

# Covid-19 Manifestaciones Orales. Revisión de la Literatura

**AUTORES:****Garola, Federico<sup>(1)</sup>****Leonardi, Nicolás<sup>(2)</sup>****Gilligan, Gerardo<sup>(3)</sup>**

## RESUMEN

**Introducción:** Durante el año 2020, la humanidad ha sido afectada por la pandemia de SARS-CoV-2 (en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Esta infección viral afectó al ser humano llevando a una multiplicidad de alteraciones, síntomas y signos, pudiendo llegar a comprometer la vida de la persona. La enfermedad de Coronavirus-19 (Covid-19), afecta también órganos de incumbencia odontoestomatológica. Entre ellos, el sistema estomatognático y particularmente la mucosa bucal son tejidos *target* del virus y por lo tanto, también podrían ser afectados a través de dife-

rentes lesiones. El objetivo de este trabajo fue revisar el estado actual del conocimiento sobre las manifestaciones bucales de infección por SARS-CoV-2 reportados en la literatura mundial como guía de diagnóstico útil para la práctica odontológica general. **Materiales y Métodos:** Se realizó la búsqueda de trabajos científicos en cuatro motores de búsquedas electrónicos con palabras claves, haciendo alusión a lesiones bucales asociadas a SARS-CoV-2. Una vez analizados los resultados, se procedió a la revisión crítica de cada uno de los artículos. **Discusión:** Se encontraron artículos que informaron múltiples manifestaciones bucales asociadas a SARS-CoV, aunque también es destacable que la mayoría de las condiciones bucales reportadas están

- 1) Odontólogo con fines de perfeccionamiento. Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).
- 2) Odontólogo, Docente Autorizado. Cátedra Medicina Bucal, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Odontología, Universidad Católica de Córdoba (Argentina).
- 3) Doctor en Odontología. Profesor Asistente. Cátedra de Estomatología "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

**Contacto con el autor responsable:** Dr Gerardo Gilligan - E-mail: ggilligan@unc.edu.ar

Fuentes de financiamiento: Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

asociadas a patologías ligadas al confinamiento, cuarentena o aislamiento. Estas situaciones llevarían a estrés, inmunosupresión y desequilibrio emocional de los pacientes y consecuente desarrollo de lesiones ligadas a esta coyuntura. Las lesiones mayormente descritas son erosiones o úlceras, con una configuración clínica similar a las manifestaciones herpéticas, acompañadas o no de lesiones vasculares posiblemente de origen trombótico. Hasta la realización de este texto, solo un trabajo publicado logró vincular lesiones bucales con infección por mediante estudios histológicos e inmunohistoquímicos. **Conclusiones:** Debido a que Covid19 es una infección relativamente nueva, se deben seguir generando más trabajos por expertos en medicina bucal que describan las manifestaciones bucales de la infección de forma ordenada y con estudios biomoleculares o serológicos que puedan demostrar una 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.

**PALABRAS CLAVES:** SARS-CoV-2; COVID-19; manifestaciones bucales.

## ABSTRACT

**Introduction:** During 2020, humanity has been affected by the SARS-CoV-2 pandemic. The coronavirus 19 disease affected humans, leading to a multiplicity of clinical alterations and symptoms that could compromise the life of the patient. The stomatognathic system and particularly oral mucosa could be target organs of the virus. Consequently, they are affected through different pathological conditions. The aim of this study was to review the current state of knowledge about the oral manifestations of SARS-Cov-2 infection reported in the literature as a useful diagnostic guide for general dental practice. **Materials and methods.** Scientific articles were searched through four search engines. Keywords alluding to oral lesions associated with SARS-CoV-2 were entered. Once the results were

analyzed it was performed a critical review of the current literature highlighting description of oral lesions.

**Discussion:** Multiple oral manifestations associated with Coronavirus-19 were found, although it is also noteworthy that most of the oral conditions reported are associated with pathological scenarios linked to confinement, quarantine or isolation. These situations would lead to stress, immunosuppression and emotional imbalance and a consequent development of lesions related to this situation. The most described lesions were erosions or ulcers, with a clinical configuration similar to herpetic manifestations, accompanied or not by vascular lesions possibly of thrombotic origin. Until the completion of this text, only one published study linked oral lesions with SARS-CoV-2 infection through histological and immunohistochemical studies.

**Conclusion:** Because of coronavirus-19 is a novel infection, further studies and robust scientific evidence is needed to be generated by experts in oral medicine. Oral manifestations of the infection should be carefully described with biomolecular or serological studies in order to demonstrate a direct association with SARS-CoV-2. Furthermore, it should be considered other oral lesions related to social isolation. General dentists play a key role in the diagnosis.

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2; COVID-19; oral manifestations.

## INTRODUCCIÓN

La actual pandemia por coronavirus-19 (COVID-19), que afecta a la población mundial tuvo su epicentro en la ciudad de Wuhan, República Popular China. Desde el brote de diciembre de 2019 a la fecha, se reportaron más de 50 millones de personas infectadas<sup>1</sup>. En Argentina las autoridades locales declararon cuarentena inicialmente el 19 de marzo, luego del primer caso confirmado el 3 de marzo de 2020<sup>2</sup>.

El agente etiológico de esta infección es el SARS-CoV-2. Los síntomas más comunes de la enfermedad son fie-

bre, tos seca y, en algunos casos, disosmia y disgeusia<sup>3</sup>. La mayoría de los casos de COVID-19 son leves (80%), el 20% de los pacientes infectados pueden desarrollar enfermedad grave, mientras que el 5% puede enfermarse críticamente y desarrollar neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda, que a menudo requiere ventilación mecánica y hospitalización en unidad de cuidados intensivos<sup>4</sup>.

SARS-CoV-2 es un virus de la familia *Coronaviridae*, en cuya estructura externa glicoproteica se destaca la presencia de la proteína S o Spike. Su nombre está dado por una morfología similar a la de una aguja, la cual permite la infección de células humanas a través de su interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés). Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en pulmones, mucosa respiratoria, hígado, intestino, cerebro, corazón, riñones, testículos<sup>5</sup>, localizándose también en mucosa lingual y glándulas salivales<sup>6</sup>. La presencia de estos receptores en el sistema estomatognático sugiere la existencia de posibles manifestaciones bucales de la enfermedad, tales como trastornos gustativos, ulceraciones orales inespecíficas, gingivitis descamativa, petequias y coinfecciones como candidiasis<sup>7</sup>.

Si bien existen reportes de casos, series de casos, revisiones sistemáticas, cartas al editor y experiencias personales de expertos, todavía no hay consenso si la infección por SARS-CoV-2 presenta una asociación directa con lesiones estomatológicas y si estas son patognomónicas a la infección o son el resultado de otros eventos indirectamente ligados al virus. Algunos autores sostienen que las lesiones bucales en pacientes infectados con el virus estarían relacionadas a efectos indirectos, mayoritariamente ligados a cuadros de inmunosupresión, estrés por el confinamiento y aislamiento socio-familiar<sup>8</sup>. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión crítica actualizada sobre las diferentes manifestaciones bucales y estomatológicas de la infección por SARS-CoV-2, que pueda ser de utilidad como guía diagnóstica para la práctica odontológica general.

## Presentación de la literatura revisada

Luego de una exploración de la literatura disponible en los motores de búsqueda PubMed Medline, Science Direct, SciELO y Bireme, se procedió a un pormenorizado análisis de las lesiones estomatológicas descritas por los investigadores. Se registraron artículos mediante palabras claves "Covid19" AND "oral lesions" OR "presentation" OR "manifestation". Los criterios de inclusión fueron trabajos de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, cartas al editor, estudios observacionales, reporte de casos y series de casos; originales, en inglés, español o portugués publicados desde enero de 2020 hasta la realización de este texto (noviembre de 2020). Se excluyeron artículos que, a partir de la consideración de los autores, no aportaron datos significativos para esta revisión. Los artículos finales incluidos fueron un total de 23<sup>7-29</sup>.

La tabla 1 muestra un resumen del análisis realizado para cada artículo teniendo en cuenta los hallazgos y manifestaciones clínicas descriptas.

Es relevante destacar que, aunque el origen de la infección por SARS-Cov-2 es procedente de la Republica Popular China, ninguna de las publicaciones incluidas fue originaria de dicha región geográfica. El 52% de los artículos encontrados fueron de origen latinoamericano, destacándose una gran afluencia de publicaciones brasileñas.

Al tratarse de una patología recientemente descrita, la evidencia médicocientífica sobre esta enfermedad se actualiza permanentemente. Este escenario también pudo observarse durante la realización de este trabajo. Solamente existe un estudio observacional sobre manifestaciones bucales de SARS-CoV-2, siendo la mayoría de los artículos seleccionados cartas al editor reportando la experiencia personal de los diferentes investigadores y reportes de casos aislados.

La revista que presentó mayor número de publicaciones sobre este tema fue *Oral Diseases* (Oxford, Reino Unido), cuyo factor de impacto es 2.613, constituyéndose como una de las que presenta el mayor impacto en la comunidad científica de la medicina bucal mundial.

**Tabla 1. Revisión de la literatura sobre lesiones bucales asociadas a SARS-Cov-2**

Año/ Autor	Tipo de artículo	Afiliación de los autores - Lugar de publicación	Revista	Lesiones orales	Resultados y conclusiones
2020 Carreras-Presas, Carmen M. et al	Comunicación Rápida	Departamento de Odontología Adulta, Medicina Oral, Universidad Europea de Madrid, España	Oral Diseases	Múltiples lesiones erosivas con un halo eritematoso con distribución simétrica en paladar duro. Ampollas pequeñas y zonas costrosas en semimucosa y mucosa de labio inferior.	Primer reporte de casos de lesiones bucales en pacientes con COVID-19. Se necesitan más reportes de casos con biopsias y otros métodos de diagnósticos para demostrar si estas lesiones realmente son producto directo de este virus o son gatilladas por el efecto crónico de la inestabilidad emocional de los pacientes. Los autores promueven el examen estomatológico de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.
2020, Brandão, Bianca Thais et al	Reporte de serie de casos	Oral Medicine Department, Hospital Sirio-Libanés, São Paulo, Brasil	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology	Úlceras tipo aftosas de márgenes irregulares cubiertas de una membrana necrótica en mucosa y semimucosa labial superior e inferior y cara dorsal de la lengua. Úlceras hemorrágicas con zonas necróticas en mucosa, semimucosa y bermellón labial superior e inferior, y cara dorsal de la lengua. Petequias y zona erosiva con fondo necrótico en paladar duro. Úlcera aftosa en tonsila palatina. Disgeusia.	6 de 8 pacientes presentaron disgeusia como síntoma previo asociado. 7 de 8 de pacientes presentaron úlceras tipo aftosas. La distribución de los receptores ACE2 puede determinar la ruta de infección del SARS-CoV-2, la presencia de receptores en lengua y glándulas salivales sugiere que las células epiteliales pueden estar involucradas en la infección por COVID-19 y la disfunción asociada. Esto podría llevar al desarrollo de disgeusia y ulceraciones de la mucosa bucal. Estudios específicos son necesarios para dilucidar si estas lesiones son directamente asociadas a la enfermedad o consecuencia de inmunodepresión.
2020, Al-Khatib A., Jordan	Carta al editor	Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Jordan University of Science and Technology, Jordania	Oral Diseases	Disgeusia.	La disgeusia podría ser la única manifestación bucal directa de SARS-Cov-2. Las úlceras bucales y las lesiones vesiculo-ampollares no son manifestaciones de COVID-19. Importante la educación de los pacientes y del odontólogo para la revisión oral.
2020, Soares, Ciro Dantas	Carta al editor	Oral Diagnosis Department, Piracicaba Dental School, University of Campinas, Brasil.	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Eritema en paladar, mucosa yugal, lengua y labios. Úlcera (inespecífica) en mucosa yugal. Microscópicamente la lesión ulcerada presentó vacuolización y exocitosis ocasional. En el tejido conectivo, se observó un infiltrado inflamatorio crónico con áreas focales de necrosis y hemorragia. Se observaron vasos obliterados con trombos constituidos por fibrina y células endoteliales.	La fisiopatogenia trombótica de las lesiones bucales podría estar asociada a la patología trombótica pulmonar de COVID-19. Este es uno de los pocos reportes que evidencia características clínicas con una correlación histopatológica e inmunohistoquímica. Se necesitan más estudios para dilucidar el entendimiento patobiológico de estas alteraciones bucales asociadas a SARS-CoV-2.
2020. Burgos Ponce, J. et al	Carta al editor	Medicine Department, University Center of Adamantina (Unifai), San Pablo, Brasil	Oral Diseases	Ninguna.	Los autores suponen que SARS-CoV-2 no presenta manifestaciones orales propias. Las lesiones reportadas en la literatura podrían estar asociadas a condiciones extraordinarias ligadas a aislamiento social, estrés y miedo de la enfermedad, pérdida de seres queridos, deterioro de la situación económica y salud mental.
2020. Dos Santos, Amorim J. et al	Reporte de caso	Laboratory of Oral Histopathology, Health Sciences Faculty, University of Brasilia (UnB), Brasilia, Brasil	International Journal of Infectious Diseases	Día 24 de hospitalización; placas blancas y lesiones vesiculares compatibles con una infección herpética y candidiasis. (Hallazgo de un fibroma irritativo). Lengua Geográfica y placas rojas en lesiones tonsilares una vez estabilizado el paciente.	Las lesiones bucales en pacientes con COVID-19 son sugestivas de ser secundarias al deterioro general del paciente infectado o resultado de los tratamientos aplicados.

(continuación) *Tabla 1. Revisión de la literatura sobre lesiones bucales asociadas a SARS-Cov-2*

Año/ Autor	Tipo de artículo	Afiliación de los autores - Lugar de publicación	Revista	Lesiones orales	Resultados y conclusiones
2020. Ansari, R. et al	Carta al editor	Otorhinolaryngology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Iran	Oral Diseases	Úlceras dolorosas con bordes irregulares de diferentes tamaños en un fondo rojo (ubicación palatina). Úlceras dolorosas con bordes irregulares de diferentes tamaños en un fondo rojo (ubicación lingual).	Los autores sostienen que las úlceras descritas son similares a la de otros reportes y que podrían ser manifestaciones directas de infección por SARS-CoV-2.
2020 Nemeth Kohanszky, M.E. et al	Revisión	Facultad de Odontología, Universidad del Desarrollo, Concepción. Chile	International Journal of Odontostomatology	Trastornos de las glándulas salivales: hiposalivación y disminución de las condiciones inmunológicas de la saliva. Disgeusia y anosmia. Lesiones herpéticas y candidiasis.	SARS-CoV-2 tiene la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral e inmunosuprimir al paciente, permitiendo la posible aparición de infecciones oportunistas. Esto, combinado con la terapia farmacológica y trastornos de las glándulas salivales, cuya etiología aún no está del todo clara, puede contribuir al desarrollo de las manifestaciones orales y trastornos sensoriales, los cuales podrían presentarse tempranamente.
2020 Milagros Díaz Rodríguez et al	Carta al editor	Dentistry Department, Oral Pathology and SpecialPatients, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España	Oral Diseases Disgeusia.	Depapilación del dorso lingual a manera de bandas laterales y sensación de ardor. Queilitis comisural. Candidiasis pseudomembranosa.	Todos los casos están relacionados con cierto grado de inmunodepresión. El estrés puede ser un factor relevante a tener en cuenta.
2020 Petrescu, Nausica et al	Carta al editor	Department of Oral Health, Faculty of Dentistry, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Rumania	Oral Diseases	Coincide con Carreras-Presas.	Las lesiones obedecen a múltiples factores como estrés derivado del aislamiento social, falta de higiene bucal, presión laboral e infección por herpes virus.
2020 Marco Cornejo Ovalle et al	Carta al editor	Área de Salud Pública del Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Chile	International Journal of Odontostomatology	Ageusia, hipogeusia y disgeusia.	El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, diana del agente SARS-CoV-2 se expresa altamente en células epiteliales linguales.
2020 Pedrosa, Marlus da Silva et al	Revisión crítica	Department of Biomaterials and Oral Biology, School of Dentistry, University of São Paulo, Brasil	Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada	Disgeusia. Úlceras y ampollas inespecíficas.	Es posible que las manifestaciones orales estén relacionadas con otros virus (por ejemplo, herpes simple, varicela zóster e inmunodeficiencia humana). La asociación directa no está confirmada actualmente, se necesitan posteriores estudios, como así también el rol de la saliva y glándulas salivales con la enfermedad.
2020 Sinadinov, A. et al	Carta al Editor	NHS Foundation Trust. Reino Unido	Evidence-Based Dentistry	Ninguna.	Las lesiones descritas en la literatura podrían no estar vinculadas específicamente con la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, al no tener mucha información en este nuevo campo de investigación, los datos son útiles para los profesionales.
2020 Corchuelo et al	Reporte de caso	Salud Pública, Escuela de Odontología de la Universidad del Valle- Colombia	International Journal Infectious Diseases	Presencia de petequias en la mucosa bucal, en mucosa labial inferior, lesiones microerosivas en encías y zonas de aumento de pigmentación parduzca.	Los autores destacan el uso de la Telemedicina para el diagnóstico estomatológico de las manifestaciones bucales por SARS-CoV-2. Algunas de las lesiones bucales como por ejemplo las petequias tanto cutáneas como bucales podrían estar asociadas a una trombocitopenia ligada al virus, como así también a la falla de la función plaquetaria en aquellos pacientes con COVID-19 medicados con Ibuprofeno.

Año/ Autor	Tipo de artículo	Afiliación de los autores - Lugar de publicación	Revista	Lesiones orales	Resultados y conclusiones
2020 Onner Cruz Tapia, R. et al	Reporte de serie de casos	Oral and Maxillofacial Pathology Department, Postgraduate and Research Division, Universidad Nacional Autónoma de México, México	Special Care in Dentistry	Ampolla en el paladar duro de consistencia blanda, diagnosticada como angina hemorrágica bullosa. Mácula purpúrica no sangrante en mucosa palatina y lesión papuloide, ambas de consistencia blanda. Diagnosticada como patología vascular asociada al COVID-19. Ampolla violácea en el borde derecho de la lengua, diagnosticada como angina hemorrágica bullosa. Múltiples máculas rojizas de consistencia dura en el paladar.	La patogénesis de las lesiones bucales específicamente ligadas a SARS-CoV-2, estarían asociadas a los efectos trombóticos, ectasia vascular, infiltrados linfocitarios perivasculares y eosinofilia. La respuesta inmunológica a la infección lleva a la activación de células de Langerhans y linfocitos que inducirían una vasculitis con una consecuente arteritis trobofilica linfocitaria). La presencia de C5b-9, C4d y MASP2, mediadores del sistema de complemento en la pared vascular se evidenciaron en biopsias mediante inmunohistoquímica. Esto generaría un daño endotelial y la activación intrínseca de los factores de la coagulación generando daños trombóticos en los vasos sanguíneos. A estos eventos descriptos, debería agregársele el hallazgo por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) del genoma viral en las biopsias. Es de relevancia para el diagnóstico de lesiones bucales, tener en cuenta que pacientes con COVID-19 pueden simular reacciones reactivas relacionadas, aunque no ligadas directamente al virus.
2020 Pereira Maciel, Panmella et al.	Revisión Crítica	Department of Clinical and Social Dentistry, School of Dentistry. Federal University of Paraiba, Joao Pessoa, PB, Brasil.	Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada	Ninguna.	Si bien hay cambios reportados en la mucosa bucal asociados a SARS-CoV-2, se deben leer los resultados de los reportes publicados en la literatura con precaución por tener diagnósticos erróneos o solapados, sobre todo con patologías estomatológicas como infecciones virales. Se deben realizar más estudios y descripciones sobre los efectos en la mucosa bucal. Los autores hacen hincapié en una posible afectación de los procesos de dentino y amelogenénesis o formación del órgano dental por procesos ligados al virus. Este aspecto aún no fue evaluado en la literatura.
2020 Soares, C.D. et al	Carta al editor	University of Campinas, Piracicaba, Sao Paulo, Brasil	British Journal of Dermatology	Vesículas ampollares en labio rodeadas de un halo eritematoso.	La histología confirmó una trombosis microvascular, infiltrado linfocítico e inmunohistoquímica positivo para proteína Spina SARS-CoV-2. Este es el primer reporte que confirma asociación clínica e histológica por inmunohistoquímica de lesiones orales por COVID-19.
2020 Verdoni, Lucio et al	Estudio observacional	Paediatric Department. Hospital Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia	Lancet (London)	Síndrome Kawasaki en niños (eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento, sangrado labial, lengua aframbuesada)	La epidemia de COVID-19 se asoció con una alta incidencia de forma grave de la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, los casos de Kawasaki ligados a COVID-19 pueden presentar criterios diagnósticos incompletos, pudiendo o no incluir las manifestaciones bucales.
2020 Halboub, Esam et al	Revisión breve	Department of maxillofacial surgery and diagnostic science, College of Dentistry, Jazan University, Arabia Saudita	Brazilian Oral Research	Gran heterogeneidad: lesiones ulcerativas, vesículo-ampollares, maculares y sialodentitis de la glándula parótida. En 4 casos reportados las manifestaciones orales fueron los primeros síntomas de la infección por SARS-Cov-2.	SARS-CoV-2 podría causar manifestaciones bucales como síntomas iniciales de casos severos. Sin embargo, estas manifestaciones parecerían estar subreportadas, principalmente debido a la falta de examen bucal de los pacientes con sospecha clínica o con confirmación de infección por SARS-CoV-2. El examen oral de los pacientes con SARS-CoV-2 es crucial para un mejor entendimiento y documentación de la manifestación orofacial asociadas a COVID-19.



(continuación) *Tabla 1. Revisión de la literatura sobre lesiones bucales asociadas a SARS-CoV-2*

Año/ Autor	Tipo de artículo	Afiliación de los autores - Lugar de publicación	Revista	Lesiones orales	Resultados y conclusiones
2020 Glavina, Ana et al	Carta al editor	University of Split, School of Medicine, Department of Oral Medicine and Periodontology, Dental Clinic Split, Split, Croacia.	Oral Diseases	Lesiones herpéticas en paladar. Ageusia. Lesiones inespecíficas de cara ventral de lengua. Lengua vellosa.	El examen clínico oral debería ser parte del protocolo estandarizado para pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Se necesitan más estudios para determinar si el virus es la causa de estas lesiones o solo un factor predisponente para el desarrollo de lesiones orofaciales.
2020 Marinho Bezerra, HM et al	Carta al Editor	Department of Dental Clinic Federal University of Ceará Fortaleza, Brasil	Oral Diseases	Lesiones ulceradas y erosivas. Lesiones petequiales.	Es posible que SARS-CoV-2 genere una alteración en el sistema inmunitario. Esta hipótesis amerita el seguimiento a largo plazo de los pacientes, analizando las manifestaciones bucales. El examen intraoral rutinario debería ser realizado en pacientes diagnosticados con COVID-19 en búsqueda de más lesiones bucales; esto ayudaría y mejoraría al entendimiento de la enfermedad.
2020 Di Spirito, Federica et al	Carta al Editor	Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Schola Medica Salernitana", University of Salerno, Baronissi (Salerno), Italia	Oral Diseases	No se reportó ninguna lesión de la mucosa bucal asociada a SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con la infección.	La ausencia de lesiones bucales en este reporte podría estar asociado básicamente a dos situaciones: que las lesiones por SARS-CoV-2 a nivel bucal sean tempranas al periodo de hospitalización, o al subreporte y subregistro de estas lesiones. Generalmente, los pacientes con riesgo de vida por COVID-19 no son sometidos a exámenes de la mucosa bucal.
2020 Sinjari, B. et al	Estudio observacional	Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences, University "G. d'Annunzio", Italia	Journal of Clinical Medicine	Existió un incremento estadísticamente significativo de xerostomía entre los pacientes hospitalizados (p=0.02). El 25% de los pacientes reportaron disgeusia, sensación de boca ardiente (15%) y trastornos deglutorios (20%).	La presencia de xerostomía en este trabajo podría asociarse a un origen farmacológico. La reducción de la higiene bucal en los pacientes hospitalizados sugiere la importancia de un equipo interdisciplinario hospitalario con la inclusión de odontólogos.

## DISCUSIÓN

Si bien hay una amplia gama de manifestaciones bucales en pacientes infectados por SARS-CoV-2 descritas en la literatura, algunos trabajos concluyen en que no habría una manifestación oral clásica o patognomónica de la enfermedad. En contraparte, las manifestaciones descritas estarían asociadas a otras condiciones, como lo son el aislamiento social, el estrés, desequilibrio emocional, inmunosupresión, entre otras<sup>8</sup>.

Hasta la redacción de este texto, solo un trabajo en colaboración mexicano-brasileño, de Soares y cols, evidenció una asociación directa de lesiones bucales con el virus<sup>12</sup>. En este caso se presentaron lesiones vesículo-ampollares en labio, rodeadas de un halo eritematoso. Las manifestaciones erosivas o vesículo-erosivas de la mucosa bucal descritas en la mayoría de los

trabajos analizados estarían relacionadas a una infección por Herpes Virus Simple (HVS)<sup>10,19</sup>. Estas infecciones por HVS podrían asociarse a cuadros de inmunosupresión por estrés en contexto de la pandemia y del confinamiento social. La literatura actual no establece ningún vínculo fisiopatológico de sinergismo entre HSVy SARS-CoV-2. Sin embargo, en el trabajo citado anteriormente<sup>12</sup> los autores describen un cuadro estomatológico donde se pueden apreciar múltiples erosiones en la semimucosa labial superior e inferior, con lesiones costrosas sin tendencia a la confluencia. Este detalle clínico es similar a lo descrito en las primoinfecciones herpéticas, más que en los cuadros de lesiones herpéticas recidivantes o recurrentes. En dicho trabajo, los autores descartaron la infección por HVS o citomegalovirus. La inmunohistoquímica de estas lesiones demostró ser positiva para la proteína S de SARS-CoV-2 constituyendo así, el único caso hasta el momento donde podría

relacionarse en forma directa, un cuadro de múltiples lesiones erosivas de repercusión bucal con la infección por SARS-CoV-2. Consecuentemente, estos hallazgos clínicos deberían considerarse a la hora de realizar diagnósticos diferenciales con cuadros herpéticos observados a menudo.

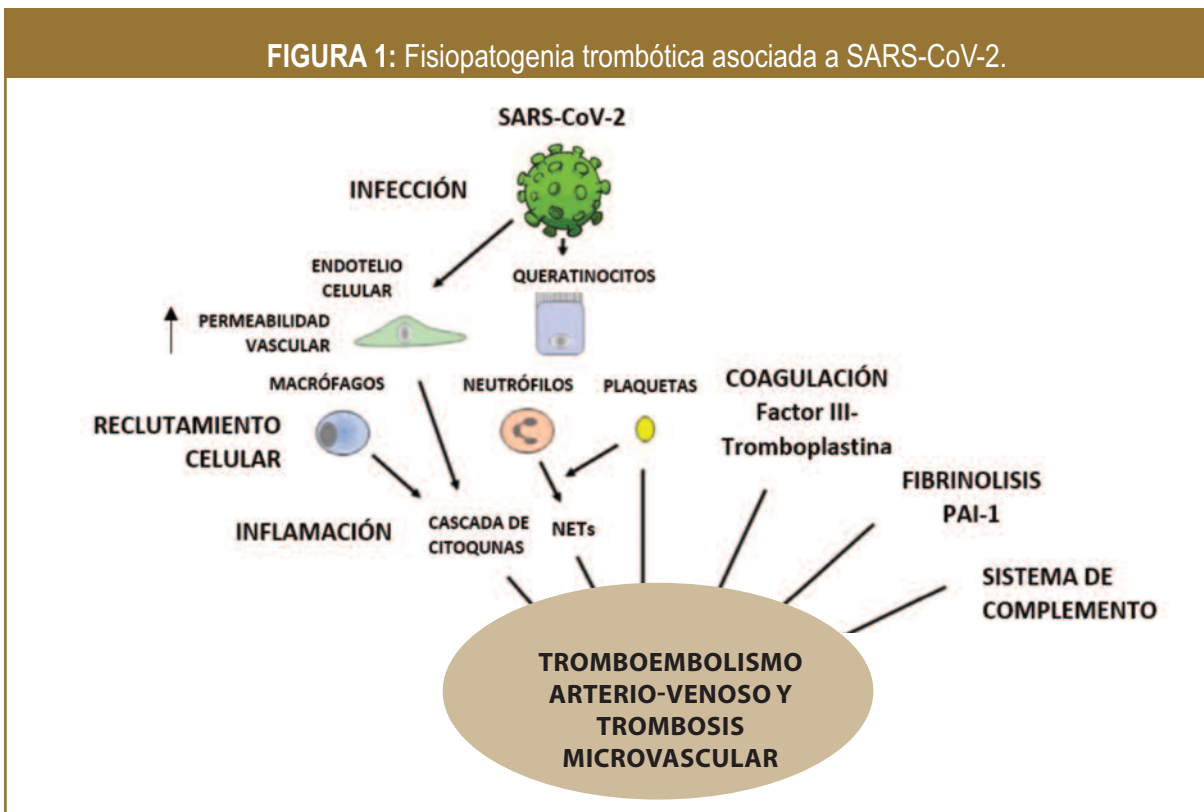
La disgeusia es una de las manifestaciones orales asociadas a SARS-CoV-2 más reportadas en la literatura, e incluso descrita como un síntoma inicial de la enfermedad<sup>30</sup>. El mecanismo que explica la disfunción gustativa no está totalmente dilucidado. Las hipótesis más aceptadas postulan un daño directo a las células que contienen corpúsculos gustativos a través del receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (por sus siglas en inglés ACE2) y por otra parte, una alteración secundaria a la anosmia o disosmia, considerando que la percepción de los sabores depende no solamente del gusto, sino también del olfato, la temperatura y la textura de los alimentos<sup>31</sup>. Paralelamente, algunos autores han hipotetizado que SARS-CoV-2 podría generar alteraciones en las vías nerviosas de pares craneales, como los nervios neumogástrico, glossofaríngeo y facial, todos ellos responsables de la vías de la transmisión gustativa<sup>32</sup>.

Es de interés destacar que entre las manifestaciones sindrómicas asociadas a COVID-19 se detectó un incremento de pacientes pediátricos que cursaron con síntomas compatibles con la enfer-

medad de Kawasaki. Este síndrome se corresponde a una vasculitis inespecífica multisistémica de origen autoinmune, de etiología desconocida, frecuentemente asociada a trastornos hereditarios o historia de infecciones. Dentro de los criterios de diagnóstico mayores se destacan la presencia de adenopatías cervicales, erupción mácula-eritematosa cutánea, manifestaciones bucales como labios fisurados y lengua aframbuesada, entre otras<sup>33</sup>. En lugares donde se detectaron altísimas tasas de infección por SARS-CoV2 (Bergamo, Italia), se registró una alta incidencia de la enfermedad de Kawasaki con un fenotipo clínico de gravedad. A pesar de ello, los criterios diagnósticos no siempre se completaron, pudiendo o no coexistir con manifestaciones bucales<sup>24</sup>. Este dato clínico debería ser tenido en cuenta en la estomatología odontopediátrica a la hora de realizar diagnósticos diferenciales con cuadros que cursan con lengua aframbuesada, como la escarlatina.

La etiología de muchas lesiones incluidas en esta revisión tendría un correlato fisiopatogénico asociado a fenómenos trombóticos, lo que clínicamente se traduce con manchas rojas de aspecto petequial. La infección por SARS-CoV-2 generaría un aumento de la permeabilidad vascular y alteración a nivel de las diferentes etapas de la hemostasia: vascular-endotelial, plaquetaria y a nivel de factores de coagulación. La alteración de estos mecanismos

**FIGURA 1:** Fisiopatogenia trombótica asociada a SARS-CoV-2.





sumado a una cascada de liberación significativa de citoquinas proinflamatorias conduciría finalmente a una trombosis microvascular<sup>34</sup>. La figura 1 esquematiza los posibles mecanismos desarrollados anteriormente. En los artículos revisados, es nula la descripción de la aplicación de técnicas clínicas complementarias, tales como la diascopía o vitropresión que pudieran ser de utilidad a la hora de determinar la naturaleza trombótica o por extravasación de las lesiones. De igual manera, en los trabajos donde se describen lesiones bucales posiblemente asociadas a una naturaleza trombótica por SARS-CoV-2 no se descartaron otras posibles causas capaces de generar este tipo de manifestaciones, como por ejemplo alteraciones hemostáticas previas, plaquetopenia, alteraciones hepáticas, diabetes, entre otras.

## CONCLUSIÓN

El estado del conocimiento de la enfermedad por SARS-CoV-2 crece día a día, y la evidencia científica sobre el rol que cumple este virus en la génesis de lesiones estomatológicas patognomónicas seguramente se verá incrementada en los próximos meses. Se deben realizar más estudios con protocolos estandarizados de diagnóstico de la enfermedad de base, registro de variables sistémicas (como comorbilidades) y locales (asociados al microhábitat bucal donde el virus cohabita con otros microorganismos). El análisis clínico riguroso, en combinación de otras técnicas de diagnóstico incluidas la inmohistoquímica y la biología molecular, permitirá establecer si las lesiones bucales encontradas están ligadas a un nexo fisiopatogénico viral o son el producto de otros cofactores como los mencionados en este trabajo. De igual modo, resultaría importante el registro de las lesiones en relación a la fase en la que el paciente transita esta infección viral, con el fin de establecer si las manifestaciones bucales son signos tempranos o tardíos de la enfermedad, y la posibilidad de intervenir oportunamente. Este tópico ha sido abordado por otros autores, aunque con posturas controversiales. El diagnóstico temprano de la enfermedad conlleva a intervenir en la historia natural de la misma, sobre todo en pacientes de riesgo, con el objetivo de minimizar la repercusión sistémica de la infección. Los odontólogos, como miembros de un equipo interdisciplinario de las Ciencias de la Salud, deben estar involucrados en el diagnóstico de estas lesiones y así poder realizar intervenciones oportunas en el intento de modificar la libre progresión de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed November 18, 2020. <https://covid19.who.int>.
- 2) Aislamiento social, preventivo y obligatorio. Argentina.gov.ar. Published March 20, 2020. Accessed November 18, 2020. <https://www.argentina.gov.ar/coronavirus/aislamiento>.
- 3) Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382(18):1708-1720.
- 4). Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020) The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 41(2):145-151.
- 5) Li Y, Zhou W, Yang L, You R. (2020) Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res*. 157:104833.
- 6) Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 26(5):681-687.
- 7) Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, Santos-Silva AR, Guerra ENS. (2020) Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *JDent Res*. 11:22034520957289.
- 8) Ponce JB, Tjioe KC. (2020) Overlapping findings or oral manifestations in new SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 10:10.1111.
- 9) Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. (2020) Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 5:10.1111.
- 10) Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, et al. (2020) 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*. 10.1016.
- 11) Al-Khatib A. (2020) Oral manifestations in COVID-19 patients. *Oral Dis*. 10:10.1111.
- 12) Soares CD, Mosqueda-Taylor A, de Carvalho MGF, de Almeida OP. (2020) Oral vesiculobullous lesions as an early

- sign of COVID-19: immunohistochemical detection of SARS-CoV-2 spike protein. *Br J Dermatol*. 10.1111.
- 13) Soares CD, de Carvalho RA, de Carvalho KA, de Carvalho MGF, 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.
  - 14) Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. (2020) Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis*.10.1111.
  - 15) Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR, Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR. (2020) Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomatol*. 14(4):555-560.
  - 16) Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. (2020) Oral manifestations associated to Covid-19. *Oral Dis*.10.1111.
  - 17) Petrescu N, Lucaci O, Roman A. (2020) Oral mucosa lesions in COVID-19. *Oral Dis*. 10.1111.
  - 18) Cornejo-Ovalle M, Espinoza-Santander I, Cornejo-Ovalle M, Espinoza-Santander I. (2020) COVID-19 y manifestaciones orales. *Int J Odontostomatol*. 14(4):538-539.
  - 19) Pedrosa M da S, Sipert CR, Nogueira FN. (2020) Salivary Glands, Saliva and Oral Findings in COVID-19 Infection. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada*. Vol.20 Supl.1.
  - 20) Sinadinos A, Shelswell J. (2020) Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid Based Dent*. 21(2):49.
  - 21) Corchuelo J, Ulloa FC. (2020) Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis*. 100:154-157.
  - 22) Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. (2020) Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. 40(6):555-560.
  - 23) Maciel PP, Martelli Júnior H, Martelli DRB, et al. (2020) COVID-19 Pandemic: Oral Repercussions and its Possible Impact on Oral Health. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada*. Vol.20 Supl.1.
  - 24) Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl*.395(10239):1771-1778.
  - 25) Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. (2020) Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. Res. vol.34.
  - 26) Glavina A, Biočina-Lukenda D, Mravak-Stipetić M, Markezević J. (2020) Oral symptoms and lesions in SARS-CoV-2-positive patient. *Oral Dis*. 10.1111.
  - 27) Bezerra TMM, de Brito Monteiro BV, Feitosa SG, et al. (2020) Oral lesions in COVID-19 infection: is long term follow-up important in the affected patients? *Oral Dis*.10.1111.
  - 28) Di Spirito F, Pelella S, Argentino S, Sisalli L, Sbordone L. (2020) Oral manifestations and the role of the oral healthcare workers in COVID-19. *Oral Dis*. 10.1111.
  - 29) Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, et al. (2020) SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med*. 9(10).
  - 30) Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. (2020) The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. 414:116884
  - 31) Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. (2020) Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 38(2):69-77.
  - 32) Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. (2020) Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain Behav*. 10(11):e01839.
  - 33) Sundel RP. (2015) Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 41(1):63-73.
  - 34) Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. (2020) Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(9):2033-2044.