinidad del virus con los receptores ACE2 presentes en las células de la mucosa oral, lengua y glándulas salivales. El virus tendría la capacidad de alterar el microbiota oral e inmusuprimir al paciente permitiendo infecciones oportunistas. Esto combinado con la terapia farmacológica y trastornos de las glándulas contribuiría al desarrollo de las manifestaciones orales y trastornos sensoriales.

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
Diciembre 2020 Chen L. et al (6)	108	52 años	56F 52M	No refiere.	Hipogeusia (51). Boca seca (50) Inflación de la boca (7).	Lengua. Mucosa bucal	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Este estudio confirma que la ACE2 también se expresa en las glándulas salivales, el SARS-CoV-2 se puede detectar en la saliva y los pacientes con COVID - 19 pueden manifestar con frecuencia síntomas orales. Los hallazgos de este estudio sugieren que la saliva puede conllevar un riesgo de transmisión del SARS-CoV-2, particularmente en pacientes críticamente enfermos, y que el SARS-CoV-2 podría causar un deterioro parcial de los tejidos orales. Se necesitan más pruebas in vitro e in vivo y datos histológicos detallados para confirmar y reforzar aún más estos hallazgos.
Enero 2021 Nuño Gonzalez, A. et al (24)	78 35 20 12 21 12 16 5 3 2	No refiere.	No refiere.	No refiere,	-Alteraciones de la mucosa oral. -Papilitis lingual transitoria con forma de U. -Edema lingual. -Glositis con depapilación en parches. -Aftas orales. -Mucositis. -Boca urente. -Lengua saburral. -Candidiasis. -Enantema.	Mucosa oral. Lengua.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Hemos encontrado un hallazgo característico en la lengua, como es el edema lingual con indentación en los laterales, por aumento de tamaño de la misma y el roce con los dientes. Se produce una inflamación de las papilas anteriores que hemos denominado papilitis lingual transitoria en forma U. Esto puede deberse a un origen multifactorial: inflamación directa de la mucosa oral por el SARS-CoV-2, sequedad de la mucosa provocada por el virus o la oxígeno terapia o incluso una higiene oral inadecuada debido a la situación de los pacientes. Otro hallazgo es la glositis con depapilación en parches, recientemente denominado "lengua COVID" se parece a la lengua geográfica, su aparición puede deberse a la infección directa del virus en la lengua por los receptores ACE2 o por el aumento de interleucina-6 que presentan los pacientes con covid-19, no obstante hacen falta futuros estudios para conocer mejor esta relación y su posible patogenia.

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
Enero 2021 Gaurav Singh et al (23)	1	65 años	F	No refiere.	-Gingivitis descamativa y ampollas en mucosa labial inferior.	-Encía y mucosa labial inferior.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Los cambios en la mucosa oral pueden ocurrir debido al daño directo de los receptores gustativos y olfativos por el virus del SARS-CoV-2. La causa exacta de las úlceras/ampollas aún se desconoce, pero la mayoría de los autores las consideraron las úlceras aftosas secundarias al estrés mental o reactivación o una nueva infección por varios patógenos, incluido el virus del herpes simple u otras infecciones oportunistas causadas por el cambio en el estado inmunidad del individuo relacionado con el virus SARS-CoV-2. El tratamiento incluye una combinación de terapias y fármacos experimentales, debido a esto los pacientes pueden desarrollar varios efectos secundarios y sufrir varios problemas orales, que incluyen patologías de la mucosa oral, cambios en la función de las glándulas salivales y efectos secundarios neurológicos. Razón por la cual es importante que los odontólogos conozcan los diversos signos y síntomas orales del COVID-19 ya que hay un porcentaje alto de pacientes asintomáticos y estos pueden ser los primeros y los únicos síntomas presentes, cuando visitan la clínica dental.
	1	45 años	F		-Úlcera irregular en dorso de lengua.	-Dorso de la lengua.				
	1	67 años	M		-Hipogeusia, múltiples úlceras puntiformes.	-Paladar duro				
	2	56 años	F		-Múltiples úlceras dolorosas de diferentes tamaños con márgenes irregulares en todo el paladar duro.	-Palada duro.				
	1	75 años	M		-Úlceras dolorosas con márgenes irregulares en lengua.	-Cara anterior de la lengua.				
	1	19 años	F		-Erosión, ulceración y costra de sangre en labio inferior.	-Labio inferior.				
	1	52 años	F		Petequias gingivales y en palatino.	-Palatino y encía.				
1	35 años	F		-Lesiones eritematosas y erosiones.	-Labios y mucosa bucal.					
1				-Necrosis en papila interdental	-Papila interdental.					
Enero-febrero 2021 Zarch, R.E. et al (30)	1	56 años	F	Azitromicina, naproxeno, montelukast y acetaminofén	-Sequedad de boca, disgeusia aguda, dolor y ardor en mucosa de labio inferior y dos vesículas	-Mucosa oral y labio inferior.	2do día.	No refiere.	Resolvieron espontaneamente.	El impacto principal de COVID - 19 sobre la mucosa oral parece ser multifactorial, el papel importante del sistema inmunológico es inevitable. La medicina, la naturaleza del virus e incluso el estrés podrían poner en riesgo el control del sistema inmunológico. Un cierto estado de desregulación inmunológica puede conducir a infecciones oportunistas, erupciones de fármacos o el riesgo de exacerbar las condiciones autoinmunes
	170	9 y 90 años			-Boca seca (75) Ardor de boca y		7mo día después de		Tratamiento básico	

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
					disgeusia (71) -Placa blanca en lengua o lengua vellosa (67) -Candidiasis (55) Úlceras dolorosas en la lengua (28) Inflamación en la cavidad oral (10): paladar (4), lengua (4) y encías (2) Herpes simple (6): paladar duro (4) y lengua (2) Maculas y petequias palatinas (3) Erosiones, eritemas, úlceras, periodontitis ulceronecrotizante como lesiones individuales.	-Lengua. -Paladar. -Encía.	los síntomas sistémicos en 95 casos.		dentro de las 3 semanas.	existentes a través de una tormenta de citocinas. Algunos investigadores asumen que las lesiones orales que contribuyeron al COVID-19 se basan en la suposición de una respuesta inflamatoria que induce a una inflamación vascular. La boca seca fue el síntoma oral más prevalente, la invasión de los conductos salivales ha sido confirmada por experimentos con modelos animales como el primer ataque del virus, puede ser la causa potencial de sialadenitis aguda y síntomas relacionados incluyendo malestar, hinchazón, dolor o disfunción de las glándulas salivales secretoras.
Febrero 2021 Guerrero Díaz, Y. et al (36)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Úlceras de color naranja y amarillenta puntiforme con halo eritematoso simétrica en paladar duro. -Úlceras irregulares al dorso de la lengua. -Petequias milimétricas sin eritema en paladar duro y blando. -Lengua con	-Paladar duro. -Dorso de lengua. -Paladar duro y blando. -Lengua.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Las manifestaciones orales de la COVID-19, están principalmente determinadas por el sistema inmunológico del paciente, la farmacoterapia a la que está sometida y por la patogenia del virus. Lo que hace que la cavidad oral es un perfecto hábitat para el SARS-CoV-2 debido a la afinidad que tiene con las células del tracto respiratorio y mucosa oral. Se ha evidenciado que el virus tiene afinidad con los receptores del ácido siálico el cuál es un componente fundamental de la mucina salival que protege las glucoproteínas que transmiten moléculas gustativas de esta manera el SARS-CoV-2 podría ocupar los sitios de unión del ácido siálico en las papilas gustativas provocando la pérdida del gusto. Las lesiones orales relacionadas con esta enfermedad por lo que debemos perfeccionar nuestros conocimientos y promover la salud de la cavidad oral

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
					aumento de volumen y zona depapilada en parches, de color rojo pálido alternando con zonas blancas.					
Febrero 2021 Riad Abanoud et al (21)	21	16-56 años	17 F 4 M	No refiere.	Estomatitis aftosa (halos blancos ulcerativos con márgenes eritematosos)	-Mucosa Bucal (7) -Lengua (3) -Paladar (3) -Encía superior (3) -Labio superior e inferior (5)	No refiere.	-18 con clorhexidina 0,12%. -3 con paracetamol.	De 2-4 días.	En conclusión, la evidencia actual no parece diferir de las características típicas de la estomatitis aftosa en términos de predominio femenino y afinidad por edades jóvenes. Esta serie respalda la demanda de estudios más amplios para arrojar luz sobre la fisiopatología y la prevalencia de esta lesión asociada positivamente con la población inmunodeprimida.
Marzo 2021 Da Fonseca Orcina, B. et al (42)	11	52 años 32 años 30 años 29 años	M M F M	-Vitamina D (7días) Azitromicina (5días) Hidroxicloroquina 2 día (10días) -NR -Nitazoxanida, azitromicina y acetilcisteína. -Azitromicina y acetilcisteína.	-Úlcera en la parte posterior del surco bucal unilateral -Úlcera en labio inferior. -Tres úlceras en labio inferior. -Dos úlceras en labio inferior.	-Labio inferior -Labio inferior -Labio inferior -Labio inferior	Día 1. Día 2. Día 1. Día 1.	Enjuague bucal de ftalocianina (phtalox). Enjuague bucal phtalox. Enjuague bucal phtalox. Enjuague bucal Phtalox.	A los 2 días remisión completa 3er día presenta remisión. 4to día remisión completa. 3er día remisión completa	El virus del SARS-CoV-2 entra en contacto con la mucosa oral debido a la presencia de ACE2 en las células en la mucosa oral, especialmente en la lengua, lo que sugiere un vínculo entre la infección viral y la manifestación de úlceras bucales. Aunque la carga viral de las úlceras bucales no se ha probado clínicamente, se observó que la gravedad de las úlceras bucales se asocian con la gravedad de la enfermedad. En todos los casos de este estudio se utilizó el enjuague bucal empleado como antiséptico que contiene ftalocianina, que activa la producción continua de oxígeno reactivo cuando entra en contacto con oxígeno molecular. Las úlceras bucales tardaron un promedio de 2,37 días en presentar remisión. Las pruebas in vitro del enjuague bucal revelaron sus características antimicrobianas y antivirales. También es probable que tenga actividad antiinflamatoria. No obstante se necesitan más estudios para identificar la fisiopatología de las úlceras bucales que se encuentran en pacientes con COVID-19, así como para evaluar más el efecto antiviral de Phtalox.

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
Marzo 2021 Barrera Bósquez, J. et al (37)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	<p><i>-Lesiones vasculares:</i> hematomas en el paladar blando y piso de boca. -Úlcera aftosa en mucosa oral y petequias en labio inferior.</p> <p><i>-Lesiones vesiculares:</i> vesícula, ampollas o incluso en el paladar, lengua y mucosa oral.</p> <p><i>-Enantemas:</i> maculas en mucosa oral. Glositis, gingivitis descamativa y periodontitis. -Disgeusia y xerostomía.</p>	<p>-Paladar blando o piso de boca.</p> <p>-Paladar, lengua y mucosa oral.</p>	No refiere.	<p>-Nistatina cada 6hs y enjuague con clorhexidina. -Úlceras irregulares se trató con fotomodulación (10 días) -Ampollas del labio inferior y gingivitis se trató con ácido hialurónico y clorhexidina. -Maculas rojizas en paladar duro endurecido, se trató con acetaminofén (5días) y clorhexidina al 0,12%.</p>	<p>No refiere.</p> <p>Las maculas rojizas del paladar duro en el día 14 presentó remisión.</p>	<p>Las primeras manifestaciones orales asociadas a la infección del SARS-CoV-2 más frecuentes son las que producen alteraciones en la percepción del gusto entre las cuales tenemos: disgeusia, ageusia, hipergeusia, hipogeusia. En cuanto a las manifestaciones secundarias presentes tenemos lesiones vesiculares que producen úlceras y aftas, lesiones vasculares que producen petequias, eritemas, hematoma y hemorragias, y enantemas que producen máculas y pápulas. Los tejidos orales más afectados por estas manifestaciones, principalmente la lengua, debido a que presenta una mayor expresión de tener el receptor ACE2 que se une al virus para causar la infección. Se debe tener en cuenta que las lesiones no solo pueden estar causadas por la infección viral, sino también pueden ser producidas por reacciones adversas al tratamiento terapéutico.</p>
Marzo 2021 Egido Moreno, S. et al (25)	50	19-41 años	24M 36F	No refiere.	<p>-Úlceras, aftas o erosiones (36) -Maculas (4) -Petequias (3) -Ampollas (3) -Gingivitis descamativa y necrosante (2).</p>	<p>Lengua (41) Paladar (6) Labio (7) Encía (6). Mucosa yugal (3). Comisura (2).</p>	No refiere.	<p>Nistatina y fluconazol. Tetraciclina y neomicina. Lidocaina. Corticoides. Clorhexidina 0,12%. -Peróxido de hidrogeno. -Ácido hialurónico. Fotobiomodulación.</p>	No refiere.	<p>Se ha discutido si las lesiones pueden ser típicas de COVID-19 o si COVID-19 es el promotor del desarrollo de estas manifestaciones orales. El daño del SARS-CoV-2 podría estar relacionado con la distribución de los receptores ACE2. Así, las células que presentan el receptor ACE2 pueden convertirse en hospedadoras del virus y provocar reacciones inflamatorias en los órganos y tejidos orales. Por otro lado, se ha sugerido que, entre las causas posibles de las lesiones bucales, podrían ser secundarias al deterioro del sistema inmunológico o por el tratamiento de la enfermedad. También puede ocurrir una sobreinfección bacteriana concomitante o las lesiones pueden surgir de una reacción inflamatoria que induce inflamación vascular. Además, se ha propuesto que las lesiones son una</p>

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
										manifestación del estrés asociado con la pandemia, miedo a la posibilidad de perder un amigo o familiar, el daño a las condiciones económicas, la presión laboral y el encierro aumentan las situaciones estresantes entre los pacientes. Por lo que se debe considerar el estado mental del paciente.
Marzo 2021 Tsuchiya, H. et al (26)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Disgeusia Ageusia. Xerostomía.	No refiere.	Día 5.	No refiere.	No hay mejora hasta los 30 días.	La disgeusia y la anosmia coexisten en el 85% de los pacientes con COVID-19. En los estudios realizados en los pacientes hospitalizados con COVID-19 mostraron concentraciones de Zinc significativamente bajas en comparación con los controles sanos. El zinc es un elemento esencial no solo para el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria, sino también para función gustativa a nivel de las papilas gustativas y los nervios transmisores de los estímulos gustativos. Por lo tanto se considera uno de los factores acusantes de la disgeusia y ageusia asociadas al COVID-19. La hiposalivación expone a mayor riesgo de infección del SARS-CoV-2 al alterar la superficie de la mucosa oral como barrera física contra el virus y disminuir la secreción de proteínas y péptidos antivirales en la saliva.
Abril 2021 Sewvandini Atukorally, D. et al (40)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Anosmia -Xerostomía. -Úlceras, erosiones, ampollas, vesículas, lengua fisurada o depapilda, mácula, placa, pigmentación, costra hemorrágica, necrosis, petequias, queilitis angular.	-Lengua. -Mucosa labial. -Paladar.	No refiere.	-Enjuague con clorhexidina 0,12% o iodo povidona. - Corticoides tópicos o sistémicos. - Antibióticos y antivirales sistémicos.	3 y 28 días.	Se encontró que la falta de higiene bucal, las infecciones oportunistas, el estrés, la inmunosupresión, la vasculitis y la respuesta hiperinflamatoria secundaria a COVID-19 fueron los factores predisponentes para la aparición de lesiones bucales en pacientes con COVID-19. La ulceración oral inducida por estrés puede aumentar entre los pacientes debido al miedo causado por la pandemia. Los pacientes han informado cambios en la sensibilidad en la lengua, cambios en forma de placa en la lengua e hinchazón en el paladar, la lengua y las encías. Las lesiones de la lengua pueden estar asociadas con el aumento de la actividad viral en la mucosa epitelial de la lengua. Por otro lado, la inmunosupresión puede llevar a albergar patógenos oportunistas como <i>Candida albicans</i> , que pueden conducir a las lesiones de la lengua observadas.
Abril 2021 Ortiz López, L.A. et al (34)	1 1 2	43 años 53 años 78	F M F	No refiere.	-Aftas, ardor y depapilación de lengua. -Anosmia, disgeusia, Ardor bucal,	-Mucosa oral y lengua. -Mucosa oral y comisura labial.	No refiere.	-Colutorio acetónico de triamcinolona al 0,05% 3 por día (10 días) -Ungüento con	Aftas y ardor resolvió, salvo depilación	El epitelio de la boca expresa el receptor ACE2, particularmente en la mucosa, la lengua, y las glándulas salivales, por lo que la cavidad bucal parece ser una vía de entrada directa para el SARS-CoV-2. La microbiota bucal parece tener un papel determinante en el desarrollo de coinfecciones tras el contagio,

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
		años			queilitis comisural unilateral. -Xerostomía, petequias, candidiasis psudomebranosa y queilitis angular.	-Mucosa oral, paladar y comisura.		neomicina, nistatina y acetonido triamcinolona (15 días)	de lengua.	así como en la respuesta inmunológica que se dispara después de la infección viral. Entre los síntomas orales relevantes relacionados con la COVID-19, la ageusia parece ser un síntoma inequívoco resultante de dicha patología, no obstante, la evidencia discutida sugiere que otros síntomas clínicos bucales podrían estar directa o indirectamente relacionados con la enfermedad. Son necesarios estudios complementarios multidisciplinario, para confirmar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones orales reportadas.
Mayo 2021 Bashir Nejabi, M. et al (31)	1	62 años	M	Azitromicina 500mg/día (7días) Ceftriaxona 1g cada 12hs (3 días)	Úlcera erosiva dolorosa en la superficie dorsal de la lengua.	Lengua.	Día 14.	Fotobiomodulación (10 días). -Enjuagues con clorhexidina y peróxido de hidrogeno. -Fluconazol 200mg (7 días)	Día 11 resolvió parcialmente la lesión.	El daño del COVID-19 a los órganos respiratorios y otro podrían estar relacionados con la distribución de los receptores de la enzima ACE2. Las células con distribución del receptor ACE2 pueden convertirse en hospedadoras del virus y causar reacciones inflamatorias en órganos y tejidos relacionados como la lengua, las mucosas y las glándulas salivales.
2021 Gomes, A.C. et al (41)	1	22 años	M	Azitromicina 500mg/día (7días) Dexclorafeniramina 2mg/día (10días). Ivermectina 200mcg Budesonida puff/día (5 días)	Dos úlceras dolorosas en el labio inferior. Petequias en la región anterior de la mucosa interna del labio inferior.	Labio inferior.	Día 2.	No refiere.	Día 11 y 15 disminuyó de petequias y curación de la mucosa oral.	El COVID-19 es una enfermedad reciente y debido a la falta de información relacionada con ella no hay evidencia concreta del SARS-CoV-2 sobre el cuerpo humano, especialmente en la región oral. Sin embargo dado los hallazgos clínicos, se sugiere la posibilidad de que el paciente del presente caso clínico haya presentado signos de esta patología en la cavidad oral, ya que las células epiteliales de la mucosa poseen receptores ACE2.
Mayo 2021 Santos Velázquez, T. et al (39)	27	13-19 años 20-29 años 30-39 años 40-49 años	4 F 1 M 1 F 1M 3F 3M 8F 3M	A los 27 pacientes se administró tratamiento antiviral Interferón.	-Sensación quemante y dolorosa de orofaringe (11) -Xerostomía (9) -Aftas bucales (4) -Ageusia (3) -Disgeusia(3) -Anosmia (8) -Neuralgia unilateral	Mucosa bucal. Lengua.	No refiere	No refiere.	No refiere.	Los 27 pacientes recibieron interferón como tratamiento antiviral. Entre las reacciones adversas que ocasiona a nivel del cavidad oral, se describe la xerostomía, sensación de boca seca y faringitis. La sensación quemante y dolosa en orofaringe referida por 11 (40,7%) pacientes fue la manifestación más frecuente. Esto puede deberse a causa de la inflamación de la mucosa que reviste la faringe, descrita como reacción adversa del interferón o como propia manifestación de la enfermedad. Las alteraciones del gusto tales como: ageusia, hipogeusia y disgeusia constituyen otras manifestaciones bucales en

Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
		50-59 años 60-69	1F 1M 1F		de rama del nervio alveolar inferior del trigémino (2) -Glositis (1) -Sensación de cuña entre los dientes (1) -Dolor en la ATM (1)					pacientes con COVID-19. La literatura refiere que el 88% de los pacientes suelen ser manifestaciones muy tempranas de la enfermedad. Esto puede responder a que la ACE2 al que se une el SARS-CoV-2 para entrar a la célula huésped, se expresa altamente en la lengua, piso de boca y gingiva. La población estudiada es limitada. Se identificaron pocas manifestaciones bucales y que el mayor número de ellas son sensación quemante y dolorosa en orofaringe, xerostomía, hiposalivación, glositis y aftas en paladar duro. Se requieren estudios que profundicen en este aspecto, la relación: pacientes con COVID-19, comorbilidad y manifestaciones orales.
2021 Garola, F. et al (38)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Disgeusia. -Erosiones múltiples en la semimucosa labial superior e inferior. -Labios fisurados. -Lengua con fisuras, -Manchas rojas de aspecto petequeal.	-Labio superior e inferior. -Labios -Lengua. -Palatino	No refiere.	No refiere.	No refiere.	Muchas de las lesiones incluidas en esta revisión tendrían un correlato fisiopatológico asociado a fenómenos tromboticos, clínicamente se traduce en manchas rojas de aspecto petequeal. La infección por SARS-CoV-2 generaría un aumento de la permeabilidad vascular y alteración a nivel de las etapas de la hemostasia: vascular-endotelial, plaquetaria y a nivel de factores de coagulación. La alteración de estos mecanismos sumado a una cascada de liberación de significativa de citoquinas proinflamatorias conduciría a una trombosis microvascular. Se deben realizar más estudios por expertos en medicina bucal que describan en forma ordenada las manifestaciones orales y con estudios biomoleculares o serológicos que puedan demostrar la asociación directa con el virus. Se debe tener en cuenta que existen lesiones estomatológicas vinculadas al confinamiento, donde el odontólogo cumple un rol clave para su diagnóstico.
Abril 2021 Rodríguez Casanovas, H.J. et al (46)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	No refiere.	-Anosmia y disgeusia. -Lengua fisurada, irritación de papilas, macroglosia, ardor bucal e infección por hongos. -Placas blancas y eritematosas,	Lengua Paladar Labios Encía Mucosa bucal	De 7 a 21 días.	No refiere.	No refiere.	Estas alteraciones no son exclusivas de la afectación por Covid-19. No hay evidencia que explique una relación causa efecto entre la infección por coronavirus y las manifestaciones en la cavidad oral.

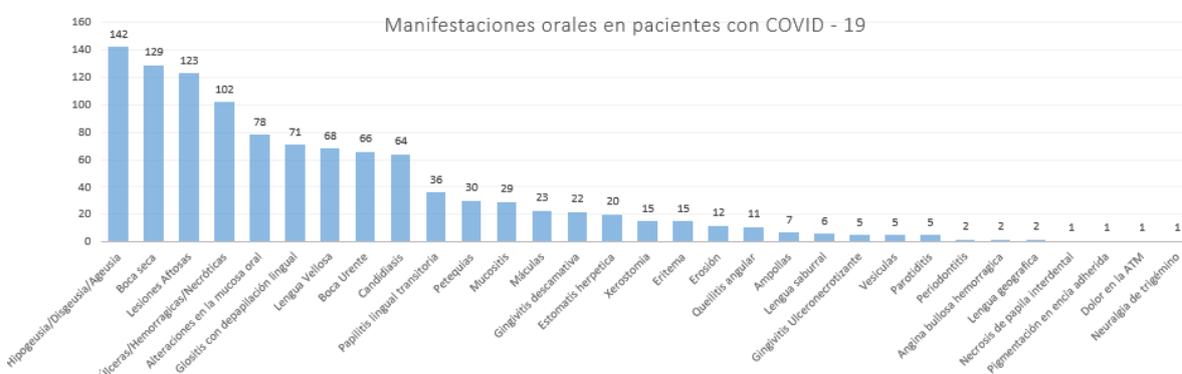
Año y autor	N° de casos	Edad	Sexo	Tratamiento para covid-19	Manifestación oral	Ubicación de la lesión oral	Día de aparición de la lesión	Tratamiento de las lesiones orales	Curación de las lesiones orales	Resultados y Conclusiones
					úlceras irregulares, pequeñas ampollas, petequias y gingivitis descamativa.					
Mayo 2021 Bermúdez Bermúdez, M. et al (33)	91	43 años.	F 41 M 50	No refiere.	-Úlceras y erosiones (16) -Estomatitis aftosa y aftas menores (15) -Máculas y enantema (6) -Eritema y necrosis (necrosis superficial y hemorrágica) (11) -Queilitis comisural (5) -Gingivitis ulcerativa necrotizante, gingivitis descamativa (4) -Petequias (4) -Lesiones herpéticas (3) -Candidiasis (2) -Angina bullosa hemorrágica (1) -Depapilación lingual (1) -Lesiones que presentaron solo un caso fueron incluidas en "otros" (15)	-Lengua (24) -Labios (19) -Paladar (paladar duro o blando) 18 -Mucosa bucal y la encía 7 -Comisura labial(5) -Piso de boca (4) -Zona retromolar (2)	No refiere.	No refiere.	No refiere.	De acuerdo con los hallazgos encontrados, la presencia de manifestaciones mucocutáneas en la cara y la cavidad oral está asociada con la infección por SARS-CoV-2. Es de esperarse que los tejidos con mayor expresión de la ECA2 y TMPRSS2 sean más susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2 y, por ende, presenten algún tipo de lesión. Dentro de los tejidos orales con mayor expresión de dichas moléculas se describió la lengua y sus células descamadas, lo que favorecería una mayor prevalencia de lesiones linguales, como depapilación, papilas linguales prominentes, glositis, úlceras, lengua geográfica, aftas, entre otras, como se evidenció con los casos reportados. Por otro lado, deben considerarse factores, como la severidad de la COVID-19, tratamientos farmacológicos, ventilación mecánica, coinfecciones y estado inmunológico del paciente, que pueden contribuir a un mayor riesgo para estas lesiones.

Se encontraron 833 casos reportados de pacientes infectados con el SARS-CoV-2 confirmado mediante la prueba de PCR, con manifestaciones orales con mayor prevalencia de lesiones en el género femenino con un 53% y el género masculino con un 47%. La edad promedio fue de 43 años. Los sitios más afectados fueron la lengua con un 45,3%, seguida de la mucosa oral con un 26,2%, los labios (superior e inferior) con un 10,8% y paladar (paladar duro y blando) con un 9%. Los sitios de menor afectación fueron la encía con un 4,5%, comisura labial con un 1,4%, zona retromolar con un 1%, piso de boca 0,6%, orofaringe 0,6%, pilar amigdalino 0,2% y unión mucogingival 0,2%.

4.1 Manifestaciones orales en pacientes con COVID-19

Las manifestaciones bucales que se encontraron en la cavidad oral, fueron variadas. Se muestran en el gráfico N°1.

Gráfico N°1: Manifestaciones orales en pacientes con COVID-19



Fuente: Tabla N°1.

Se describirán las primeras 20 manifestaciones orales.

4.1.1 Hipoageusia, disgeusia y ageusia.

Las primeras manifestaciones orales asociadas a la infección del SARS-CoV-2, las más frecuentes son las que producen alteraciones en la percepción del gusto entre las cuales tenemos: disgeusia, hipoageusia y ageusia (37). La literatura refiere que el 88% de los pacientes suelen ser manifestaciones muy tempranas de la enfermedad. Esto puede responder a que la ACE2 al que se une el SARS-CoV-2 para entrar a la célula huésped, se expresa altamente en la lengua, en comparación con los tejidos orales o gingivales (13, 39) Los receptores ECA2 presentes podrían desencadenar la respuesta inflamatoria induciendo cambios a nivel celular, desarrollando trastornos quimio sensibles, como la disgeusia, hipoageusia y ageusia. El virus podría actuar en la trayectoria neuronal periférica del tracto gustativo ocasionando daño directo en las células que expresan ECA2, o generando daño en los nervios craneales encargados de la función gustativa (19). En otros estudios realizados en pacientes hospitalizados con COVID-19 mostraron concentraciones de Zinc significativamente bajas en comparación con los controles de pacientes sanos. El zinc es un elemento esencial no solo para el sistema inmológico y la respuesta inflamatoria, sino también para la

función gustativa a nivel de las papilas y los nervios transmisores de los estímulos gustativos (26).

4.1.2 La boca seca

La sequedad de boca ha sido una de las manifestaciones más reportadas por los pacientes infectado por el SARS-CoV-2. El estudio de Chen L.et al, confirma que la ECA2 también se expresa en las glándulas salivales, el SARS-CoV-2 se puede detectar en la saliva (6) la invasión de los conductos salivales ha sido confirmada por experimentos con modelos animales como el primer ataque del virus, puede ser la causa potencial de sialoadenitis aguda y síntomas relacionados incluyendo malestar, hinchazón, dolor o disfunción de las glándulas salivales secretoras (30). La hiposalivación expone a mayor riesgo de infección del SARS-CoV-2 al alterar la superficie de la mucosa oral como barrera física contra el virus y disminuir la secreción de proteínas y péptidos antivirales en la saliva (26).

4.1.3 Estomatitis aftosa, aftas y aftas menores

En los pacientes infectados con Covid-19 se ha encontrado que afectan distintas zonas de la cavidad oral como la mucosa labial, el dorso, los bordes laterales y vientre lingual, la mucosa bucal, paladar, encía y unión mucogingival. Pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples, generalmente dolorosas.

En el estudio de Brandão, presentaron 7 de 8 pacientes con COVID-19 úlceras de tipo aftosas, las mismas se manifestaron de diferentes tamaños cubierta de membrana mucopurulenta, a lo que se refiere como necrosis superficial, en mucosa labial superior e inferior, lengua dorsal anterior y pilar amigdalino. También explica que las úlceras de tipo aftosa se manifiestan en jóvenes con síntomas leves del SARS-CoV-2, mientras que las lesiones de tipo necróticas en personas de tercera edad e inmunosuprimidos. El tratamiento consistió en aplicar terapia de fotobiomodulación durante 10 días y las úlceras presentaron remisión completa entre 4 y 14 días (15).

En la publicación de Riad, los 21 casos reportados con COVID-19, describen a la estomatitis aftosa con halos blancos ulcerativos con márgenes eritematosos. Población predominante femenina y joven. De los cuales 18 fueron tratados con enjuague bucal con clorhexidina al 0,12% y 3 con paracetamol. Las lesiones presentaron remisión completa de 2 a 4 días (21).

Fernández Nieto, reportó 4 casos de pacientes de 19, 33, 37 y 43 años, infectados con el virus del SARS-CoV-2 presentaron aftas menores que median menos de 1 cm y la mayoría tenía fibrina de color blanco y halo eritematoso, que afectaban mayormente a mucosa paraqueratinizada. Las mismas aparecieron del día 1 al 4 de ser diagnosticado con la enfermedad (11).

Carrera Presas, expresa que es predecible que el virus del SARS-CoV-2, cause lesiones de mucosas, ya que lo hace similar a otros procesos virales. En uno de los pacientes que reporta de 65 años femenino, con hipertensión y diabetes controlada, en la exploración oral se observó ampollas en la mucosa interna del labio inferior y gingivitis descamativa. El tratamiento aplicado fue ácido hialurónico y enjuague bucal con clorhexidina al 0,12%. Presentó en el día 10 remisión completa (10).

Las aftas menores tendieron afectar con mayor frecuencia a los pacientes más jóvenes, en tanto las lesiones más severas y generalizadas afectaron más a los pacientes mayores con comorbilidades agregadas (10, 11, 15, 21). Figura 2.

Los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito pueden estar relacionadas con la alta expresión de la ECA2 en los tejidos epiteliales, la lengua y glándulas salivales, lo que aumenta la susceptibilidad de dichos tejidos a ser infectados por virus del SARS.CoV-2 y por consiguiente a ser lesionados por la respuesta inflamatoria desencadenada por el virus, lo que llevará a los neutrófilos a atacar la mucosa oral (15).

Figura 2: Aftas menores



Fuente: Fernández Nieto D. et al (11)

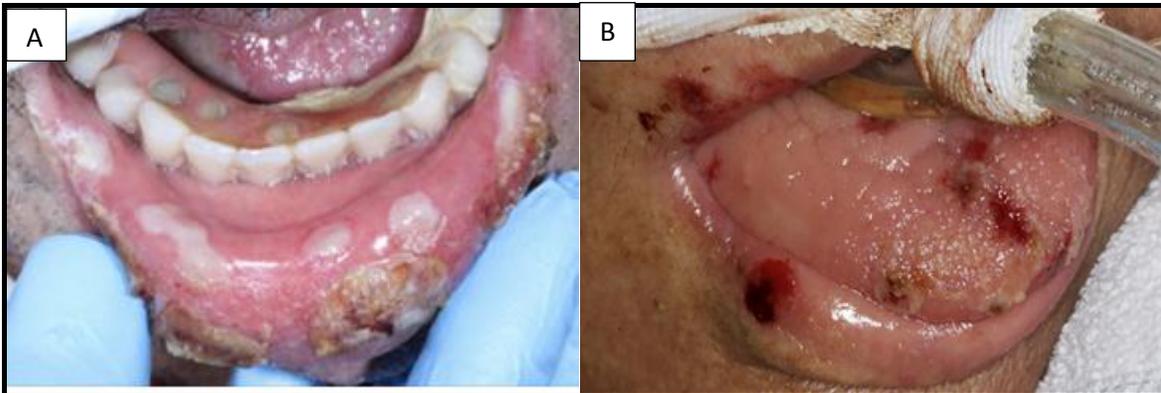
4.1.4 Úlceras

Son frecuentes en pacientes infectados con el virus del SARS-CoV-2, se caracterizan por formar vesículas, ampollas o incluso úlceras con halo eritematoso, con costras hemorrágicas y úlceras necróticas en labios, paladar, mucosa bucal y lengua. Figura 3.

Se encontró que las úlceras se manifiestan de formas irregulares o definidas, asintomáticas o dolorosas y con lesiones únicas o múltiples. La ubicación más frecuente de las lesiones son: mucosa bucal, lengua, paladar, labios, encía, comisura labial y piso de boca.

Algunos autores asocian este tipo de lesiones a procesos virales, ya que la remisión de las mismas suelen presentarse simultáneamente con la resolución de la infección viral (10, 15, 23, 27, 45). Otros atribuyen estas lesiones al estado de inmunosupresión de los pacientes, al estrés ocasionada por el aislamiento social y estancia hospitalaria prolongada (33). Otro factor al que se ha atribuido la aparición de estas úlceras es al tratamiento farmacológico (antibióticos, antivirales, corticoides, antimalarico como hidroxicloquina) que reciben los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 (25). Además de todas las causas comentadas anteriormente, las úlceras orales también pueden atribuirse a la vasculitis provocada por la acumulación excesiva de angiotensina II en las células vasculares. La acumulación excesiva de angiotensina II puede causar vasoconstricción, anomalías vasculares y aumento de la permeabilidad vascular que conduce a la formación de úlceras (23).

Figura 3: úlceras cubiertas con membrana mucopurulenta (necróticas), con costras y hemorrágicas.



A) Úlceras de la mucosa del labio inferior cubiertas por una membrana mucopurulenta y costras. B) Úlceras hemorrágicas en labio inferior y lengua.

Fuente: Brandão T.B. et al (15)

4.1.5 Alteraciones de la mucosa oral

Pueden estar causadas por la inflamación directa de la mucosa oral por el SARS-CoV-2, la sequedad de la mucosa provocada por el virus o la oxigenoterapia, o incluso una deficiente higiene oral debido a imposibilidad de los pacientes debido a su condición crítica de salud.

4.1.6 Glositis con depapilación lingual

Los casos reportados de depapilación lingual de los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 se han manifestado con disgeusia, sensación de ardor y boca seca. Se observó que la depapilación lingual se sitúan en la zona dorsal o bordes laterales de la lengua, las cuales fueron tratadas con enjuagues con una solución que contenía acetónido de triamcinolona al 0,05%, 3 veces al día durante un período de 10 días. Después del tratamiento persistió la depapilación lingual pero desaparecieron la sensación de ardor (44). Figura 4.

Figura 4: Glositis con depapilación lingual en parches



Fuente: A.Díaz Rodríguez M. (44)

También se han reportado edema lingual con indentación de los bordes laterales por aumento de tamaño de la misma y los dientes. Se produce una inflamación de las papilas anteriores que hemos denominado papilitis lingual transitoria en forma U. Esto puede deberse a un origen multifactorial: inflamación directa de la mucosa oral por el SARS-CoV-2, sequedad de la mucosa provocada por el virus o la oxígeno terapia o incluso una higiene oral inadecuada debido a la situación de los pacientes.

Otro hallazgo es la glositis con depapilación en parches, recientemente denominado aframbuesada o “lengua COVID” se parece a la lengua geográfica, su aparición puede deberse a la infección directa del virus en la lengua por los receptores ACE2 o por el aumento de interleucina-6 que presentan los pacientes con covid-19, no obstante hacen falta futuros estudios para conocer mejor esta relación y patogenia (24).

4.1.7 Lengua vellosa

Se produce como resultado del crecimiento excesivo y la inflamación de las papilas que se encuentran en la superficie de la lengua. El recubrimiento de la lengua contiene células que coexpresan ACE2 y TMPRSS2 y expresan abundantemente TMPRSS2, que son factores determinantes de la infección por SARS-CoV-2. Lo que teóricamente podría ser un factor promotor de infecciones (5).

4.1.8 Boca urente

Se refiere a la sensación de dolor, ardor o prurito lingual o en toda la cavidad oral. Esto puede estar en relacionado con la afectación neurológica que produce el COVID-19. Este ardor en boca puede ser un signo de infección por SARS-CoV-2. Una hipótesis para explicar estos síntomas en la cavidad oral es que el SARS-CoV-2 puede provocar hemólisis (los eritrocitos tienen receptores ACE2) y competir con la hepcidina, provocando aumento de ferritina sérica y, paradójicamente, anemia y ferropenia; al igual que con la ferropenia, los pacientes con COVID-19 podrían presentar aftas y boca urente (24).

4.1.9 Candidiasis

Las lesiones de candidiasis pseudomembranosa oral se ha desarrollado como una lesión de parches o placas blancas localizadas o dispersas, que pueden ser dolorosa o asociarse a una sensación de ardor en la zona afectada. Las que se reportaron tienen una ubicación en el dorso de la lengua y paladar. La *Candida Albicans* es parte de la microflora de la cavidad oral y se ha descrito que puede causar infecciones oportunistas ante procesos inflamatorios, xerostomía, utilización de antibióticos de amplio espectro, corticoides, antivirales o alteraciones del sistema inmunológico (14). Se ha informado que el interferón, utilizado por sus actividades antivirales, reduce la gravedad de la enfermedad COVID-19, cuyos efectos secundarios orales comunes pueden incluir sequedad de boca, lo que resulta en casos frecuentes de candidiasis oral (23).

En caso de que la candidiasis orofaríngea no sea tratada o el tratamiento sea ineficaz, la infección puede propagarse desde la orofaringe al esófago o sistémicamente a través del torrente sanguíneo, lo que podría producir una candidemia con morbilidad significativa o incluso mortalidad, por lo que es importante que los pacientes con Covid-19 sean diagnosticados y tratados oportunamente (14).

4.1.10 Papilitis lingual transitoria

Se ha encontrado un hallazgo característico en la lengua como la inflamación de las papilas anteriores que se ha denominado papilitis lingual transitoria en forma de U, causando edema lingual con indentación en los laterales por aumento de tamaño de la misma y roce de los dientes. Esto puede deberse a un origen de causa multifactorial: inflamación directa por el SARS-CoV-2, sequedad de la mucosa, oxigenoterapia o incluso por una higiene oral inadecuada debido a la situación de los pacientes (24). Figura 5.

Figura 5: Papilitis lingual



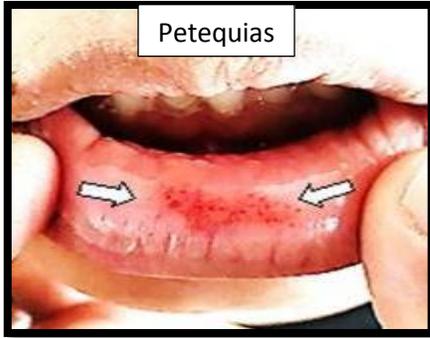
Fuente: Nuño González A. et al (24)

4.1.11 Petequias

Las lesiones vasculares producen hematomas o equimosis, eritema, hemorragias y petequias ubicadas en paladar (duro y blando), piso de boca, mucosa ventral de lengua y mucosa labial. Se producen por alteración de la coagulación. Las petequias en la cavidad oral pueden estar asociadas a problemas de trombocitopenia por el COVID-19 (45). La trombocitopenia leve ($50\ 000$ - $150\ 000$ plaquetas / mm^3) se encuentra comúnmente en las infecciones virales y se ha descrito en el 36% de los pacientes con COVID-19 (49). La infección por SARS-CoV-2 generaría un aumento de la permeabilidad vascular y alteración de las etapas de hemostasia (38) por lo que, su patogénesis es multifactorial: la tormenta de citoquinas hiperinflamatoria inducida por la infección viral induce a un estado protrombótico endotelial y activación de las plaquetas y el consumo (49). La alteración de estos mecanismos y sumado a una cascada de liberación significativa de citoquinas proinflamatoria conduciría a una trombosis microvascular (38). Figura 6.

La reducción de plaquetas también puede estar influenciada por una agresión viral directa a la médula ósea y el uso de antibióticos, antivirales y otros agentes puede reducir aún más el recuento de plaquetas (49).

Figura 6: Petequias en labio inferior.



Fuente: Corchuelo J, Ulloa FC (49)

4.1.12 Mucositis

La inflamación de la mucosa oral de los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 es posible que sea generada por la acción del virus, por la sequedad de la mucosa oral o el estado de inmunosupresión del paciente. El SARS-CoV-2 también puede causar una tormenta de citocinas, que puede agravar las condiciones autoinmunes existentes (23).

4.1.13 Máculas

Las máculas se describieron como lesiones rojizas, púrpuras que afectaron principalmente paladar, lengua y labios. Todas las lesiones fueron documentadas desde lesiones únicas con márgenes difusos hasta lesiones múltiples irregulares (16, 25, 40, 49). La mayoría de los autores atribuyen estas lesiones a la acción del virus en el organismo. Pueden estar inducidas por la acción inflamatoria causada por el SARS-CoV-2 o con la alteración vascular trombótica por la acción de mediadores en las paredes microvasculares, lo que genera un daño en las células endoteliales y una trombosis microvascular (38). Las máculas rojizas en paladar duro se trató con paracetamol durante 5 días y enjuagues con clorhexidina al 0,12%, en el día 14 presentó remisión completa (37). Figura 7.

Figura 7: Múltiples máculas rojizas en paladar duro.



Fuente: Cruz Tapia et al (22)

4.1.14 Gingivitis descamativa

Las lesiones que afectaron al tejido gingival incluyeron gingivitis, gingivitis descamativa y gingivitis ulcero-necrotizante. Todas estas se manifestaron como dolorosas. Su mejoría se produjo en simultáneo con la recuperación de los síntomas de la enfermedad (10, 18, 23, 25, 33, 46). La gingivitis descamativa se trató con ácido hialurónico y enjuague bucal con clorhexidina al 0,12% (25,37).

En cuanto a la gingivitis ulcero-necrotizante, se asocia su manifestación a una coinfección bacteriana.

4.1.15 Estomatitis herpética

Las lesiones por Virus del Herpes Simple (VHS) se han desarrollado en mucosa bucal, lengua y labios. Este tipo de lesiones se presentaron como múltiples úlceras dolorosas redondas de color gris amarillento con halo eritematoso. Las manifestaciones de estas lesiones precedieron, coincidieron o siguieron a los síntomas del COVID-19 (45). Dentro de las causas atribuidas se menciona que el estado de inmunosupresión que presenta el paciente infectado con el SARS-CoV-2, desencadena una reactivación del virus del herpes simple, potenciada por la reacción inflamatoria asociada al COVID-19 (25).

4.1.16 Xerostomía

Las glándulas salivales tienen coexpresión de ACE2, se ha demostrado que el virus tiene alta afinidad al receptor ACE2 lo que podría provocar la disfunción o destrucción de las glándulas salivales. También se puede estar relacionado como efecto secundario del tratamiento farmacológico que reciben los pacientes para tratar la enfermedad.

4.1.17 Eritema

Las lesiones eritematosas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Por lo general se describe como lesión única. Se ha reportado su aparición en paladar duro, lengua y orofaringe. Este tipo de lesiones se ha asociado con una posible vasculitis, inducida por inflamación vascular, exantema viral, enfermedad similar a la de Kawasaki, reacción adversa a tratamientos farmacológicos o una reacción de hipersensibilidad del tejido epitelial de la mucosa oral ante la presencia del SARS-CoV-2 (14, 19, 22, 38, 40, 45, 49).

4.1.18 Erosión

En el caso de las erosiones, se le atribuye como factor etiológico a la agresión viral directa del SARS-CoV-2 a mucosas y tejido vascular, puesto que estos presentan una mayor expresión de ACE2 receptores que utiliza el virus para replicarse (5, 49).

4.1.19 Queilitis angular

Las lesiones de queilitis angular, se describieron como fisuras, lesiones escamosas o erosiones en las comisuras labiales, las cuales pueden presentarse en forma de unilateral o bilateral, frecuentemente son dolorosas. Se han encontrado reportes de erosión en comisuras labiales, junto con manifestaciones de boca seca y disgeusia, lo que sugiere que están relacionados con un estado de inmunosupresión o estrés. Que fueron tratadas con ungüento de neomicina, nistatina y acetónido de triancinolona 3 veces por día, presentaron en el día 15 remisión completa de las lesiones (44). Figura 8.

Figura 8: Queilitis angular unilateral.



Fuente: Díaz Rodríguez M. et al (44)

4.1.20 Parotiditis

Se han reportado 5 casos de parotiditis, 3 de los cuales se manifestaron en el mismo momento que se diagnosticó al paciente con SARS-CoV-2, la propagación del virus en el tejido parotídeo, puede ser debido a la presencia del receptor del virus dentro de la glándula parótida. Es posible que el virus cause infección de las glándulas salivales, en estadios tempranos, debido a la expresión de ACE2 en las glándulas. La ACE2 actúa como receptor para que el virus pueda entrar a las células y se replique. Se ha encontrado que el SARS-CoV-2 parece depender de proteínas ricas en ácido siálico y gangliósidos, que se encuentran, principalmente en el cerebro; estas proteínas juegan un papel importante en la replicación del patógeno a nivel celular. Las glándulas salivales mayores y menores secretan saliva que tiene un contenido alto de ácido siálico y ECA2. Este hallazgo pone de manifiesto el papel de la saliva como transmisora de la infección (19).

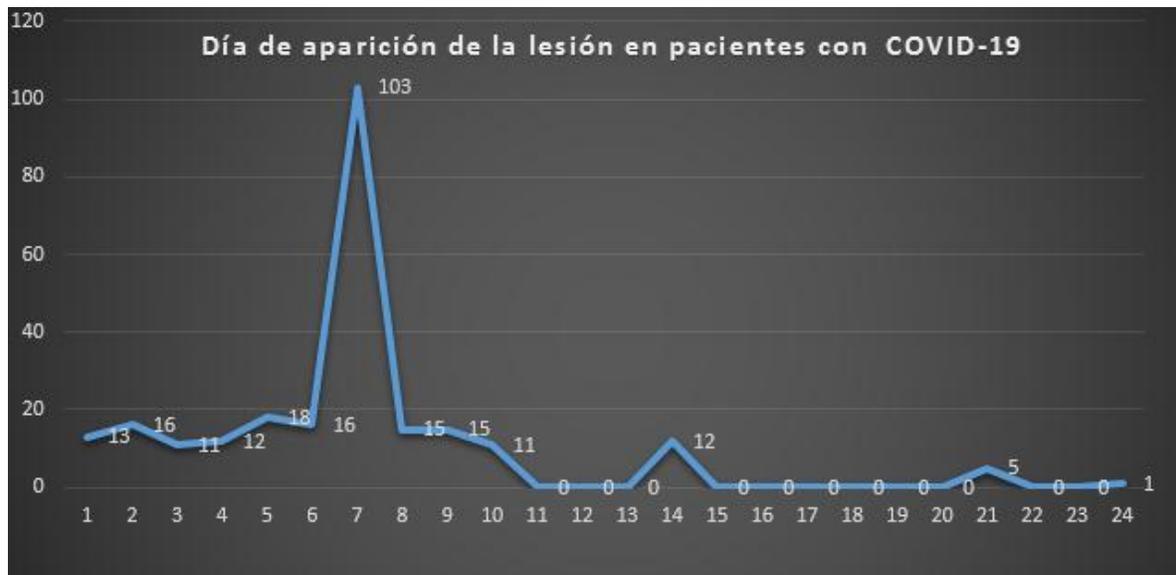
4.1.21 Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal podría tener implicaciones sistémicas y estar asociada con la enfermedad severa de la COVID-19 y las comorbilidades. En pacientes diabéticos la expresión de ACE2 se puede alterar debido al tratamiento con insulina e inhibidores de la ACE, al igual que en la hipertensión arterial la presencia de periodontitis puede representar un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 (19). El epitelio de la bolsa periodontal está formado por la extensión del epitelio sulcular, el cual coexpresa ACE2 y TMPRSS2, dado que la capa celular es fina, creemos que existe un alto riesgo de infección interna (5). Razón por la cual se considera que las bolsas periodontales pueden servir como reservorio para el virus, ya que en estas se han aislado otras especies virales de la familia del herpes simple, por lo que pueden ser un nicho favorable para distintos tipos de virus (19).

4.2 Día de aparición de la lesión en los pacientes con COVID-19

Las lesiones orales se manifestaron en una mayor frecuencia a partir del día 7 de estar cursando la enfermedad del COVID-19. Se muestra en el gráfico N°2.

Gráfico 2: Día de aparición de la lesión en los pacientes con COVID-19



Fuente: Tabla N°1.

4.3 Tratamiento de las lesiones orales en los pacientes con COVID-19

El tratamiento de las lesiones fueron en su mayoría mediante el uso de enjuagues bucales antibacterianos (clorhexidina al 0,12%), seguida de enjuagues anti fúngicos (nistatina), también algunos realizaron aplicación de fotobiomodulación (luz monocromática), ácido hialuronico, antibióticos tópicos (neomicina), corticoides tópicos, saliva artificial y anestésicos tópico.

En algunos casos fueron tratados con medicamentos sistémicos como antibióticos, anti fúngicos, corticoides y analgésicos. En el grafico 3 se muestra la frecuencia de los fármacos empleados.

Gráfico 3: Tratamiento de las lesiones orales en los pacientes con COVID-19



Fuente: Tabla N°1.

4.4 Día de curación de las lesiones orales de los pacientes con COVID-19

La mayoría de las lesiones orales presentaron remisión al finalizar la infección del SARS-CoV-2 en día 21. Se muestra en el gráfico 4.

Gráfico 4: Día de curación de las lesiones orales en los pacientes con COVID-19



Fuente: Tabla N°1

5. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se han encontrado una amplia gama de manifestaciones orales en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, la más reportadas en la literatura son las alteraciones del gusto como la disgeusia, hipogeusia y ageusia, e incluso consideradas como las primeras manifestaciones orales de la enfermedad. Esto puede responder a que la ACE2 al que se une el SARS-CoV-2 para entrar a la célula huésped, se expresa altamente en la lengua, en comparación con los tejidos orales o gingivales (13, 39). Los receptores ECA2 presentes podrían desencadenar la respuesta inflamatoria, desarrollando trastornos quimio sensibles. Paralelamente algunos autores han planteado la hipótesis de que el virus podría actuar en la trayectoria neuronal periférica del tracto gustativo ocasionando daño en los nervios craneales encargados de la función gustativa como los nervios neumogástrico, glossofaríngeo y facial (19). También se atribuyó que las alteraciones del gusto están dados por la deficiencia de zinc que presentan los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. El zinc es un elemento esencial no solo para el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria, sino también para función gustativa a nivel de las papilas y los nervios transmisores de los estímulos gustativos (26).

También se encontró una frecuencia significativa de boca seca, lesiones de tipo aftosas, úlceras con halo eritematoso, úlceras con costras hemorrágicas y necróticas, glositis con depapilación en parches en lengua, lengua vellosa, boca urente, candidiasis, papilitis lingual transitoria, seguidas en menor frecuencia petequias, mucositis, máculas, gingivitis descamativa, estomatitis herpética, xerostomía, eritema, erosión y queilitis angular.

Se evidenció que las lesiones orales se asocian con la expresión de marcadores ACE2 y TMPRSS2, estudios histológicos han demostrado que los tejidos orales con una mayor expresión de estos marcadores se ha mencionado a la lengua, seguida de la mucosa oral, gingival y glándulas salivales, razón por la cual se cree que son más susceptibles de ser infectados por el SARS-CoV-2 (5). La interacción entre la ACE2 y la proteína pico (S) del SARS-CoV-2 permitirá la entrada viral. Esto puede resultar en la manifestación de signos y síntomas en la cavidad oral de los pacientes con Covid-19 (49). En contraparte las manifestaciones orales desarrolladas, se asocian a otras condiciones como la inmunosupresión, estrés causada por el aislamiento social, miedo a perder a un ser querido, estar hospitalizado, higiene bucal deficiente y tratamiento farmacológico que reciben como tratamiento de la enfermedad. Cabe destacar que los síntomas bucales pueden estar relacionados con la falta de un cuidado bucal adecuado y un examen de la cavidad oral en el hospital, ya que la prioridad es salvar vidas durante esta pandemia.

Lesiones vasculares como petequias, eritemas, máculas entre otras. En todas las publicaciones analizadas no se han encontrado descripción de la aplicación de técnicas complementarias, como la diascopía o vitropresión que pudieran ser de utilidad para determinar la naturaleza trombótica o por extravasación de las lesiones.

Se necesitan más investigaciones para determinar el mecanismo patológico de las manifestaciones orales en el paciente con COVID-19. En este contexto, se debe enfatizar la importancia del examen clínico oral de los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 confirmado o sospechoso. En consecuencia, una inspección precisa de la cavidad bucal, siempre con el dispositivo de protección obligatorio, podría ser crucial en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida, evitando subestimaciones y diagnósticos erróneos de signos y síntomas orales.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mohammad Ridware Mungroo, Navced Ahmed Khan, Ruqayyo Siddique. La creciente importancia del nuevo coronavirus. *Práctica Hospitalaria* 2021, volumen 49, número 1, pág.1-11. 14 de abril 2021. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.2020.1828888>
- 2) https://www.google.com/search?q=cantidad+de+casos+de+covid+en+el+mundo+hasta+15+de+junio+2021&ei=wKkIYfSzMo3K1sQPrauPmAY&oq=cantidad+de+casos+de+covid+en+el+mundo+hasta+15+de+junio+2021&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EA NKBAhBGAFQj4ADWNqGA2DLrQNoAXAAeACAAbEJiAHKDJIBBzEuMi43LTGYA QCgAQHAAQE&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwj0k-qB55PyAhUNpZUCHa3VA2MQ4dUDCA4&uact=5
- 3) Rodriguez Rodriguez Lourdes del Carmen, Virginia Núñez Luna. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (Covid 19). *Del Coyoacan-México* 2020, volumen 30, pág.8-18. 15 de junio 2021. Disponible en: <http://raq.fundacionbenaim.org.ar/notas-especial-covid/3-FISIOPATOLOGIA-Y-MANIFESTACIONES.pdf>
- 4) Huang, N., Perez, P., Kato, T., Mikami, Y., Okuda, K., Gilmore, RC, Domínguez Conde, C., Gasmi, B., Stein, S., Beach, M., Pelayo, E., Maldonado, J., LaFont, B., Padilla, R., Murrah, V., Maile, R., Lovell, W., Wallet, S., Bowman, NM, Meinig, SL, Byrd, KM (2020). Atlas integrados unicelulares revelan un eje de transmisión e infección oral del SARS-CoV-2. *medRxiv: el servidor de preimpresión para ciencias de la salud*, 2020.10.26.20219089.18 de junio del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605572/>
- 5) Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, Yamamoto Y, Sugimoto M, Yakeishi M, Tsukinoki K. Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 20;21(17):6000. doi: 10.3390/ijms21176000. PMID: 32825469; PMCID: PMC7503451. 26 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6000>
- 6) Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, Shen Z, Guo F, Zhang Q, Jin Y, Wang L, Wang S. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif.* 2020 Dec;53(12):e12923. doi: 10.1111/cpr.12923. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073910; PMCID: PMC7645955. 15 de junio de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073910/>
- 7) Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo , Gang Ye , Qibin Geng , Ashley Auerbach , Fang Li. Mecanismos de entrada celular del SARS-CoV-2. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* de mayo de 2020, 117 (21) 11727-11734; DOI: 10.1073 / pnas.2003138117. 26 de abril de 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206788>
- 8) Villanueva-Sánchez Francisco Germán, Escalante-Macías Lilia Haidé. SARS-CoV-2 Modelo de Inoculación en la Cavidad Oral. *Revisión de la Literatura. Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Dic; 14(4): 495-500. 26 de Abril 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400495>.
- 9) Pastrian, S. G. Presencia y expresión del receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *Int. J. Odontostomat.*, 14(4):501-507, 2020. 24 de abril de 2021. URL disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342365767_Presencia_y_Expresion_del_Receptor_ACE2_Target_de_SARS-CoV-

[2 en Tejidos Humanos y Cavidad Oral Posibles Rutas de Infección en Organos Orales](#)

- 10) Carreras-Presas M.C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Lesiones vesiculobullosas orales asociadas con la infección por SARS-CoV-2. Dis oral. Abril de 2021; 27 Suppl 3: 710-712. doi: 10.1111 / odi.13382. Publicación electrónica del 29 de mayo de 2020. PMID: 32369674; PMCID: PMC7267423. 26 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267423/>
- 11) Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A. Minor aphthae associated with SARS-CoV-2 infection. Int J Dermatol. 2020 Aug;59 (8):1022-1023. doi: 10.1111/ijd.15004. PMID: 32557570; PMCID: PMC7323002. 25 de abril 2021. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijd.15004>
- 12) Nemeth-Kohanszky María Eugenia, Matus-Abásolo Carolina Paz, Carrasco-Soto Rolando Rafael. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2020 Dic; 14 (4): 555-560. 28 de abril 2021. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2020000400555&script=sci_arttext&lng=n
- 13) Cornejo Ovalle M, Espinosa Santander I. COVID-19 y manifestaciones orales (base de datos en líneas). Chile: Int. J. Odontostomat. vol.14 no.4 Temuco dic. 2020. 14 de abril de 2021. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2020000400538&script=sci_arttext&lng=n
- 14) 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. 26 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2820%2930447-1>
- 15) Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB, Santos-Silva AR, Migliorati CA. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021 Feb;131(2):e45-e51. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.014. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32888876; PMCID: PMC7434495. 27 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
- 16) Soares C.D, de Carvalho RA, de Carvalho KA, de Carvlho MGD, de Almeida OP.(2020)Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19.Med Oral Patol Oral Cir Bucal.25(4):e563-e564. 26 de abril 2021. Disponible en: <https://odontologos.com.co/noticia/lesiones-orales-en-pacientes-con-covid-19>
- 17) Falcón Guerrero, B. E. & Falcón Pasapera, G. S. Repercusiones en la cavidad oral causadas por la infección con COVID-19. Int. J. Odontostomat., 15(1):23-26, 2021. 20 de abril 2021. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v15n1/0718-381X-ijodontos-15-01-23.pdf>
- 18) Gutiérrez Flores R, Zambrano Rodríguez G. Implicaciones bucales por covid-19. Odontol. Sanmarquina 2020; 23(4): 419-423. 20 de abril de 2021. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/19104/15996>

- 19) Parra-Sanabria E.A, Bermúdez-Bermúdez M, Rueda-Jiménez A. Manifestaciones orales y maxilofaciales asociadas a la COVID-19. Revisión de la literatura. Colombia. *Acta Odol Col.* 2020; 10(Supl.COVID-19):60-80. 20 de abril 2021. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/89447>
- 20) Katz J, Yue S. Increased odds ratio for COVID-19 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2021 Jan;50(1):114-117. doi: 10.1111/jop.13114. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33064856. 25 de abril 2021. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jop.13114>
- 21) Riad A, Kassem I, Stanek J, Badrah M, Klugarova J, Klugar M. Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: Case-series and literature review. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14735. doi: 10.1111/dth.14735. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33389769; PMCID: PMC7883083. 25 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883083/>
- 22) Cruz Tapia R.O., Peraza Labrador A.J., Magno Guimaraes D., Matos Valdez L.H. Lesiones de la mucosa oral en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Informe de cuatro casos. ¿Son un verdadero signo de la enfermedad COVID-19? *Dentista de Spec care.* 2020 Noviembre; 40 (6): 555-560. doi: 10.1111 / scd.12520. Epub 2020 3 de septiembre. 25 de abril 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882068/>
- 23) Singh G, Priya H, Mishra D, Kumar H, Monga N, Kumari K. Oral manifestations and dental practice recommendations during COVID-19 pandemic. *J Family Med Prim Care.* 2021 Jan;10(1):102-109. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1605_20. Epub 2021 Jan 30. PMID: 34017710; PMCID: PMC8132769. 10 de Junio 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017710/>
- 24) Nuño Gonzalez A., Megaletsky K., Carrillo P.M. et al., ¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campaña, Madrid: *Actas Dermo-Sifiliográficas*-2612;no of pages 5 feb.2021. 14 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731021001071>
- 25) 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. 25 de abril 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680331/>
- 26) Tsuchiya H. Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. *Dent J (Basel).* 2021 Mar 11;9(3):32. doi: 10.3390/dj9030032. PMID: 33799583; PMCID: PMC7999671. 26 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999671/pdf/dentistry-09-00032.pdf>
- 27) La Rosa GRM, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 14;7:571214. doi: 10.3389/fmed.2020.571214. PMID: 33521007; PMCID: PMC7840611. 27 de abril 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7840611/>
- 28) Parra-Ortega I, Rodriguez-Ortega D. SARS-CoV-2 impact on oral health: A general view. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021 Jan 26;78(2):91-94. doi:

- 10.24875/BMHIM.20000192. PMID: 33497372. 27 de abril 2021. Disponible en: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=196
- 29) Paradowska-Stolarz AM. Manifestaciones orales de COVID-19: Breve reseña. *Dent Med Probl.* 2021 Jan-Mar;58(1):123-126. doi: 10.17219/dmp/131989. PMID: 33590976. 27 de mayo 2021. Disponible en: <https://www.dmp.umed.wroc.pl/pdf/2021/58/1/123.pdf>
- 30) Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 desde la perspectiva de los dentistas: reporte de un caso y breve revisión de más 170 casos. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14717. doi: 10.1111/dth.14717. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33368888; PMCID: PMC7883121. 15 de mayo 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883121/>
- 31) Nejabi MB, Noor NAS, Raufi N, Essar MY, Ehsan E, Shah J, Shah A, Nemat A. Ulcera de lengua en un paciente con COVID-19: presentación de un caso. *BMC Oral Health.* 2021 May 20;21(1):273. doi: 10.1186/s12903-021-01635-8. PMID: 34016110; PMCID: PMC8135170. 15 de mayo 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8135170/>
- 32) Salas Orozco MF, Niño-Martínez N, Martínez-Castañón GA, Patiño Marín N, Sámano Valencia C, Dipp Velázquez FA, Sosa Munguía PDC, Casillas Santana MA. Presencia de SARS-CoV-2 y sus factores de entrada en tejidos y células orales. *Medicina (Kaunas).* 2021 May 23;57(6):523. doi: 10.3390/medicina57060523. PMID: 34070998. 03 de junio 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070998/>
- 33) Bermúdez Bermúdez M, Cuadro Montero KM, et al. Manifestaciones en la cavidad bucal y en la cara asociadas a la COVID-19. *Univ.Med.*2021;62(3). Colombia. 03 de junio 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-3mcbc>
- 34) Ortiz LLA, Palazuelos RDF, Lam RJF, Castillo DLA. Papel de los tejidos orales durante la infección por SARS-CoV-2. *Rev ADM.* 2021; 78 (3): 167-175. 05 de junio 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/100075>
- 35) Sanabria, Erika Alexandra Parra, et al. "Manifestaciones orales y maxilofaciales asociadas a la COVID-19. Revisión de la literatura." *Acta Odontológica Colombiana* 10.Supl. COVID-19) (2020). 10 de mayo 2021. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/89447>
- 36) Díaz Guerrero Yaimeé; GUERRERO, D. Y. Manifestaciones Orales Relacionadas con la COVID-19. *Int. J. Odontostomat*, 2021, vol. 15, no 2, p. 307-308. 10 de mayo 2021. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v15n2/0718-381X-ijodontos-15-02-307.pdf>
- 37) Barrera Bósquez Jennifer, Héctor Guzmán Gallardo, and Mónica Valle Villamarín. "MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS AL COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRAFICA." *Revista Científica Especialidades Odontológicas UG* 4.2 (2021). 28 de mayo 2021. Disponible en: <https://www.revistas.ug.edu.ec/index.php/eoug/article/view/62>
- 38) Garola, Federico, Nicolás Leonardi, and Gerardo Gilligan. "Covid-19 Manifestaciones Orales. Revisión de la Literatura." 10 de junio 2021. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Gerardo-Gilligan/publication/351918652_Oral_manifestations_of_Covid-19_A_narrative_review_text_in_Spanish/links/60aff517a6fdcc647ee33204/Oral-manifestations-of-Covid-19-A-narrative-review-text-in-Spanish.pdf

- 39) Santos-Velázquez, Taimí, and Lisvan Aciet-Cruz. "Manifestaciones bucales en pacientes con COVID-19 atendidos en un centro de aislamiento en Las Tunas." *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* 46.3 (2021). 15 de junio. Disponible en: http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2808/pdf_796
- 40) Atukorallaya DS, Ratnayake RK. Infección de la mucosa oral, la saliva y el COVID-19 en el cuidado de la salud bucal. *Front Med (Lausana)*. 22 de abril de 2021; 8: 656926. doi: 10.3389 / fmed.2021.656926. PMID: 33968961; PMCID: PMC8100190. 10 de mayo 2021. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100190/?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100190/?log$=activity)
- 41) Gomes, Amanda Claudino, et al. Alteraciones Orales en un Paciente con COVID-19: Reporte de un Caso y Actualización de los Principales Hallazgos. *International journal of odontostomatology*, 2021, vol. 15, no 2, p. 315-319.10 de junio 2021. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000200315&script=sci_arttext
- 42) Orcina, Bernardo da Fonseca; Santos, Paulo Sérgio da Silva. Manifestación Oral de COVID-19 y la Rápida Resolución de los Síntomas Después del Tratamiento con Phtalox: una Serie de Casos. *International journal of odontostomatology*, 2021, vol. 15, no 1, p. 67-70. 15 de junio 2021. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000100067&script=sci_arttext&tlng=e
- 43) Rodríguez González, Yailys. El nuevo coronavirus y su relación con la Estomatología. La respuesta inmunitaria de nuestro organismo. En *Cienciamayabeque2021*. 2021.15 de junio 2021. Disponible en: <http://www.cienciamayabeque2021.sld.cu/index.php/Fcvcm/Cienciamayabeque2021/paper/view/22/22>
- 44) Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis*. 2020 Jul 22:10.1111/odi.13555. doi: 10.1111/odi.13555. Epub ahead of print. PMID: 32697005; PMCID: PMC7404436. 10 de junio 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404436/>
- 45) 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. 22 de mayo 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744903/>
- 46) Rodriguez Casanova Hector. Diaz Milagros. Manifestaciones orales más comunes en COVID-19. *Dental Tribune*. April 16 2021. 15 de junio. Disponible en: <https://la.dental-tribune.com/news/manifestaciones-orales-mas-comunes-de-covid-19/>
- 47) Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021 Mar 1:10.1002/rmv.2226. doi: 10.1002/rmv.2226. Epub ahead of print. PMID: 33646645; PMCID: PMC8014590. 10 de junio 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014590/>

- 48) Ciccarese G, Drago F. et al. Erosiones bucales y petequias durante la infección por SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 24 junio 2020. 10 de junio 2021. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26221>
- 49) Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:154-157. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.071. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32882435; PMCID: PMC7462545. 10 junio 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882435/>