

Estado:

Manifestaciones orales presentes en pacientes con COVID-19. Revisión sistemática exploratoria

Camila Flores, Marcelo Sánchez

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3235>

Enviado en: 2021-11-18

Postado en: 2021-11-24 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

MANIFESTACIONES ORALES PRESENTES EN PACIENTES CON COVID-19 REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA

ORAL MANIFESTATIONS PRESENT IN PATIENTS WITH COVID-19. SCOPING REVIEW

Camila A. Flores ¹, Marcelo R. Sánchez²

¹Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.
Email cami.floresgarcia@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3248-6191>

²Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email marsanchez@utalca.cl. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3731-499X>

Correspondencia: Dr. Marcelo Sánchez, MSc, Departamento de Estomatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca Campus Norte, Edificio de Ciencias Biomédicas, Avenida Lircay S/N, Talca, Región del Maule 3460000, Chile. Tel +56 9 4188706. Email marsanchez@utalca.cl

RESUMEN

El nuevo COVID-19 es originado por el virus SARS-CoV2, el cual posee alta afinidad por el receptor humano ACE-2, los que se encuentran en alta presencia en la cavidad oral. Se han presentado diversas manifestaciones orales asociadas a COVID-19, no obstante, aún se desconoce la prevalencia y la etiología de estas lesiones. El objetivo del estudio es determinar de manera actualizada, las manifestaciones orales en pacientes que se encuentran cursando la enfermedad, identificando tipo de lesión básica, patología asociada, ubicación y prevalencia. En este estudio las bases de datos utilizadas fueron Scopus, MedLine y Web of Science. Se incluyeron 28 artículos en esta revisión, los que engloban un total de 591 pacientes con COVID-19 y manifestaciones orales. Finalmente, determinamos que existen tres tipos de alteraciones orales generales: manifestaciones neurológicas, de mucosa oral y glandulares. Las neurológicas son las más prevalentes, seguidas por las de mucosa oral y finalmente las glandulares. Con respecto a la ubicación, los sitios en donde es más frecuente encontrar lesiones básicas vienen siendo lengua y labios.

Palabras claves: Manifestaciones Orales, Mucosa oral, COVID-19

ABSTRACT

The new COVID-19 is caused by the SARS-CoV2 virus, which has a high affinity for the human ACE-2 receptor, those that are in high presence in the oral cavity. There have been various oral manifestations associated with COVID-19, however, the prevalence and etiology of these lesions is still unknown. The objective of the study is to determine in an updated way, the oral manifestations in patients with the disease, identifying type of basic lesion, associated pathology, location and prevalence. In this study the databases used were Scopus, MedLine and Web of Science. 28 articles were included in this review, which included a total of 591 patients with COVID-19 and oral manifestations. Finally, we determined that there are three types of general oral alterations: neurological, oral mucosa and glandular manifestations. The neurological are the most prevalent, followed by those of the oral mucosa and finally the glandular ones. About location, the sites where it is most common to find basic lesions are the tongue and lips.

Keywords: Oral Manifestations, Mouth Mucosa, COVID-19

INTRODUCCIÓN

En Diciembre de 2019 se observó por primera vez la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en la localidad de Wuhan, China (1).

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, los cuales se caracterizan por tener ARN monocatenario positivo como material genético. Esta familia se divide en cuatro grupos: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. El virus causante del COVID-19 pertenece al grupo de betacoronavirus según estudios filogenéticos basados en su genoma viral (2).

La proteína trimérica Spike (S), de la envoltura del coronavirus, media la entrada del virus a las células huésped (3). Se divide en dos unidades funcionales, S1 y S2. La unidad S1 tiene una fuerte afinidad de unión con el receptor humano enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) (4), sin embargo, además de la unión, se requiere el cebado de la proteína S por la Proteasa Transmembrana Humana Serina 2 del hospedador (TMPRSS2) para la entrada celular (5). Este mecanismo sugiere que las células que expresan el receptor ACE2 pueden actuar como células diana y son altamente susceptibles a la infección por SARS-CoV 2. En la cavidad oral, también hay una alta expresión de ACE2 en las células epiteliales, siendo la lengua el lugar de la cavidad oral con mayor presencia de este receptor (6). Así mismo, la expresión de ACE2 en las glándulas salivales menores fue mayor que en los pulmones, lo que sugiere que pueden ser un objetivo para el SARS-CoV 2 (7).

A nivel oral, las manifestaciones más frecuentes corresponden a alteraciones del gusto (en el caso de pacientes con gravedad leve a moderada) y de las glándulas salivales. En el caso de daño en la mucosa oral, la prevalencia es mucho menor, desconociendo aún el porcentaje de personas enfermas que presentan este tipo de alteraciones. Dentro de las más frecuentes se describen las ulceraciones orales inespecíficas, petequias, gingivitis descamativa, coinfecciones bacterianas y asociadas a candidiasis (8).

El estudio de estas manifestaciones clínicas se ha considerado de amplio y actual interés, ya que aún se desconoce su prevalencia y permanece la incertidumbre si estas manifestaciones orales corresponden a un patrón clínico propio de la infección por SARS-CoV-2, a consecuencias sistémicas, a una posible co-infección, a supresión del sistema inmune o a reacciones adversas a los tratamientos farmacológicos (8).

Debido a la diversidad de información, este estudio busca determinar de manera actualizada, las manifestaciones orales en pacientes que se encuentran cursando la enfermedad, identificando tipo de lesión básica, patología asociada, ubicación y prevalencia, para así mejorar la comprensión que la comunidad odontológica posee de esta enfermedad. A partir de los resultados obtenidos en esta revisión, logramos identificar que existen tres tipos de manifestaciones orales en pacientes con COVID-19: alteraciones neurológicas, lesiones/patologías de mucosa oral y alteraciones glandulares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño general

Realizamos una revisión de las manifestaciones orales en pacientes COVID-19 . Esta es del tipo Scoping Review, y la realizamos de acuerdo al protocolo PRISMA-ScR, para la presentación de informes transparentes. Adjuntamos link:

<http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos que utilizamos para la obtención de artículos fueron MedLine (PubMed), Scopus y Web of Science. Para acceder a las dos últimas utilizamos el acceso remoto del sistema de bibliotecas de la página web de la Universidad de Talca. El proceso de búsqueda lo efectuó una investigadora (C.F) desde el día 18 de mayo hasta el 30 de Septiembre (Tabla 1).

Criterios de inclusión y exclusión

Seleccionamos artículos con formato texto completo, sin restricción de idiomas, con fecha de publicación 2020 y 2021. Los tipos de artículos que seleccionamos corresponden a reportes de casos, estudios de cohorte retrospectivos y estudios transversales, en los que se reportan las manifestaciones orales presentes en pacientes con PCR positivo para COVID-19. Excluimos todas las publicaciones de tipo review, cartas al editor, artículos pediátricos y aquellos estudios que presentaban un Factor de Impacto (SJR) Q3 y Q4 con escaso número de pacientes.

Selección de artículos

La selección de artículos lo realizó de forma independiente una investigadora. En una primera instancia la selección fue según título y resumen. Los artículos seleccionados fueron clasificados en un documento de Excel. En una segunda instancia la misma investigadora realizó el análisis de texto completo, en donde se aplicaron todos los criterios de inclusión y exclusión. En caso de irresolución, se incluyó a un segundo investigador (M.S.), para llegar a consenso.

Evaluación de calidad

Realizamos una tabla de validez interna (Tabla 2) para verificar, de manera directa, la calidad de la metodología desarrollada en los estudios seleccionados. Para ello llevamos a cabo una simplificación del protocolo de calidad propuesto en el artículo de “Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología”, seleccionando las dimensiones y preguntas, que nos permitan evaluar de manera más efectiva los artículos seleccionados. (9)

Análisis de variables

Analizaremos las variables de acuerdo a: lesión básica, ubicación, patología oral manifestada y estado de gravedad del paciente.

RESULTADOS

Selección de datos

Tras una búsqueda en los tres Metabuscadores señalados anteriormente, obtuvimos un total de 472 artículos, de los cuales, 125 cumplieron con los criterios de búsqueda. Una vez eliminados los duplicados, quedaron 107 artículos. Posteriormente al evaluar su contenido a texto completo se obtuvo un total de 28, los que fueron estudiados en este trabajo. Todos los artículos seleccionados se transfirieron a un software de gestión de referencias (EndNote, X8 Thomson Reuters). (Figura N°1)

Análisis bibliométrico

Todos los artículos corresponden al período 2020-2021, lo que corresponde al inicio y desarrollo de la Pandemia por COVID-19, siendo Brasil, España y EE.UU los que concentran el 50% de las publicaciones. En cuanto al factor de impacto, el 57,1% corresponde a revistas Q1 y el 39,2% corresponden a revistas Q2, lo que supone, de manera indirecta, resultados confiables para ser analizados (Tabla 3 y 4).

Calidad metodológica en base a instrumento validado

Luego de realizar el análisis de validez interna mediante la tabla simplificada del protocolo propuesto en la “Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología”, obtuvimos que 24 (85,7%) de los artículos seleccionados poseen una alta calidad metodológica y solo 4 (14,3%) presentan una mediana calidad.

Resultados del análisis de variables

De los 28 papers seleccionados obtuvimos información de 591 pacientes COVID-19 positivos con manifestaciones orales.

Determinamos el nivel de gravedad en base a lo declarado en cada artículo, siendo un 72% pacientes leves a moderados y un 18% pacientes en estado grave. Obtuvimos un registro del 90% de los casos, por otro lado, hay un 10% de pacientes que su condición no está declarada.

En los 591 pacientes registrados logramos determinar tres tipos generales de manifestaciones orales: de mucosa, neurológicas y de tipo glandular. Obtuvimos un total de 797 manifestaciones orales en los 591 pacientes. Los porcentajes alcanzan el 134,7%, debido a que algunos pacientes presentaron más de un tipo de manifestación oral simultáneamente (Tabla 5)

Realizamos el registro de las diferentes categorías de manifestaciones orales: neurológicas, de mucosa oral (tipo de lesión básica, ubicación de las lesiones básicas y patologías de mucosa oral) y glandulares, detallando su frecuencia y las alteraciones presentes en cada categoría (Tabla 6, 7, 8, 9 y 10)

DISCUSIÓN

Actualmente, existe un amplio registro en la literatura de las manifestaciones orales presentes en pacientes COVID-19 positivos. Aún cuando, no se pudo cumplir con todos los objetivos de esta investigación, debido a la alta diversidad metodológica de los artículos, se pudo obtener valiosa información, que pasamos a discutir.

Se pudo determinar tres grupos de manifestaciones orales: alteraciones neurológicas, de la mucosa oral y de las glándulas salivales. Esto pone de manifiesto la alta afinidad del virus por los receptores ACE-2 de la cavidad oral y particularmente, su carácter neurotrópico, mucotrópico y sialotrópico (10) (11). Además, un 34% de los pacientes registró más de una manifestación oral simultáneamente.

Las alteraciones neurológicas son las manifestaciones orales más frecuentes (55,3%). Esta es una situación que se repite en diversas revisiones (8) (1) (12). Observamos alteraciones del gusto como disgeusia, ageusia e hipogeusia, además de ardor, dolor y parálisis facial con compromiso oral.

La disgeusia, en nuestro estudio es la manifestación de tipo neurológico más común, presentándose en el 67% de los pacientes. Por otro lado, la ageusia e hipogeusia muestran menos frecuencia con un 3% y 0,7% respectivamente. La patogénesis de la disgeusia a causa del SARS-COV2 estaría explicada por tres posibles mecanismos: la alteración de receptores asociados a proteína G y a canales de sodio, presentes en las papilas gustativas; la afinidad del virus por los receptores para ácido siálico salival, involucrado en la señal gustativa; y una probable alteración de los nervios craneales relacionados con el gusto, lo que altera la transmisión y modulación del impulso nervioso para la generación de la percepción del sabor (13) (14).

Las alteraciones de la mucosa oral causan controversia, debido al desconocimiento de su etiología, atribuyéndole un rol a la propia enfermedad, a la inmunosupresión, a patologías preexistentes o a los tratamientos propios del COVID-19 (8). Consideramos que probablemente sea una combinación de todos ellos. Otro punto de controversia es su prevalencia, debido a la alta heterogeneidad en la metodología de estos estudios no obtuvimos un valor confiable al respecto. En la literatura la cifra de prevalencia varía entre un 11,7 % y un 20,5%. (15) (16), por lo que aún faltan investigaciones específicas sobre el tema, con tamaños de muestra, métodos de examen y una clasificación estandarizada. (17)

En nuestra revisión, las alteraciones de la mucosa oral se presentaron en un 42,4% de los pacientes registrados. Edema, úlceras y placas son las lesiones básicas más frecuentes, correspondiendo al 73,6% , presentándose especialmente en lengua y labios. El origen de este edema, podría deberse a: inflamación de la mucosa oral producida por el SARS-CoV-2; sequedad de la mucosa provocada por el virus o la oxigenoterapia; o incluso una higiene oral deficiente debido a la condición en la que se encuentren los pacientes (15). En el caso de las úlceras, algunos autores les señalan un origen herpético o aftoso, aunque otros simplemente las designan como úlceras. La causa de las úlceras herpéticas podría ser una reactivación del Virus Herpes Simple, inmunosupresión o estrés producido por la infección por COVID-19. Por otro lado, el origen aftoso podría derivarse de la tormenta de citocinas producidas por el SARS-COV2, aunque también se cree que las generan factores predisponentes, como el estrés (18).

Las alteraciones de las glándulas salivales corresponden al grupo menos prevalente (37%). La xerostomía, es la manifestación más frecuente, llegando a representar el 86% de estas alteraciones. Diferentes autores se refieren a xerostomía como sequedad bucal o boca seca, es por ello que es importante mencionarla como un síntoma subjetivo, ya que hiposalivación es el signo del flujo salival reducido (16). En nuestra revisión, la mayoría de los estudios, evaluaron este síntoma mediante encuestas online y telefónicas (19) (20) (21), excepto por Omezli y Torul, quienes además evaluaron el flujo salival en algunos pacientes, en donde solo 5 de 27 mostraron hiposalivación (10).

Esta xerostomía, debido a COVID-19, estaría explicada por diferentes grados de inflamación, incluso pudiendo generar sialodinitis crónica, lo que causaría fibrosis tanto en los acinos como en los conductos, causando hiposalivación (12). Aunque, existe otra línea que propone que la xerostomía puede deberse a los medicamentos del tratamiento para COVID-19 (12).

Es importante reconocer algunas de las limitaciones encontradas durante nuestro trabajo: alta heterogeneidad en la metodología de estos estudios; las manifestaciones orales, fueron poco definidas, en particular, lo referente a los síntomas como el ardor y boca seca; algunos autores solo relataban la presencia de una lesión y otros las asociaban a alguna patología en particular; aun cuando, se obtuvo un alto nivel de validez interna de manera individual para cada artículo, la variación metodológica generó problemas para el análisis de los datos.

Finalmente, podemos concluir que existen tres tipos de manifestaciones orales generales; siendo las neurológicas las más frecuentes y representadas a través de la disgeusia; las de mucosa oral en segundo lugar, representadas por el edema y las úlceras; y las alteraciones glandulares en tercer lugar, representadas por la xerostomía.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés-

Contribuciones de los autores

Conceptualización, C.F y M.S.; metodología, C.F y M.S.; validación, C.F y M.S.; investigación, C.F y M.S.; recuperación de datos, C.F y M.S.; redacción-preparación del borrador original, C.F y M.S.; redacción, revisión y edición, C.F y M.S.; supervisión, M.S.. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Disponibilidad de datos y materiales

Todos los conjuntos de datos generados o analizados durante el estudio se incluyen en el preprint publicado.

REFERENCIAS

1. Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):101-8.
2. Baghizadeh Fini M. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;105:104741.
3. Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits. *J Virol*. 2012;86(5):2856-8.
4. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
5. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48.

6. 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.* 2020;12(1):8.
7. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;108:104821.
8. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* 2021;100(2):141-54.
9. Ciapponi A. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. 2010:Research Gate.
10. Omezli MM, Torul D. Evaluation of the xerostomia, taste and smell impairments after Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(5):e568-e75.
11. Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *International journal of odontostomatology.* 2020;vol.14
12. Riofrio G, Castillo S, Salcedo G, Alvitez-Temoche D, Watanabe R, Mayta-Tovalino F. Future Challenges of Covid-19 and Oral Manifestations in Daily Dental Practice: A Literature Review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(3):242-7.
13. Díaz-Reyna D, Pineda-Cásares F, Andrade-Galicia A, Aguilar-García CR, Gutiérrez-Ortiz M, Gelover-Manzo R. Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. *Med Int Méx.* 2021; 37 (1): 56-61.
14. Mahmoud MM, Abuohashish HM, Khairy DA, Bugshan AS, Khan AM, Moothedath MM. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1114-34.
15. Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(7):640-4.
16. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res.* 2021;100(12):1321-9.
17. Aragonese J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragonese JM. Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:726753.

18. Reis VP, Bezerra AR, Maia ABP, Marques LC, Conde DC. An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings? *Int J Dermatol*. 2021.
19. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102721.
20. El Kady DM, Gomaa EA, Abdella WS, Ashraf Hussien R, Abd ElAziz RH, Khater AGA. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(5):852-60.
21. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(4):722-8.
22. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326-8.
23. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah A, Prado GVB, et al. 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;131(2):e45-e51.
24. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021;27 Suppl 3:710-2.
25. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis*. 2020;100:154-7.
26. Ferreira A, Romão TT, Macedo YS, Pupe C, Nascimento OJM. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1748-50.
27. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadamsiahkali S, Izadi A, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*. 2020;63(8):771-8.
28. Katz J, Yue S. Increased odds ratio for COVID-19 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(1):114-7.
29. Chern A, Famuyide AO, Moonis G, Lalwani AK. Sialadenitis: A Possible Early Manifestation of COVID-19. *Laryngoscope*. 2020;130(11):2595-7.

30. Cabrera Muras A, Carmona-Abellán MM, Collía Fernández A, Uterga Valiente JM, Antón Méndez L, García-Moncó JC. Bilateral facial nerve palsy associated with COVID-19 and Epstein-Barr virus co-infection. *Eur J Neurol*. 2021;28(1):358-60.
31. Kitakawa D, Oliveira FE, Neves de Castro P, Carvalho L. Short report - Herpes simplex lesion in the lip semimucosa in a COVID-19 patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(17):9151-3.
32. Nejabi MB, Noor NAS, Raufi N, Essar MY, Ehsan E, Shah J, et al. Tongue ulcer in a patient with COVID-19: a case presentation. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):273.
33. Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, et al. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol*. 2020;26(6):941-4.
34. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, Nemoz B, Morand P, Baicry F, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5).
35. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology*. 2020;95(8):364-7.
36. Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol*. 2021;93(2):766-74.
37. Hutchins KL, Jansen JH, Comer AD, Scheer RV, Zahn GS, Capps AE, et al. COVID-19-Associated Bifacial Weakness with Paresthesia Subtype of Guillain-Barré Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1707-11.
38. Mackenzie N, Lopez-Coronel E, Dau A, Maloof D, Mattar S, Garcia JT, et al. Concomitant Guillain-Barre syndrome with COVID-19: a case report. *BMC Neurol*. 2021;21(1):135.
39. Liberatore G, De Santis T, Doneddu PE, Gentile F, Albanese A, Nobile-Orazio E. Clinical Reasoning: A case of COVID-19-associated pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2020;95(21):978-83.
40. Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(6):1580-4.
41. Venugopal A, Marya A. Palatal mucormycosis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Cmaj*. 2021;193(32):E1254.

42. Holcomb ZE, Hussain S, Huang JT, Delano S. Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):603-5.
43. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis.* 2020.
44. Teixeira IS, Leal FS, Tateno RY, Palma LF, Campos L. Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;34:102281.

TABLAS

Tabla N°1: Estrategias de búsqueda por base de datos

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
MEDLINE (PUBMED)	((("COVID-19"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND (((("Oral Manifestations"[Mesh]) OR "Mouth Diseases"[Mesh]) OR "Mouth Mucosa"[Mesh]) NOT "Periodontal Diseases"[Mesh]))
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (oral AND manifestation) AND TITLE-ABS-KEY (covid 19) OR TITLE-ABS-KEY (sars AND cov2))
WEB OF SCIENCE	TEMA: (ORAL MANIFESTATION) AND TEMA: ("COVID 19" OR "SARS COV 2") Refinado por: TIPOS DE DOCUMENTOS: (ARTICLE)

Tabla N°2: Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados

Dimensión	Preguntas	El ítem se logra					
		MB	B	R	M	NI	NA
A.- Pregunta u objetivo de investigación	1. En la formulación de la pregunta o del objetivo se menciona adecuadamente la población de estudio						
B.- Participantes	2. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes así como las fuentes y los métodos de selección (p. ej. probabilístico, aleatorio)						
	3. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio						
C.- Definición y medición de las variables principales	4. Se exponen claramente cuáles son las variables de exposición/intervención, resultado, confundidoras o modificadoras.						
	5. Las variables principales tienen una adecuada definición conceptual (teórica) y operacional (escala de medición, sistema de clasificación, criterios diagnósticos, etc.						
D.- Resultados	6. Se incluyen resultados de todos los participantes y se indica el número de datos no disponibles.						
	7. Se presentan los resultados planteados en los objetivos y todos los de interés, de manera clara y comprensible.						
E.- Conclusiones	8. Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio						
	9. Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos						

	10. La discusión explica eventuales extrapolaciones y considera las implicancias de la aplicación de los resultados, los beneficios, la seguridad y los costos de su aplicación						
F.- Conflicto de interés	11. Se menciona la fuente de financiación del estudio o los autores declaran la existencia o ausencia de conflictos de intereses						
Valoración Sumaria		Alta	Media	Baja			

Tabla N°3: Registro de los artículos incluidos

Título	Autor	Año	País	Nº pacientes	Cuartil
1) Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? (22)	Amorim Dos Santos J, et al.	2020	Brasil	1	Q1
2) Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? (23)	Brandão TB, et al.	2021	Brasil	8	Q2
3) Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection (24).	Martín Carreras-Presas C, et al.	2020	España	3	Q1
4) Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report (25).	Corchuelo J, et al.	2020	Colombia	1	Q1
5) COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy (26).	Ferreira ACAF, et al.	2020	Brasil	1	Q1
6) Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19 (19).	Fantozzi PJ, et al.	2020	Italia	111	Q2
7) Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern (27).	Salehi M, et al.	2020	Irán	53	Q2
8) Increased odds ratio for COVID-19 in patients with recurrent aphthous stomatitis (28).	Katz J, Yue S.	2021	EE.UU	6	Q1
9) Sialadenitis: A Possible Early Manifestation of COVID-19 (29).	Chern A, et al.	2020	EE.UU	2	Q1
10) Bilateral facial nerve palsy associated with COVID-19 and Epstein-Barr virus co-infection (30).	Cabrera Muras A, et al.	2020	España	1	Q1
11) Short report - Herpes simplex lesion in the lip semimucosa in a COVID-19 patient (31).	Kitakawa D, et al.	2020	Brasil	1	Q2
12) Tongue ulcer in a patient with COVID-19: a case presentation (32).	Nejabi M.B, et al.	2021	Afganistán	1	Q1
13) Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population (20).	El Kady D.M, et al.	2021	Egipto	58	Q2
14) Olfactory and oral manifestations of COVID-19: Sex-related symptoms – A potential pathway to early diagnosis (21).	Biadsee A, et al.	2020	Israel	128	Q1
15) Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19 (33).	Lima MA, et al.	2020	Brasil	8	Q2
16) Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection (34).	Bigaut K, et al.	2020	Francia	2	Q1
17) Pearls & Oy-sters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection (35).	Goh Y, et al.	2020	Singapur	1	Q1

18) Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series (36).	Manganotti P, et al.	2020	Italia	5	Q2
19) COVID-19-Associated Bifacial Weakness with Paresthesia Subtype of Guillain-Barré Syndrome (37).	Hutchins KL, et al.	2020	EE.UU	1	Q1
20) Evaluation of the xerostomia, taste and smell impairments after Covid-19 (10).	Omezli MM, et al.	2021	Turquía	107	Q2
21) Concomitant Guillain-Barre syndrome with COVID-19: a case report (38).	Mackenzie N, et al.	2021	Colombia	1	Q2
22) Clinical Reasoning: A case of COVID-19-associated pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome (39).	Liberatore G, et al.	2020	Italia	1	Q1
23) Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence (40).	Riad A, et al.	2021	Egipto	3	Q2
24) Palatal mucormycosis in a patient with SARS-CoV-2 infection (41).	Venugopal A, et al.	2021	Camboya	1	Q1
25) Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection (42).	Holcomb ZE, et al.	2021	EE.UU	1	Q1
26) Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital (15).	Nuño González A, et al.	2021	España	78	Q3
27) Oral manifestations associated with COVID-19 (43).	Díaz Rodríguez M, et al.	2020	España	3	Q1
28) Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: A case series (44).	Teixeira, I.S, et al.	2021	Brasil	4	Q2

Tabla N°4: Resumen análisis bibliométrico

Año	País	Cuartil
2020: 17 artículos	Brasil: 6 artículos (21,4%)	Revistas Q1: 16 (57,1%)
2021: 11 artículos	España: 4 artículos (14,2%)	Revistas Q2: 11 (39,2%)
	EE.UU: 4 artículos (14,2%)	Revistas Q3: 1 (3,6%)
	Italia: 3 artículos (10,7%)	
	Otros países (39,28%)	

Tabla N°5: Manifestaciones orales en pacientes COVID-19

Tipo de manifestaciones	N° de manifestaciones registradas	Porcentaje de acuerdo al total de pacientes (591)
Neurológicas	327	55,3%
Mucosa oral	251	42,4%
Glandulares	219	37,0 %
Total	797	134,7%

Tabla N°6: Frecuencia de alteraciones neurológicas

Frecuencia de alteraciones neurológicas	Tipos de alteración neurológica	Número de registros
Muy frecuente	Disgeusia	271
	Alteración sabor dulce	80
	Alteración sabor salado	78
	Alteración sabor amargo	63
	Alteración sabor picante	52
	Alteración sabor ácido	17
	Total	271
Medianamente frecuente	Dolor facial y/o muscular	51
	Sensación de Ardor/ Boca urente	46
	Total	97
Poco frecuente	Ageusia	12
	Parálisis de Bell	11
	Síndrome Guillain-Barré	10
	Hipogeusia	3
	Total	36
Total		404

Tabla N°7: Frecuencia de lesiones básicas de la mucosa oral

Frecuencia de lesiones en la mucosa oral	Tipo de lesión básica registrada	N° de pacientes registrados
Muy frecuente	Edema	30
	Úlcera	24
	Placa	13
	Total	67
Medianamente frecuente	Mácula	9
	Eritema	6
	Costras	4
	Total	19
Poco frecuente	Petequias	2
	Ampolla	1
	Nódulo	1
	Erosión	1
	Total	5
Total		91

Tabla N°8: Ubicación de las lesiones básicas de la mucosa oral

Frecuencia de la ubicación	Ubicación	Lesión/Patología de mucosa oral	Nº de registros
Muy frecuente	Lengua	Papilitis	35
		Edema	20
		Placas	13
		Depapilación	13
		Úlceras	11
		Eritema	6
	Labios	Mácula	8
		Úlceras	5
		Costras	4
		Fisuras	2
		Placa	1
		Erosión	1
		Petequias	1
		Ampolla	1
		Nódulo	1
Total		122	
Medianamente frecuente	Encía	Sangrado gingival	4
		Gingivitis descamativa	1
		Mácula	1
	Paladar duro	Úlceras	4
		Petequia	1
		Erosión	1
Total		12	
Poco frecuente	Paladar blando	Placas	2
	Orofaringe	Placa	1
	Piso de boca	Placa	1
	Pilar amigdalino	Úlcera	1
	Total		5
Total			139

Tabla N° 9: Frecuencia de patologías de la mucosa oral

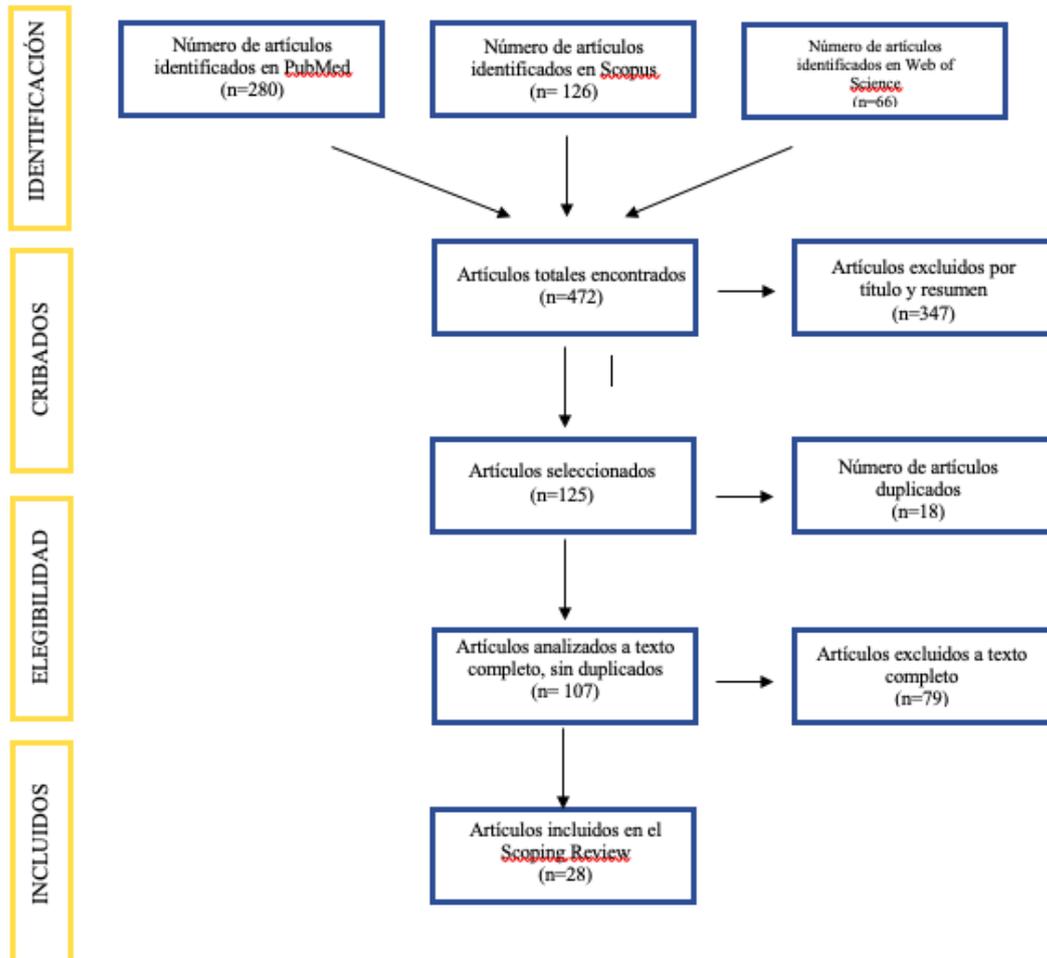
Frecuencia de patologías en la mucosa oral	Tipo de patología de la mucosa oral registradas	N° de registros
Muy frecuentes	Candidiasis	63
	<u>Papilitis</u>	35
	Aftas orales	31
	<u>Depilación</u>	13
	<u>Mucositis</u>	13
	Total	155
Medianamente frecuentes	Sangrado oral	6
	Herpes	5
	Lengua saburral	5
	Sangrado gingival	4
	Total	20
Poco frecuentes	<u>Queilitis comisural</u>	2
	Enantema	2
	Herpes zoster	1
	<u>Gingivitis descamativa</u>	1
	Lengua fisurada	1
	Fibroma	1
	<u>Mucormicosis</u>	1
	Total	9
Total		184

Tabla N°10: Frecuencia de las alteraciones glandulares

Frecuencia de alteraciones glandulares	Tipo de alteración glandular	Número de registros
Muy frecuente	Xerostomía	190
Medianamente frecuente	<u>Sialodentitis</u>	31
Total		221

FIGURAS

Figura 1: Flujograma según Prisma-Scr aplicado en el estudio



Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores aceptan que si el manuscrito es aceptado y publicado en el servidor SciELO Preprints, será retirado tras su retractación.