



ARTÍCULO REVISIÓN

Manifestaciones bucales de la COVID-19

Oral manifestations of COVID-19

Ada Esther González-Cordero¹ , Yunit Hernández-Rodríguez¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 20 de septiembre de 2022

Aceptado: 23 de marzo de 2023

Publicado: 18 de mayo de 2023

Citar como: González-Cordero AE, Hernández-Rodríguez Y. Manifestaciones bucales de la COVID-19. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5760. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5760>

RESUMEN

Introducción: iniciándose el año 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró a la infección por SARS-CoV-2 como una situación de emergencia internacional. La enfermedad producida por este virus progresó rápidamente y ocasionó un elevado número de fallecidos. Las principales manifestaciones clínicas producidas por el nuevo coronavirus se encuentran ampliamente descritas en la literatura, sin embargo, la información acerca de las alteraciones que aparecen a nivel oral, es escasa.

Objetivo: describir las principales manifestaciones orales del SARS-CoV-2.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, mediante artículos recuperados en SciELO, PubMed, Ebsco y Springer. Se emplearon 30 referencias.

Desarrollo: se ha sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por SARS-CoV-2 debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) como son las del tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales, pudiendo afectar, de este modo, el funcionamiento de las glándulas salivales, las sensaciones del gusto, olfato y la integridad de la mucosa oral. El nuevo coronavirus tendría la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral, lo que sumado a un sistema inmune deprimido permitiría la colonización por infecciones oportunistas.

Conclusiones: las principales manifestaciones orales por COVID-19 reportadas en la literatura son: hiposalivación, xerostomía, ageusia, hipogeusia, disgeusia, lesiones herpéticas y candidiasis.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestaciones Orales.

ABSTRACT

Introduction: at the beginning of the year 2020, the World Health Organization declared SARS-CoV-2 infection as an international emergency situation. The disease produced by this virus progressed rapidly and caused a high number of deaths. The main clinical manifestations produced by the new coronavirus are widely described in the literature; however, information about the alterations appearing at oral level is scarce.

Objective: to describe the main oral manifestations of SARS-CoV-2.

Methods: a bibliographic review was carried out, using articles retrieved from SciELO, PubMed, Ebsco and Springer. Thirty references were used.

Development: it has been suggested that the oral cavity is a perfect habitat for invasion by SARS-CoV-2 due to the special affinity that the virus has for cells with receptors for angiotensin-converting enzyme (ACE2) such as those of the respiratory tract, oral mucosa, tongue and salivary glands, thus affecting the functioning of the salivary glands, taste sensations, smell and the integrity of the oral mucosa. The new coronavirus would have the capacity to alter the balance of the oral microbiota, which added to a depressed immune system would allow colonization by opportunistic infections.

Conclusions: the main oral manifestations of COVID-19 reported in the literature are: hyposalivation, xerostomia, ageusia, hypogeusia, dysgeusia, herpetic lesions and candidiasis.

Keywords: COVID-19; SARS-COV-2; Oral; Manifestations.

INTRODUCCIÓN

Una nueva variante de coronavirus se vio por primera vez a finales del año 2019 en China, en la provincia de Hubei, especialmente en la ciudad de Wuhan. Afectó masivamente a la población y ocasionó en breve tiempo una epidemia que se fue de control y se esparció rápidamente al resto del mundo, lo que ocasionó una pandemia. Este brote comenzó en un mercado local de productos del mar.

Los primeros casos se presentaron a principios del mes de diciembre del 2019, el día 8, en la ciudad de Wuhan. El 26 de diciembre se observaron unos casos de una neumonía desconocida (cuatro casos) y en un mes ya había casos en todo el país. El 7 de enero científicos chinos identificaron al agente causal, un nuevo coronavirus, que posteriormente fue bautizado como SARS-CoV-2, y a la nueva enfermedad que el virus causaba la denominaron COVID-19. El 30 de enero se habían confirmado en China 7736 casos y 170 fallecidos, y fuera de China eran confirmados 82 casos. El 20 de febrero la situación epidemiológica era alarmante: 74 675 casos confirmados en el país asiático y 2121 muertes, y en el resto del mundo había 1073 casos y 8 fallecidos.⁽¹⁾

El virus se transmite generalmente de persona a persona a través de las pequeñas gotas de saliva, conocidas como microgotas de Flügge, que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar.⁽²⁾

Los síntomas clínicos que presentaron los pacientes fueron fiebre, tos seca, dificultades respiratorias (disnea), dolor de cabeza y neumonía, y llegando a desarrollarse una insuficiencia respiratoria progresiva producida por el daño del tejido pulmonar y conducir a la muerte. Se determinó que la enfermedad era causada por una neumonía inducida por virus de acuerdo con los síntomas clínicos y otros criterios, como la disminución en el número de linfocitos y glóbulos blancos -aunque estos últimos a veces podían estar normales-, nuevos infiltrados en la radiografía de tórax y sin una mejoría evidente. Se aisló con éxito en estos pacientes el virus.⁽³⁾

El 30 de enero la Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia de coronavirus como una situación de emergencia internacional.⁽⁴⁾

La enfermedad progresó rápidamente y ocasionó un elevado número de fallecidos. En Cuba, el primer caso de COVID-19 fue reportado el 11 de marzo del 2020.

En ese momento, en el resto del mundo había 125 048 casos confirmados (6 729 nuevos ese día) y 4613 fallecidos (321 nuevos); de ellos, en China, 80 981 casos confirmados y 3173 fallecidos y en el resto del mundo 44 067 confirmados acumulando 1440 muertes lo que cubría una zona de 118 países, territorios o áreas. Lo que viviría el mundo después ya es conocido por todos.⁽⁵⁾

La información disponible acerca de las principales manifestaciones clínicas producidas por SARS-CoV-2 tales como fiebre, tos seca, diarrea y dificultad respiratoria es amplia y detallada, sin embargo, aquella sobre los síntomas reportados más recientemente, presentes en su mayoría en una etapa más temprana de la infección, tales como lesiones cutáneas, alteraciones del olfato y repercusiones a nivel oral, es escasa.⁽⁶⁾

El impacto del COVID-19 en la salud oral está principalmente determinado por el sistema inmunológico del paciente, la farmacoterapia que recibe y por la patogenia del virus. Se ha sugerido que la cavidad oral es un perfecto hábitat para la invasión por SARS-CoV-2 debido a la especial afinidad que tiene el virus por células con los receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) como son las del tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales.⁽⁷⁾

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico y mucotrópico, pudiendo afectar el funcionamiento de las glándulas salivales, las sensaciones del gusto, olfato y la integridad de la mucosa oral. Estudios indican que este nuevo coronavirus posee la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral, lo que combinado con un sistema inmune deprimido permitiría la colonización por infecciones oportunistas.⁽⁸⁾

Actualmente, existen dudas acerca de si el origen de estas manifestaciones orales es resultado de la infección viral directa, si son producto del compromiso sistémico del paciente o si se presentan como reacciones adversas a los tratamientos recibidos para tratar el COVID-19.⁽⁹⁾

Existen múltiples artículos científicos que han investigado acerca de la cavidad oral como la principal vía de infección por SARS-CoV-2, las consecuencias del alto riesgo de contagio en la práctica odontológica y el posible uso de la saliva para su diagnóstico. Sin embargo, son escasos los estudios que relacionan el COVID-19 con los trastornos de las glándulas salivales, alteraciones de gusto y del olfato, lesiones intraorales, información que puede resultar de gran utilidad para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la patología.⁽¹⁰⁾

En esta revisión se muestra la evidencia actual disponible acerca de las manifestaciones orales a nivel de las mucosas, trastornos de las glándulas salivales y alteraciones en el sistema olfatorio y gustativo en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso, en el buscador de acceso libre SciELO, PubMed, Ebsco y Springer con la utilización de los siguientes términos de búsqueda: Covid-19; manifestaciones bucales, mucosa oral.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de mayo y agosto 2022. Se empleó un total de 30 referencias bibliográficas. Como criterio de selección de las literaturas se estableció que el 99 % de las referencias empleada correspondiera a los últimos cinco años ya que es una temática muy reciente.

DESARROLLO

El surgimiento de la nueva enfermedad infecciosa COVID-19, ha tenido un impacto masivo en todo el mundo. El modo de propagación de la infección, las disfunciones respiratorias severas resultantes y el número de muertes a nivel global, comprometiendo de manera significativa la calidad de vida de las personas, ha marcado un antes y un después en la historia de la humanidad. Trastornos de las glándulas salivales.

La saliva posee una función vital manteniendo la integridad de los tejidos de la cavidad oral dado que permite su lubricación, amortigua los cambios de pH y posee una acción antibacteriana, antiviral y antifúngica. El volumen de secreción salival, en condiciones normales, depende de múltiples factores tales como temperatura, ritmo circadiano, tipo de sabor y estimulación quimiosensorial, masticatoria o táctil.⁽¹¹⁾

En ocasiones, asociado principalmente a la condición sistémica del paciente y al consumo de ciertos fármacos, se desarrolla una hiposalivación. Esta se relaciona con la presencia de lesiones ulcerosas de la mucosas intraorales, disgeusia, disfagia y mayor susceptibilidad a infecciones.⁽¹²⁾

La presencia de hiposalivación y xerostomía ha sido reportada en infectados con SARS-CoV-2. Estudios indican que pacientes con hiposalivación poseen un mayor riesgo de desarrollar una infección respiratoria severa, dado que al existir una menor secreción salival es posible que se altere la función de barrera de la mucosa de la vía aérea respiratoria, favoreciendo la adhesión y colonización viral. A su vez, la hiposalivación se relaciona con una disminución en proteínas salivales como mucinas, lisozima, catelicidina, lactoferrina, peroxidasa, aglutinina salival, alfa-defensinas, beta-defensinas y cistatinas, quienes podrían potencialmente impedir la replicación del virus, especialmente del SARS-CoV-2. 17 Debido a esto, es que la hiposalivación puede ser considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias tales como el COVID-19.⁽¹³⁾

Alteraciones del olfato y del gusto

El sistema olfativo detecta sustancias químicas volátiles a través de neuronas sensoriales olfativas de la cavidad nasal y olores provenientes de alimentos por medio de la nasofaringe (olfato retronasal).

El sistema gustativo responde a compuestos en la boca que provocan sensaciones de dulce, salado, amargo, agrio y umami. La quimioestesis detecta otros químicos, encontrados en hierbas o especias, que evocan sensaciones como ardor, enfriamiento u hormigueo. A menudo, estas modalidades se combinan y transfieren una experiencia única de sabor durante la comida, por ello es frecuente que, al existir una pérdida del olfato retronasal y alteración en el sistema somatosensorial, que transmite quimioestesis, se informe como una pérdida de gusto.⁽¹⁴⁾

Las alteraciones quimiosensoriales de estos sistemas pueden resultar en cambios del gusto y olfato cuantitativos (anosmia, hiposmia; ageusia, hipogeusia) y cualitativos (disgeusia, parosmia), respectivamente.⁽¹⁵⁾

La asociación de infecciones virales con alteraciones del olfato y del gusto es frecuente ya que los virus pueden provocar una inflamación de la mucosa nasal y rinorrea. Sin embargo, el caso del COVID-19 parece ser algo particular, ya que no está asociado a estas características. Si bien se sabe que el SARS-CoV-2, por su afinidad con los receptores ECA2, puede infectar los queratinocitos de la lengua, no está del todo claro el mecanismo a través del cual afecta los sentidos y si bien una alteración del olfato puede conllevar a una alteración del gusto, es posible que no se presenten en conjunto ya que poseen distintos mecanismos neurales periféricos y centrales.⁽¹⁶⁾

Se considera que el virus puede tener la capacidad de infectar las células receptoras del gusto, los nervios craneales que portan el sabor y la información quimioestésica o que incluso podría infectar los vasos sanguíneos circundantes y las células del sistema nervioso central.⁽¹⁷⁾

Investigaciones evidencian que la prevalencia de alteraciones del olfato y del gusto para pacientes con COVID-19 varía entre un 58-86 % y 54-88 %, respectivamente.⁽¹⁸⁾

De estas manifestaciones las más frecuentes serían las cualitativas, principalmente anosmia y ageusia. Se ha señalado que las alteraciones del olfato y del gusto le seguirían en prevalencia a la fiebre, tos seca y fatiga.⁽¹⁹⁾

Otros autores exponen que serían las manifestaciones más prevalentes del COVID-19, sobre todo en pacientes que presenten una severidad de infección leve a moderada y que sean de sexo femenino.⁽²⁰⁾

Por lo anterior, se les considera excelentes predictores de la infección y en caso de presentarlos se recomienda al paciente estar aislado hasta contar con los resultados de la prueba de laboratorio.

Hallazgos intraorales

En la cavidad oral se pueden presentar manifestaciones de enfermedades subyacentes de origen bacteriano o viral. Entre estas se destacan: úlceras orales, gingivorragia, glositis, halitosis y dolor orofacial. Las lesiones orales de etiología viral más prevalentes son las úlceras y lesiones ampollas de los tejidos. Diversos reportes de casos han confirmado la presencia de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19.⁽²¹⁾

Se considera que estas se deben principalmente al estado inmunocomprometido del paciente, a la mala higiene oral y la coinfección con otras infecciones virales o bacterianas.⁽²²⁾

Los hallazgos intraorales más reportados en pacientes con COVID-19 corresponden a candidiasis y lesiones herpéticas. Se ha sugerido que las úlceras orales recurrentes podrían ser un síntoma inaugural del COVID-19. Sin embargo, como estos hallazgos aún son recientes en la literatura, no está claro si se deben a la infección por coronavirus propiamente tal o si son manifestaciones secundarias a la condición sistémica del paciente.⁽²³⁾

Lesiones herpéticas

Pueden aparecer úlceras o ampollas a nivel oral, correspondientes a lesiones elementales, comúnmente observadas en otros procesos virales como fiebre aftosa, gingivostomatitis herpética e infección oral por citomegalovirus.⁽²⁴⁾

También lesiones maculares y petequias a nivel oral en el paladar en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.⁽²⁵⁾

De los casos reportados en la literatura, se han encontrado lesiones bastante heterogéneas entre pacientes, e incluso en un mismo paciente.⁽²⁶⁾

Se describen distintas presentaciones, localizaciones y tamaños.⁽²⁷⁾ Las manifestaciones a nivel oral se han presentado en pacientes COVID-19 sin antecedentes médicos de relevancia, describiéndose sanos y también en pacientes que presentan enfermedades de base.⁽²⁸⁾

Si bien se han reportado lesiones en mucosa oral en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2, se cree que la causa no sería el virus propiamente tal, sino que las lesiones serían secundarias a los fármacos, administrados para el tratamiento, o debido a compromiso y deterioro del sistema inmune, lo cual también trae consigo infecciones oportunistas.

Lo más reportado son coinfecciones de *Cándida albicans* y/u otros virus.

Pese a estas suposiciones, algunos de los estudios revisados señalan la teoría de un efecto vascular y trombótico en la mucosa oral generado por el virus SARS-CoV-2. De igual manera, las lesiones de la mucosa oral podrían ser desencadenadas por factores como estrés.⁽²⁹⁾

Es fundamental recalcar la importancia del receptor de ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), este está distribuido en la membrana celular de diversos órganos y tejidos, tales como el tracto respiratorio, sistema nervioso, sistema digestivo y músculo esquelético. Dentro de la cavidad bucal se presenta en células epiteliales de mucosa oral y gingival, destaca su presencia en células epiteliales de lengua y glándulas salivales, debido a la alta expresión a nivel lingual, se describe la lengua como un órgano susceptible. Algunos autores destacan que las glándulas salivales y sacos periodontales podrían actuar como reservorio del virus.

Este sería el principal receptor del virus SARS-CoV-2, generando que las células con distribución de este receptor desencadenen reacciones inflamatorias en los órganos y tejidos asociados, es por ello que a nivel lingual, diversos autores señalan que esta interacción podría ser responsable del desarrollo de trastornos en el gusto en pacientes con la enfermedad COVID-19. Además se ha descrito que la interacción entre el virus y este receptor altera la función de los queratinocitos orales y el revestimiento epitelial de los conductos de las glándulas salivales tras la infección. Adicionalmente, la saliva y la secreción nasal podrían ser fluidos con alta carga viral viéndose involucrados en el desarrollo de estas alteraciones orales descritas.⁽³⁰⁾

Algo en lo que coinciden múltiples autores es la necesidad de realizar estudios adicionales e investigación exhaustiva para conocer los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 sobre los tejidos orales, y así determinar si las lesiones en mucosa oral tienen relación directa o indirecta con la progresión del COVID-19.

CONCLUSIONES

Las principales manifestaciones orales por COVID-19 reportadas en la literatura son: hiposalivación, xerostomía, ageusia, hipogeusia, disgeusia, lesiones herpéticas y candidiasis. Se ha comprobado que la cavidad oral es el portal de ingreso perfecto para infección por SARS-CoV-2 por la especial afinidad del virus con los receptores ECA2 presentes en las células de la mucosa oral, lengua y glándulas salivales. Una vez instaurada la enfermedad, el virus tendría la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral e inmunosuprimir al paciente, permitiendo la posible aparición de infecciones oportunistas. Lo antes planteado, unido con la terapia farmacológica y trastornos de las glándulas salivales, cuya etiología aún no está del todo clara, contribuiría al desarrollo de las manifestaciones orales y trastornos sensoriales, los cuales podrían presentarse en una etapa temprana y ser de gran utilidad para el diagnóstico oportuno de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

AEGC: se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

YHR: se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beldarraín-Chaple E, Alfonso-Sánchez I, Morales-Suárez I, Durán-García F. Primer acercamiento histórico-epidemiológico a la COVID-19 en Cuba. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 12/09/2022]; 10(2): e862. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/862>
2. Wu Z, McGorgan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China JAMA [Internet]. 2020 [citado 12/09/2022]; 323(13): 1239-1242. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>.

3. Wu Z, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 12/09/2022]; 579: 270-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
4. Álef Libera el Conocimiento, ed. Carl Flügge y las gotas de saliva que se expulsan al hablar [Internet]. Alef; 11 de octubre de 2013 [Citado el 26/03/2020]. Disponible en: <http://alef.mx/carl-flugge-y-las-gotas-de-saliva-que-se-expulsan-al-hablar/>
5. World Health Organization. Q&A on coronavirus [Internet]. WHO; mayo de 2021 [citado 12/09/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. CDC; 2020 [Citado el 23/03/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
7. Sharmila D. Travel restrictions hampering COVID-19 response. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 12/09/2022]; 395(10233): 1331- 32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30967-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30967-3)
8. Ministerio de Salud Pública. COVID-19 [Internet]. Cuba; 2020 [citado 20/09/2022]. Disponibles en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
9. Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 Dic [citado 20/09/2022]; 14(4): 555-560. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400555>
10. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 382(13): 1199-1207. Disponible en: <https://www.cebm.net/study/covid-19-early-transmission-dynamics-in-wuhan-china-of-novel-coronavirus-infected-pneumonia/>
11. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 12(1): 8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
12. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral Sci* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 12(1):9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0075-9>
13. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 277(8): 2251-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/#article-details>
14. Dziejczak A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 27(s3): 703-706. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1111/odi.13359>

15. Melián-Rivas A, Calcumil-Herrera P, Boin-Bakit C, Carrasco-Soto R. Detection of COVID-19 (SARS-CoV-2) by saliva: a low-invasive diagnostic alternative. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 14(3): 316-20. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300316
16. Pedrosa MS, Sipert CR, Nogueira FN. Salivary glands, saliva and oral findings in COVID-19 infection. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clin. Integr* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 20(Supl. 1): e0104. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/pboci/a/g7yjpgvJTSTYjB4mPQKWLk/?lang=en>
17. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 108:104821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474389/#article-details>
18. Suzuki A, Iwata J. Molecular regulatory mechanism of exocytosis in the salivary glands. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2018 [citado 20/09/2022]; 19(10): 3208. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336591/#article-details>
19. Aitken-Saavedra JP, Olid C, Escobar A, Parry Y, Duarte da Silva K, Morales-Bozo I. Características salivales y estado sistémico de sujetos con xerostomía. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2017 [citado 20/09/2022]; 10(2): 118-20. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072017000200118
20. Parma V, Ohla K, Veldhuizen M, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell. COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 45(7): 609-622. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564071/#article-details>
21. Sepúlveda CV, Waissbluth AS, González GC. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 80(2): 247-58. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/orl/v80n2/0718-4816-orl-80-02-0247.pdf>
22. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 6(31): eabc5801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937591/#article-details>
23. énézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 20(9): 1014-1015. Disponible en: [https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
24. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-191 [Internet]. Ginebra, World Health Organization; 2020 [citado 20/09/2022]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200729-covid-19-sitrep-191.pdf?sfvrsn=2c327e9e_2

25. Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, Moustafa JES, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. MedRxiv [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]: Disponible en: <https://www.doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421>
26. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? J. Oral Med. Oral Surg [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 26(2): 18. Disponible en: https://www.jomos.org/articles/mbc/b/full_html/2020/02/mbc/b200030/mbc/b200030.html
27. Putra BE, Adiarto S, Dewayanti SR, Juzar DA. Viral exanthem with "Spins and needles sensation" on extremities of a COVID-19 patient: A self-reported case from an Indonesian medical frontliner. Int. J. Infect. Dis [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 96: 355-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437936/>
28. Sandoval-Gómez N, Needham-Torres T, Vásquez-Canales G, Salazar-Roa AM. Manifestaciones orales asociadas a SARS-COV-2: Revisión de la literatura. Odontoestomatología [Internet]. 2021 [citado 20/09/2022]; 23 (38): e304. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392021000201304&lng=es
29. Amorim dos Santos JÁ, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Monteiro De Paula R, Cembranel AC, Santos-Silva AR; et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? Int. J. Infect. Dis [Internet]. 2020 [citado 20/09/2022]; 97: 326-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>
30. Scully C, Samaranayake LP. Emerging and changing viral diseases in the new millennium. Oral Dis [Internet]. 2016 [citado 20/09/2022]; 22(3): 171-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179810/>