

Enfermedad de Chagas y manifestaciones bucales tras la infección oral. Revisión sistemática.

**Valentina Gómez Rueda, Karol Nathalia Huertas Fula,
María Alejandra Moncayo Moreno y María Fernanda Quiroga Gómez**

Trabajo de grado para optar por el título de odontólogo

Director:

**Patricio Javier Jarpa Remaggi
Master of science in oral science**

Codirectora:

**Yeny Zulay Castellanos Domínguez
Magister en Epidemiología**

**Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División de Ciencias de la Salud
Facultad de Odontología
2021**

Lista de contenido

1. Introducción	7
1.1 Planteamiento del problema	7
1.2 Justificación	8
2. Marco Teórico	9
2.1. Enfermedad de Chagas	9
2.1.1. Definición.	9
2.1.2 Epidemiología de la enfermedad.	11
2.1.3. Rutas de transmisión	12
2.1.4. Diagnóstico de la enfermedad.	14
2.1.5. Tratamiento.	15
2.2. Manifestaciones bucales.	15
2.2.1. Manifestaciones bucales en pacientes con la infección del Chagas.	15
2.2.2. Manifestaciones clínicas (boca seca, quemazón de lengua, sialorrea).	16
2.3. Revisiones sistemáticas.	16
2.3.1. Definición.	16
2.3.2. Objetivo de la revisión sistemática.	17
2.3.3. Pasos para hacer la revisión sistemática.	17
2.3.4 Características de una revisión sistemática	17
2.3.5 Metodología de una revisión sistemática	17
3. Objetivos.....	19
3.1. Objetivo General.....	19
3.2. Objetivos Especificos.	19
4. Métodos.....	19
4.1. Tipo de estudio.	19
4.2. Selección y descripción de participantes	19
4.2.1. Población.	19
4.2.2. Muestra y muestreo.....	19
4.2.3. Criterios de selección.....	20
4.3. Variables	20
4.4. Instrumento.....	20
4.5. Procedimiento.....	20
4.6. Prueba Piloto.....	21
4.7. Plan de análisis estadísticos.....	21
4.8 Implicaciones bioéticas.....	22
5. Resultados.....	22
6. Discusión.....	29
7. Conclusiones.....	31
8.Recomendaciones.....	32
Referencias bibliográficas	33
Apéndices.....	37
Apéndice A. Operacionalización de variables.....	37
Apéndice B. Análisis estadístico univariado	40

Lista de figuras

<i>Figura 1.</i> Evolución clínica de la enfermedad de Chagas.....	10
<i>Figura 2.</i> Ciclo de infección de T.cruzi.....	11
<i>Figura 3.</i> Flujograma de identificación y selección de artículos de la revisión sistemática	23
<i>Figura 4.</i> País de origen del estudio revisado	25
<i>Figura 5.</i> Vantage point de primeras palabras clave de los artículos.....	25
<i>Figura 6.</i> Calidad de evaluación de los artículos incluidos en la revisión sistemática.	29

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Muestreo en bases de datos</i>	20
Tabla 2. <i>Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática</i>	23
Tabla 3. <i>Nombre de la revista donde aparece la publicación</i>	24
Tabla 4. <i>Manifestaciones bucales asociadas a la infección con Trypanosoma cruzi</i>	26

Resumen

Introducción. La enfermedad de Chagas es una infección endémica en Santander debido a la circulación del parásito desde los insectos vectores, mamíferos que actúan como hospederos intermediarios y el hombre, el huésped definitivo. En los casos de transmisión vía oral, se han documentado alteraciones en la cavidad oral, no obstante, no hay evidencia que exponga estas alteraciones. **Objetivo.** Identificar los hallazgos orales que de forma consistente se presentan tras la infección con *Trypanosoma cruzi* por vía oral. **Métodos.** Se realizó una revisión sistemática, en la que se usó como fuente de consulta las bases de datos *Pubmed*, *Science Direct*, *Scopus* y *Embase*, partiendo de una pregunta en formato PICO. La búsqueda incluyó artículos publicados desde 2005 a 2021 en idioma inglés, español o portugués y obtenidos mediante la aplicación de ecuación de búsqueda específica. La identificación de los artículos se hizo por pares que revisaron título y resumen de forma cegada e independiente. Los artículos seleccionados fueron leídos en su totalidad a fin de extraer la información pertinente la cual fue registrada en Microsoft Excel donde se hicieron los respectivos análisis. El programa Vantage point fue utilizado para generar figuras que apoyaron el análisis bibliométrico. **Resultados.** Un total de ocho artículos cumplieron con los criterios de selección, todos de tipo experimental. Pubmed aportó el 50% de éstos, 100% publicados en inglés y Brasil fue el país donde más se habían realizado los estudios. La aplicación de la herramienta CAMARADES determinó que la calidad de los estudios es moderada. Respecto a las manifestaciones bucales, la más frecuente fue el edema facial seguida de la inflamación de ganglios linfáticos, fibrosis en lengua y gingivitis. **Conclusiones.** A pesar de la ausencia de estudios realizados en humanos, el edema facial constituye el hallazgo más consistente en transmisión oral de la Enfermedad de Chagas.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, transmisión, mucosa bucal.

Abstract

Introduction. Chagas disease is an endemic infection in Santander due to the circulation of the parasite from insect vectors, mammals that act as intermediate hosts and man, the definitive host. In cases of oral transmission, alterations in the oral cavity have been documented, however, there is no evidence that synthesizes these alterations. **Objective.** To identify the oral findings that consistently occur after infection with *Trypanosoma cruzi*. **Methods.** A systematic review was carried out, using Pubmed, Science Direct, Scopus and Embase databases as a source of consultation, based on a question in PICO format. The search included articles published from 2005 to 2021 in English, Spanish or Portuguese and obtained by applying a specific search equation. The identification of the articles was done by peers who reviewed title and abstract in a blinded and independent way. The selected articles were read in their entirety in order to extract the pertinent information which was registered in Microsoft Excel where the respective analyses were made. The Vantage point program was used to generate figures that supported the bibliometric analysis. **Results.** A total of eight articles met the selection criteria, all of which were experimental. Pubmed contributed 50% of these, 100% published in English and Brazil was the country where most of the studies had been carried out. The application of the CAMARADES tool determined that the quality of the studies was moderate. Regarding oral manifestations, the most frequent was facial edema followed by lymph node inflammation, tongue fibrosis and gingivitis. **Conclusions.** Despite the absence of human studies, facial edema is the most consistent finding in oral transmission of Chagas disease.

Key words: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, transmission, buccal mucosa.

1. Introducción

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, es causada por el parásito protozoario *T. cruzi* y se constituye en una de las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) en las Américas (1), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). De esta manera, afecta grupos vulnerables como mujeres, niños, ancianos, indígenas y población rural, especialmente en países de ingresos bajos y/o moderados (2).

Es importante reconocer los hallazgos orales durante la consulta odontológica debido a que la enfermedad afecta gran parte de la esfera bucal, principalmente en aquellos casos donde la ruta de ingreso del parásito es la vía oral, y como odontólogo se puede contribuir en el tratamiento de estas alteraciones. La patología suele causar una incrementada salivación, hipertrofia de la glándula parótida y afecciones en las glándulas sublinguales y submandibulares. Según casos clínicos se registra que en pacientes pediátricos con Chagas en fase crónica presentan vómitos postprandiales, tos en las noches con reporte de serología de *T. cruzi* positivo a hemaglutinación indirecta, regurgitación y esofagograma con dilatación esofágica (3).

A pesar de tratarse de una enfermedad que lleva más de 100 años desde su descubrimiento en Latinoamérica (específicamente en Brasil) y se ha extendido ya en otras partes del mundo, aún no hay vacuna ni tratamiento efectivo en pacientes portadores de la infección en las fases indeterminada y crónica; por lo anterior, es frecuente encontrar personas asintomáticas en regiones de Colombia como Santander, donde hay zonas endémicas para esta enfermedad. Así, es muy probable que durante la consulta odontológica se tengan pacientes chagásicos, en la mayoría de los casos, con desconocimiento de su condición de infectado(3).

Adicionalmente, a la fecha no se han encontrado registros que suministren suficiente información respecto a las manifestaciones orales de la patología. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es, a partir de un ejercicio de revisión de un cuerpo de evidencia, identificar las manifestaciones orales características en pacientes con infección por *T. cruzi*. De esta manera, se busca obtener información precisa para que el personal de odontología pueda brindar el manejo clínico necesario que requiera el paciente en la cavidad bucal.

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad de Chagas es una patología infecciosa causada por el parásito tisular *T. cruzi*. La ruta de transmisión más frecuente involucra la participación de un insecto hematófago de la familia *Reduviidae*, conocido comúnmente como pito en Colombia (4). Se ha desarrollado principalmente en zonas rurales pobres de países latinoamericanos, donde las condiciones de las viviendas favorecen la circulación del vector y de sus reservorios naturales. La enfermedad es endémica en países como Brasil, Argentina, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, siendo en Bolivia donde a la fecha se registra la prevalencia más alta de la región (6,1%) (5). No obstante, el fenómeno de globalización, ha favorecido la aparición de casos en zonas no endémicas del mundo, donde a través de la donación de sangre y la

transmisión vertical (binomio madre-hijo), entre otros, han permitido que la patología se propague a otras regiones aún en ausencia de vectores (5).

La enfermedad se caracteriza por tener tres fases; la fase aguda que generalmente es asintomática o con síntomas inespecíficos (fiebre, cefalea, fatiga, vomito, pérdida de apetito), eventualmente puede haber derrame pericárdico. La segunda fase o indeterminada en la que la gran mayoría de pacientes no reportan sintomatología. En la fase crónica las manifestaciones cardíacas resultan ser la consecuencia clínica más importante, debido al alto costo del manejo del pacientes y la afectación de la calidad de vida de éste; esta fase se manifiesta con una sensación de palpitaciones, síncope, disnea, edemas, paro cardíaco y eventos cerebro-vasculares. No obstante, solo cerca del 30% de los infectados tienen estas manifestaciones cardíacas en la fase crónica (4). La enfermedad crónica sintomática se caracteriza por presentar defectos en la conducción eléctrica, contando principalmente con el bloqueo de la rama derecha. Está asociada a una tasa de mortalidad del 4% al año y una mortalidad del 20% - 40% en pacientes que desarrollan cardiomiopatía avanzada (6), (7).

En cuanto a las manifestaciones orales por la infección oral por *T. cruzi*, causa alteraciones en las glándulas salivales, produciendo hipertrofia y un aumento en la elaboración de saliva. La glándula mayormente afectada es la parótida, no dejando de lado las glándulas sublinguales y submandibulares que presentan cambios a nivel de los nervios. En las manifestaciones clínicas se observa disfagia, muy particularmente con los sólidos, hay quejas de dolor retroesternal, sialorrea la cual puede causar broncoaspiración principalmente de tipo nocturna, se generan también complicaciones pulmonares. Existen investigaciones que señalan que se puede producir edema, gingivitis y parestesia de la lengua (3). En pacientes pediátricos en la fase crónica, se han reportado múltiples episodios de regurgitación, vómitos postprandiales, tos nocturna, hipersalivación y ambas glándulas parótidas hipertrofiadas. Así mismo, se evidencia tos nocturna y sialorrea (8).

Para el personal del área de odontología que atiende pacientes que viven en área endémica para la enfermedad de Chagas, es primordial reconocer las manifestaciones orales relacionadas con esta infección. Sin embargo, es poco frecuente encontrar literatura científica de este tema en particular, por lo tanto se considera importante realizar esta investigación mediante una revisión sistemática que permita identificar todas las manifestaciones bucales de la enfermedad teniendo en cuenta que Santander es un departamento catalogado como zona endémica para esta infección. Por lo anterior se propone la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son las manifestaciones bucales posterior a la infección con *Trypanosoma cruzi* reportadas en la literatura y sintetizadas mediante una revisión sistemática?.

1.2 Justificación

La enfermedad de Chagas se ha convertido en un problema epidemiológico en las Américas ya que causa la pérdida de aproximadamente 752.000 días hábiles por muerte prematura y 1,2 millones de dólares en productividad. La carga global de enfermedad en

costos de la atención médica es de 627.46 millones y 806.170 años de vida ajustados por discapacidad (AVADS), a pesar de no marcar una alta tasa de mortalidad (5).

En su proceso de formación, los estudiantes de odontología de la Universidad Santo Tomás no realizan un abordaje profundo sobre los hallazgos orales asociados a la enfermedad de Chagas aún cuando Santander es zona endémica para este evento (5). Por ello se hace oportuno que se proponga un cuerpo de evidencia que, de forma organizada, presente estos hallazgos de tal manera que sirva como material de consulta para los profesionales del área de odontología. Entendiendo, además, que esta enfermedad es también prevalente en otras regiones de Colombia, sin duda servirá para profesionales de otras instituciones del país.

Como grupo de investigación, los beneficios que se quieren lograr son los siguientes: promover mayor conocimiento sobre la enfermedad, realizar tratamientos anticipados y desarrollar nuevas estrategias para el autocuidado, principalmente en zonas endémicas que presentan un alto índice de riesgo de infección.

La importancia de la odontología en la enfermedad de Chagas radica en la orientación diagnóstica por sus manifestaciones bucales, ya que esta enfermedad presenta síntomas muy inespecíficos los cuales se pueden relacionar inclusive con una gripe común. Esta enfermedad se puede catalogar como "silenciosa" y pasar desapercibida tanto por el paciente como por el médico. Mediante esta investigación se busca ofrecer la información necesaria a todos los profesionales de la salud para que de esta forma puedan brindar un diagnóstico oportuno en una fase temprana de la enfermedad.

Actualmente no se conoce suficiente información respecto a las manifestaciones bucales de la patología, por ende, el objetivo de este estudio es profundizar en el tema y de esta manera poder identificar signos orales relacionados con la infección.

2. Marco Teórico

2.1. Enfermedad de Chagas

2.1.1. Definición. La enfermedad de Chagas es una entidad de origen infeccioso potencialmente mortal diagnosticada con mayor frecuencia en personas que residen en sectores donde circulan los insectos hematófagos vectores, comúnmente llamados triatomíneos, los cuales transmiten el parásito protozoo *T. cruzi* (4).

La enfermedad, presenta dos etapas que se dan de forma sucesiva y no están claramente diferenciadas en algunos pacientes: la primera fase o aguda, con un tiempo de duración entre seis a doce semanas. En la mayoría de los casos (más del 90%), no se hacen evidentes los síntomas que son inespecíficos como fiebre, mialgia y cefalea. Después de esta fase, aparece un periodo en el que el paciente suele ser asintomático pero portador, de forma silenciosa, del parásito que se puede alojar y replicar en órganos blancos tales como el corazón, esófago y colon. Finalmente, en un tercio de los pacientes se manifiesta la fase crónica la cual tiene una duración indeterminada (entre 10 y 30 años). La presencia del parásito en esta fase se detecta

principalmente mediante pruebas serológicas que detectan la presencia de anticuerpos tipo IgG (7).

La infección con *T. cruzi* puede lesionar el sistema nervioso periférico, el central y el autónomo. Sin embargo se pueden tener en cuenta dos factores básicos por los que se da la agresión en el sistema nervioso. Se puede dar mediante una invasión de forma directa del parásito o al generar una respuesta inmunológica por la presencia del agente infeccioso. De forma clínica, la manifestación que más se presenta es la disfagia, posteriormente la regurgitación después de consumir algún alimento, el paciente puede presentar síntomas como quejas por dolor retroesternal que presenta sensación de dolor, ardor o quemazón en la lengua y que se irradia a la región dorsal. La sialorrea y la regurgitación pueden presentar broncoaspiración en algunas ocasiones de manera nocturna, estas pueden presentar dificultades a nivel pulmonar como neumonitis, neumonía y atelectasias, esta manifestación nocturna ocurre cuando el paciente se encuentra en la posición decúbito dorsal (3).

El curso clínico de la infección se caracteriza por tres fases: una aguda, que puede pasar inadvertida en la mayoría de los casos, una indeterminada que suele durar décadas (10-30 años) y una fase crónica donde cerca del 25% de los portadores de la infección evidencian manifestaciones cardíacas (Ver figura 1).

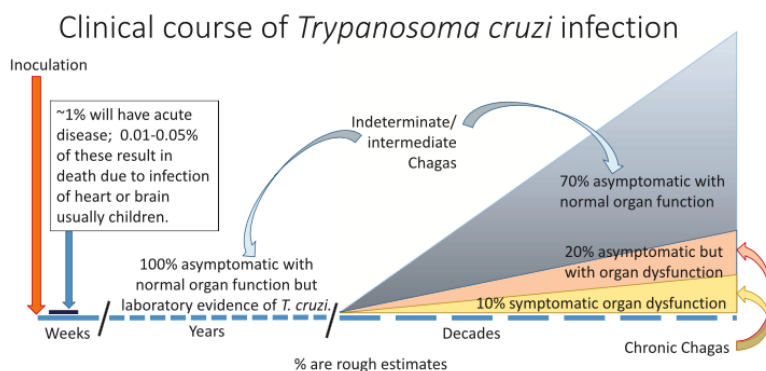


Figura 1. Evolución clínica de la enfermedad de Chagas

Tomado sin modificaciones de la referencia (8).

2.1.1.1. Agente etiológico. Corresponde a un parásito unicelular que hace parte de la clase zoomastigophorea (9).

El *Trypanosoma cruzi* se caracteriza por presentar un organelo llamado quinetooplasto que se halla en la mitocondria, teniendo una ubicación subterminal en el extremo posterior. El parásito tiene varias formas, conforme a su estadio (ver figura 2): amastigote sin flagelo, promastigote, tripomastigote flagelado que circula en sangre. Una vez que el tripomastigote metacíclico logra ingresar, localiza una célula para poder invadirla. Al tratarse de un cuerpo extraño, el parásito es atacado por la respuesta inmunológica del huésped mediante fagolisosomas, sin embargo, este contiene enzimas especiales que inhiben la actividad enzimática de los fagolisosomas para poder establecerse en el citosol, convirtiéndose en amastigote, que es la forma enquistada del parásito. El amastigote procede a dividirse por reproducción asexual dentro de las células que infecta, llegando a la sangre

mediante la forma de tripomastigote sanguíneo. Los tripomastigotes sanguíneos aprovechan el torrente sanguíneo para infectar nuevas células nucleadas, repitiendo así este ciclo y desencadenando de esta forma la enfermedad (9).

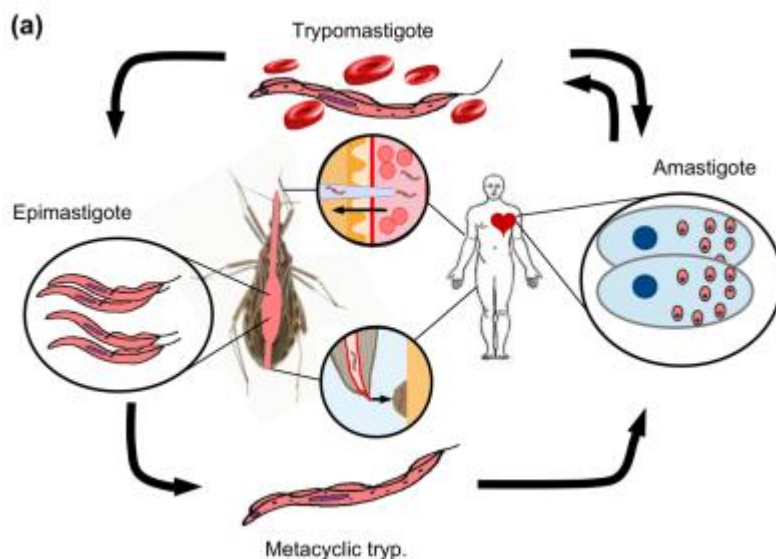


Figura 2. Ciclo de infección de *T.cruzi*

Tomado sin modificaciones de la referencia (10).

2.1.2 Epidemiología de la enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud se estima que hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas en países latinoamericanos ubicados en zonas endémicas, no obstante, en el mundo hay alrededor de 17 millones de infectados de las cuales mueren 50.000 al año a causa de las complicaciones cardíacas. Esto indica una alta tasa de mortalidad a causa de la infección, señalando a Latinoamérica como el área de mayor endemia a nivel mundial (11).

En el continente americano la infección se distribuye desde México hasta Argentina (3). En Colombia se calcula que más o menos un 20% de la población vive en zonas endémicas y se estima que cerca del 5% de la población esté infectada. Se estipula que los departamentos con mayor endemia son Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Casanare y Arauca (9).

Debido a la presencia de reservorios y a la circulación de los vectores en área peri y domiciliaria, en algunos departamentos colombianos como Magdalena, Cesar, Antioquia, Santander y Norte de Santander, se han reportado brotes agudos de la enfermedad desde los años noventa. Estos casos se han asociado a la transmisión oral por consumo de alimentos contaminados con *T. cruzi* a partir de restos de triatominos o excrementos de marsupiales. Este mecanismo de transmisión hace que las cifras de mortalidad sean elevadas, estando cercanas al 40% para el caso ocurrido en 1999 (7).

2.1.3. Rutas de transmisión

2.1.3.1. Transmisión vectorial. El insecto actúa como vector biológico ya que el parásito cumple su ciclo dentro del vector. Este tipo de parásitos suelen circular en huéspedes vertebrados, principalmente en roedores y humanos, mientras que actúan en vectores como el “vinchuca” “chinche besador” “chipo” o “pito”. Esta especie de insecto es un artrópodo hematólogo proveniente de la familia Reduviidae y habita comúnmente en las grietas de edificaciones deterioradas de zonas rurales o urbanas (9).

En primera instancia se encuentra el estadio infectante que se desarrolla en el momento en que el insecto va a picar al humano para alimentarse, por lo tanto, debe defecar para obtener espacio y así poder contraer mayor cantidad de sangre, liberando miles de parásitos tales como tripomastigotes metacíclicos. Para que el huésped se infecte, deben llegar los parásitos a mucosas o sangre, esto se da en el momento de la picadura donde se produce prurito y la persona se rasca moviendo las heces al sitio de la lesión. También pueden ingresar por medio de escoriación al momento del rascado o por medio de heridas previas (9).

Panstrongylus geniculatus es un vector que habita predominantemente en el peridomicilio, con distribución extendida en América Latina, pero se acopla bien en el intradomicilio en áreas rurales y urbanas, tiene un desarrollo más o menos de 128 a 171 días e incluso 2 años. Esta especie se encuentra presente en reposo de armadillos, roedores, murciélagos, madrigueras, y aves, en huecos de árboles y palmas (12).

Rhodnius pallescens es una especie que se considera vector primario en Panamá y secundario en varios países de Centroamérica, la región Caribe y el Magdalena medio en Colombia, su desarrollo está aproximadamente en un promedio de 128,6 días. Dicha especie es atraída por la luz artificial en viviendas urbanas y rurales, se colonizan en palomares y gallineros. Viven especialmente en palmas, refugios aéreos y terrestres de varias especies de mamíferos, roedores y aves (12).

Los principales vectores de *T. cruzi* en el cono sur, la región andina y algunos lugares de Centroamérica son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma infestans*, y *Panstrongylus megistus*. En Colombia se han reportado 26 especies, de las cuales 15 se encuentran naturalmente infectadas con *T. cruzi*. Para el caso particular de Santander, se ha reportado la circulación de al menos 14 especies de triatominos, no obstante, en la región los vectores que predominan son *Rhodnius prolixus*, *Rhodnius pallescens*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma maculata* y *Panstrongylus geniculatus* (13), (14).

2.1.3.2. Transmisión vertical. La transmisión materno-fetal del *T. cruzi* es considerada como la segunda vía de transmisión más común en zonas no endémicas, siendo la transmisión por vía transfusional la primera. La transmisión vertical puede producirse en cualquier fase de la enfermedad, sin embargo, las mujeres adultas infectadas suelen presentar la fase crónica, lo cual puede incrementar una significativa mortalidad (15).

Esta enfermedad ha sido relacionada principalmente al parto prematuro, a la placentitis y al aborto, en algunos casos también se asocia con infecciones fetales generalizadas. Las manifestaciones clínicas de los neonatos varían desde ser asintomáticos en un 70% a presentar síntomas graves (15).

La transmisión vertical de este microorganismo no puede prevenirse una vez la madre esté infectada, sin embargo, un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz de la infección congénita puede asegurar la curación del paciente en el 100% de los casos. El método de diagnóstico es el microhematocrito ya que permite la detección del parásito en sangre durante los primeros meses del recién nacido, también se realizan pruebas serológicas. Los neonatos son un grupo vulnerable donde la enfermedad puede ser más grave debido a que puede llegar a ocasionar encefalitis y alteraciones cardíacas agudas. Las madres infectadas y sus recién nacidos son estudiados mediante la prueba serológica de cribado ELISA recombinante que se confirma mediante una segunda técnica ELISA convencional (15).

Es importante saber si una mujer embarazada tiene la infección o no, haciendo un seguimiento minucioso de la madre y del recién nacido así como la identificación de factores de riesgo para el caso de las gestantes que viven en zonas endémicas y puedan llegar a tener contacto estrecho con el vector junto a la toma de decisiones orientadas al tratamiento del neonato y manejo clínico de la madre orientado a contrarrestar las complicaciones crónicas e interrumpir la infección vertical en futuros embarazos (15), (16).

Las mujeres en embarazo se deben realizar la detección de *T. cruzi* si en algún momento han vivido en zonas endémicas o recibido algún tipo de transfusión de sangre. Esta prueba se la deben realizar tanto la madre como el bebé (17).

El diagnóstico que se realiza en los recién nacidos infectados es bastante complicado, ya que en la mayoría de los casos los bebés son asintomáticos.

La menor parte de los infectados presentan signos y síntomas inespecíficos como lo son: Dificultad respiratoria, bajo peso, anasarca, derrames pericárdicos, meningoencefalitis y hepatoesplenomegalia; pero con esta presentación se podría confundir con alguna otra infección descartando de esta manera la Enfermedad de Chagas congénita, especialmente en zonas no endémicas (17).

Para un correcto diagnóstico, se debe realizar una prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa durante el embarazo y cuando el bebé tenga de 10 meses en adelante para evitar muestras de sangre innecesarias, ya que en algunos casos antes de esa edad se podrían generar falsos positivos. Un correcto diagnóstico de manera precoz y un tratamiento adecuado puede reducir la prevalencia de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo (18).

2.1.3.3. Transmisión oral. En países como Colombia, Bolivia, Brasil, Venezuela, Argentina y Ecuador, se han evidenciado brotes probablemente por transmisión oral, los cuales presentan varias similitudes como: la permanencia de personas en zonas geográficas con registro de vectores, y la transmisión por ingerir bebidas o alimentos infectados con carne cruda o mal preparada de animales silvestres, también por la ingesta de extracto de frutas tales como la caña de azúcar, el açaí o el majo y la guayaba. En dichos brotes, el total de personas infectadas ha sido entre 3 y 103 casos confirmados (19).

En la transmisión oral el período de incubación es de 3 a 22 días y los signos y síntomas pueden ser los siguientes: fiebre (temperatura, 38 C-39 C), mialgia, dolor de cabeza, vómitos, artralgia y postración; afectación mononuclear fagocítica, esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatía, similar a la forma tifoídica de toxoplasmosis, tifus o fiebre tifoidea y síndrome de mononucleosis infecciosa asociado con linfocitosis y linfocitos atípicos; síndrome icterohemorrágico (hemorragias, con epistaxis, hematemesis, melena, ictericia y, en raras ocasiones, el shock es más frecuente en la vía de transmisión oral) (20).

Es fundamental recalcar que las especies silvestres no son consideradas muy aptas para la transmisión; no obstante, la presencia de vectores en el lugar de residencia puede aumentar riesgo de contacto directo con heces que contienen el parásito que entran en contacto con la piel o mucosas o, de forma indirecta, a partir de alimentos contaminados con heces del insecto (20).

2.1.3.4. Transmisión por transfusiones y trasplantes. En países con transmisión vectorial activa de América Latina, la evidencia de infección serológica a partir del tamizaje que se realiza en bancos de sangres sus donantes, indica que la prevalencia varía entre 0,16 y 3,13% (21).

En regiones donde la seroprevalencia de infección con *T. cruzi* es alta, la ruta transfusional es una de las vías de transmisión a partir de transfusión sanguínea, de acuerdo con la calidad del tamizaje que se realice en los bancos de sangre. Para el caso de Colombia, el porcentaje de pruebas reactivas en donantes de sangre estuvo entre 2,3 y 0,44 % en los años 1994 y 2004, respectivamente (21).

Como se documentó en el párrafo anterior, las estrategias de vigilancia instauradas en los bancos de sangre y de órganos han hecho que la transmisión por transfusiones y trasplantes se hayan reducido en Colombia y en países donde se mantiene el tamizaje respectivo. No obstante, en regiones no endémicas aún en ausencia de vectores y reservorios de la enfermedad, se registran casos esporádicos dado que este tipo de controles no operan con la misma rigurosidad (21).

En términos generales, a partir de la evidencia científica, se recomienda establecer medidas orientadas a garantizar una transfusión segura mediante el tamizaje de las infecciones transmitidas por transfusión, aplicando la promoción de la donación, seguido de la selección del donante de sangre y haciendo seguimiento de los receptores de los componentes transfundidos (21).

2.1.4. Diagnóstico de la enfermedad. Para el diagnóstico en la fase crónica ya sea sintomática o asintomática, se realizan varias técnicas inmunológicas que detectan anticuerpos tipo IgG contra los epimastigotes del *T. cruzi*, en las cuales están el Ensayo Inmunoenzimático Ligado a una Enzima (ELISA), la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y la hemaglutinación indirecta (HAI) (22).

Según la Organización Mundial de la Salud, se recomienda realizar tres métodos serológicos diferentes que puedan establecer un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Chagas.

La prueba de inmunoensayo ligado a una enzima (ELISA) es una de las mejores pruebas que se puede realizar en la fase crónica de la enfermedad debido a que es la técnica serológica más sensible (mayor al 90%) y su interpretación depende de parámetros calculados, por lo tanto, no es muy subjetiva para quien la realiza. Por otra parte, se encuentran las pruebas hemaglutinación indirecta (HAI) y la Inmunofluorescencia (IFI) que se destacan por su simplicidad y bajo costo, poseen buenos resultados en cuanto a la especificidad y sensibilidad. Estas técnicas se fundamentan en el empleo de fracciones antigénicas semipurificadas de epimastigotes o tripomastigotes del *T. cruzi* (22). Las tres técnicas serológicas (ELISA, IFI y HAI) han mostrado tener una buena reproducibilidad y por lo tanto son ampliamente utilizadas para el diagnóstico de la infección en las fases crónicas e indeterminadas de la enfermedad. No obstante, por practicidad técnica, es el ELISA la más empleada como prueba de tamizaje en la población general (23).

Para el diagnóstico en la fase aguda, se recomienda la detección del parásito ya sea por visualización directa en un frotis de sangre o por identificación de marcadores moleculares a partir de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (8).

2.1.5. Tratamiento. A la fecha únicamente se dispone de dos medicamentos para el manejo de la infección: Nifurtimox y Benznidazol. No obstante, el tratamiento está indicado para los pacientes que se encuentran en la fase aguda (24). No obstante, actualmente se adelantan ensayos clínicos para evaluar la efectividad del tratamiento en la fase crónica e indeterminada de la enfermedad (25).

Para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas congénita se han aprobado estos dos medicamentos: el benznidazol (de elección) y el nifurtimox (alternativo), los cuales son mejor tolerados en una etapa temprana, donde se presenta una tasa de curación cercana al 100%, estos medicamentos tienen mejor precisión y aceptación en los bebés más pequeños. Se han reportado efectos secundarios los cuales son: gastrointestinales, hematológicos y cutáneos, estos efectos secundarios se producen en su mayoría en pacientes desde los siete años en adelante (18).

2.2. Manifestaciones bucales.

2.2.1. Manifestaciones bucales en pacientes con la infección del Chagas. En el año 1992 salieron los primeros reportes que detallaban el comportamiento de la enfermedad de Chagas en la esfera bucal, en los cuales afirmaban que las alteraciones se producían mayormente en la glándula parótida (3).

En el año 1935, el investigador Correia Neto demostró que, aunque la parótida era la más afectada, también las glándulas sublinguales y submandibulares sufrían alteraciones. En las investigaciones de Viera y Correia, el paso de los alimentos en el esófago en los pacientes

provoca en las glándulas salivales una estimulación que hace que aumente la producción de saliva, lo cual causa la hipertrofia de la glándula (3).

El análisis histopatológico de glándulas salivales y autopsias de pacientes que padecieron la enfermedad de Chagas en su etapa crónica revela la presencia de hipertrofia glandular. Análisis histopatológicos en modelos animales han descrito la aparición de atrofia de las estructuras secretoras de las glándulas sublinguales (3).

2.2.2. Manifestaciones clínicas (boca seca, quemazón de lengua, sialorrea). Se puede observar clínicamente que una de las manifestaciones que más se ha reportado últimamente es la disfagia, de acuerdo a los cuadros clínicos sobre el tracto digestivo que se pueden observar en el sur en Sudamérica, los cuales aún no se reportan en Colombia (3).

En un estudio que se realizó en pacientes que padecían la enfermedad, se pudo evaluar la motilidad esofágica, deduciendo que tiene relación con la duración de las contracciones peristálticas que resultan del compromiso de los nervios esofágicos que inhiben el peristaltismo. Se han registrado casos de niños con la enfermedad en fase crónica, con vómitos después de las comidas, regurgitación, tos en las noches, hipersalivación e hipertrofia de las glándulas parótidas, que muestran un resultado serológico de *T. cruzi* positivo a la prueba de HAI y esofagograma con dilatación esofágica. El estudio resultó ser sobre una madre que durante el embarazo presentaba deformación del esófago por la enfermedad de Chagas, donde se concluye que el exceso de saliva y la tos nocturna se relacionan con la pérdida de función parcial de las glándulas salivales, lo más probable sería debido las alteraciones degenerativas de las células nerviosas de los plexos intramurales del sistema nervioso autónomo, provocando hipersensibilidad en las glándulas frente a los reflejos y resulte un estado de hiperactividad, continuado por una hipertrofia glandular. La hipertrofia de las glándulas parótidas hace que estas se hagan muy visibles en la mayoría de pacientes (3).

2.3. Revisiones sistemáticas.

2.3.1. Definición. Las revisiones sistemáticas corresponden a una estrategia metodológica donde a partir de fuentes de información primaria (por lo general artículos científicos) se intenta responder a preguntas de investigación predefinidas realizando búsquedas de información en diferentes bases de datos y de forma consistente de tal manera que sean reproducibles para identificar, y combinar los resultados de los estudios y a partir de allí, generar conclusiones válidas (26).

En una revisión sistemática se incluye un resumen crítico y reproducible de los resultados finales que se encuentran en todas las publicaciones que estén disponibles sobre un mismo tema, la revisión se encarga de identificar, evaluar y sintetizar la información con el objetivo de resolver futuras preguntas y dar respuesta (27).

Los artículos de revisión sistemática son actualmente un punto de información relevante ya que contribuyen al conocimiento más detallado de la escritura científica. Idealmente, debe ser realizada por al menos dos personas que trabajen de forma simultánea y cegada en la recopilación y síntesis de la evidencia (27).

Pueden abordar diferentes tipos de preguntas, como por ejemplo preguntas sobre la efectividad de las intervenciones, la precisión de las pruebas de diagnóstico, el pronóstico, la prevalencia o incidencia de enfermedades. Es importante definir criterios como la población, la intervención, la comparación y los resultados e identificar los posibles riesgos de sesgo (26).

2.3.2. Objetivo de la revisión sistemática. Una revisión sistemática pretende reunir evidencia para responder una pregunta de investigación predefinida. Esto implica la identificación de toda la investigación primaria importante para la pregunta de revisión definida, la valoración crítica de esta investigación y la síntesis de los hallazgos (26).

2.3.3. Pasos para hacer la revisión sistemática. Los pasos de una revisión sistemática exitosa son los siguientes: identificación de una pregunta que se puede responder; definiciones explícitas de los participantes de la investigación, intervenciones, comparaciones y resultados; utilización de las pautas PRISMA (elementos de notificación recomendados para revisiones sistemáticas y metanálisis) y el registro en la plataforma PROSPERO (28).

2.3.4 Características de una revisión sistemática

- Las revisiones sistemáticas inician con la definición del protocolo a seguir que especifica la pregunta de investigación junto con la metodología que se empleará (29).
- Se fundamenta en una estrategia de búsqueda ordenada con recursos electrónicos que lleve a identificar la bibliografía disponible respecto al tema de investigación (29).
- Documentan una estrategia de búsqueda para que lectores y otros o profesionales puedan evaluar su rigurosidad, exhaustividad y sea posible replicar el procedimiento (29).

2.3.5 Metodología de una revisión sistemática

- Al momento de iniciar una revisión sistemática, es fundamental la selección de la pregunta clínica a responder, la cual involucra los siguientes parámetros: Población, intervención, comparación y los resultados (PICO) respecto a la investigación (29).
- Seguidamente, se debe limitar a detalles más específicos los cuales se van a escoger para la realización de la revisión sistemática; tales como, la edad, etapas de la intervención y tiempo máximo para la evaluación de los resultados obtenidos a través de la literatura científica (29).
- Con ello, se establecen los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se basan en el tipo de diseño a evaluar, siendo idealmente, ensayos clínicos aleatorizados publicados en

artículos científicos. Una vez definidos los criterios mencionados anteriormente, se crea una tabla donde se resume los parámetros en un único documento (29).

- Se debe escoger mediante la literatura científica, las investigaciones que sean relevantes para el trabajo, lo que abarca que la palabra clave sea objetiva y concisa al momento de la búsqueda. Además, es importante que la información seleccionada sea resultado de una base de datos confiable, para así, garantizar que dicha información obtenida pueda ser reproducible por otros investigadores (29).

- Al elaborar una revisión sistemática, es importante evaluar los posibles sesgos y, asimismo, determinar la calidad de la información, los cuales se pueden dividir en cuatro categorías (29).

- *Sesgo de selección*: atención médica a los pacientes de los grupos de comparación (29).

- *Sesgo de rendimiento*: atención médica diferente para pacientes fuera del tratamiento de estudio (29).

- *Sesgo de detección*: los pacientes, investigadores y evaluadores deben ser ciegos con respecto al grupo de tratamiento (29).

- *Sesgo de deserción*: los pacientes excluidos del estudio después de ser asignados generalmente no son representativos del número total de pacientes incluidos en el estudio (29).

El grupo PRISMA (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis), que consta principalmente de autores Cochrane, desarrolló las guías PRISMA en 2009 (30).

Las pautas PRISMA consisten en un diagrama de flujo de cuatro fases y una lista de verificación de 27 elementos. El diagrama de flujo describe los criterios de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los informes que caen bajo el alcance de una revisión. La lista de verificación incluye una lista de recomendaciones de 27 ítems sobre temas tales como título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y financiamiento. Con este diagrama de flujo y lista de verificación, los ítems de PRISMA sirven como una guía para autores, revisores y editores (30).

El objetivo principal de PRISMA-P 2015 es mejorar la calidad en los protocolos de revisión sistemática, siendo una ayuda para los autores al documentar un a priori hoja de ruta de su revisión sistemática, PRISMA-P además cuenta con el potencial de mejorar la realización de revisiones sistemáticas, como se ha recomendado en otras guías de presentación de informes (31).

3. Objetivos

3.1. Objetivo General.

Recopilar información acerca de las manifestaciones bucales tras la infección oral con *T. cruzi* mediante una revisión sistemática.

3.2. Objetivos Específicos.

- Evaluar la calidad del reporte de la literatura científica recopilada y sintetizada en la revisión sistemática.
- Identificar los signos bucales asociados a la infección oral con *T. Cruzi* reportados en la literatura científica revisada.
- Reconocer el perfil de las publicaciones que se han realizado sobre la temática en investigación.

4. Métodos

4.1. Tipo de estudio. El presente estudio es de fuente secundaria de tipo revisión sistemática teniendo en cuenta que la investigación partió del proceso de identificación, selección y depuración de la literatura científica que se ha publicado en bases de datos, a partir de una pregunta de investigación formulada (32).

4.2. Selección y descripción de participantes

4.2.1. Población. Estuvo representada por la literatura científica que contenía información correspondiente a las manifestaciones bucales tras la infección con *T. cruzi* publicadas entre los años 2005 y 2021.

4.2.2. Muestra y muestreo. Correspondieron a los artículos científicos disponibles en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Scopus, Embase. El muestreo se realizó a partir de la aplicación de ecuaciones de búsqueda diseñadas para aplicar en las respectivas bases de datos (Ver tabla 1).

Tabla 1. *Muestreo en bases de datos*

Base de datos	Nuevas ecuaciones de búsqueda	Número de registros (artículos) encontrados
Pubmed	((Chagas disease) AND (oral manifestation*)) "Chagas disease" AND "oral cavity"	25
Science direct	"Chagas disease" AND "oral cavity"	58
Scopus	"Chagas disease" AND "oral cavity"	58
Embase	'chagas disease' AND 'oral cavity'	4

4.2.3. Criterios de selección.

- Se incluyeron publicaciones que cumplieron los siguientes criterios:
 - Artículos que correspondan a estudios originales
 - Artículos en idioma inglés, español y portugués.
 - Artículos publicados desde 2005 a 2021
- Se excluyeron publicaciones que tuvieran cualquiera de las siguientes características:
 - Artículos a los que no se pueda acceder a su versión completa.
 - Artículos que al revisar el documento completo, la temática de estudio no corresponda con el objetivo del presente trabajo.

4.3. Variables

Se tomaron en cuenta las variables bibliométricas (sexo del primer autor, lugar de procedencia y tipo de los participantes, primera palabra clave, bases de datos, idioma, año de publicación, nombre del primer autor, país al que pertenece, tipo de estudio, nombre de la revista) y las variables que tienen relación con la enfermedad de Chagas y sus manifestaciones bucales más frecuente en los participantes. La descripción de la operacionalización de las variables se encuentran en el (Apéndice A).

4.4. Instrumento.

Se diseñó un cuadro en Microsoft Word 2016 como instrumento para la recolección de datos en el cual se registraron los datos recopilados de cada uno de los artículos que incluye las variables mencionadas anteriormente (Apéndice A).

4.5. Procedimiento.

- La identificación de los artículos se realizó con la revisión de título y abstract sobre la enfermedad de Chagas y sus manifestaciones bucales, se hizo a partir de la aplicación de una ecuación de búsqueda en bases de datos tales como: Pubmed, Science direct, Scopus,

Embase, Dentistry Oral. Se desarrolló una tabla donde se describe la ecuación que se aplicó en cada base de datos.

- Dos integrantes del grupo de forma independiente hicieron el ejercicio de revisión de los títulos y resúmenes de los artículos identificados a fin de seleccionar los que cumplen con los criterios de selección del estudio para cada base de datos. En aquellos casos donde hubo discrepancias, la codirectora del trabajo hizo la revisión del artículo y definió si aplicaba o no para hacer parte de la revisión.
- Luego se seleccionaron los artículos de cada base de datos, las investigadoras depuraron aquellos que estaban duplicados.
- Los artículos se cargaron en una carpeta en Google Drive para que todas las integrantes del grupo de investigación tuviesen acceso a los documentos de forma asincrónica. Allí, los artículos fueron identificados con apellido del primer autor y año de publicación.
- Finalmente, los artículos que cumplieron con los requerimientos necesarios para la presente revisión, fueron evaluados con una lista de chequeo de acuerdo con la naturaleza del diseño metodológico a fin de conocer su calidad metodológica: CAMARADES (estudios experimentales).

4.6. Prueba Piloto

Por medio de la prueba piloto se revisó si el instrumento, las variables y el registro cumplían con los requerimientos para recopilar la información requerida en el estudio. Para esta actividad, se seleccionaron tres artículos los cuales fueron leídos de forma completa por todas las investigadoras. Este ejercicio permitió identificar que las ecuaciones en principio propuestas no estaban identificando de forma eficiente la literatura por lo que se tomó la decisión de replantear las ecuaciones. No obstante, la actividad permitió que las integrantes del equipo investigador se entrenaran en la construcción de ecuaciones de búsqueda, revisión de los artículos, extracción de información y registro de la misma en el instrumento de recolección. Así mismo, se adquirió destreza en el manejo del programa Microsoft Excel.

Debido a que las ecuaciones planteadas inicialmente no funcionaron como se esperaba por su falta de información, se tuvieron en cuenta nuevas ecuaciones, las cuales fueron ya descritas en la tabla 1.

4.7. Plan de análisis estadísticos.

La información de las bases de datos se registró en Microsoft Excel 2016.

El análisis univariado presentó frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas como: sexo del primer autor, primera palabra clave, bases de datos, nombre de la revista, idioma, año de publicación, nombre del primer autor, País al que pertenece, tipo de estudio, participantes y manifestaciones más frecuentes (Apéndice B).

4.8 Implicaciones bioéticas

Esta investigación tuvo en cuenta los lineamientos de la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia de 1993 en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación de salud. Debido a que es una revisión sistemática no se involucraron participantes, por lo tanto no se requirió un consentimiento informado. Según el artículo 11 de la resolución citada, se considera una investigación sin riesgo, debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables (33).

Se tomó en cuenta el principio ético de la beneficencia buscando aportar información sobre la enfermedad de Chagas puesto que es necesario ampliar la información de su transmisión y sus manifestaciones bucales. Se respetaron los derechos de autor conforme a los siguientes documentos: ley 1581 2012, Decreto 1377 de 2013, ley 23 de 1982, ley 44 de 1993, mediante la citación correspondiente. Toda vez que fue necesario (33).

5. Resultados

Se identificaron 145 artículos en las cuatro bases de datos seleccionadas para llevar a cabo la investigación y de esos se recuperaron 19 pero solo ocho hicieron parte del análisis cualitativo, dado que eran los artículos que cumplían con todos los criterios de selección considerados para esta investigación y respondían al objetivo general del estudio (ver figura 3).

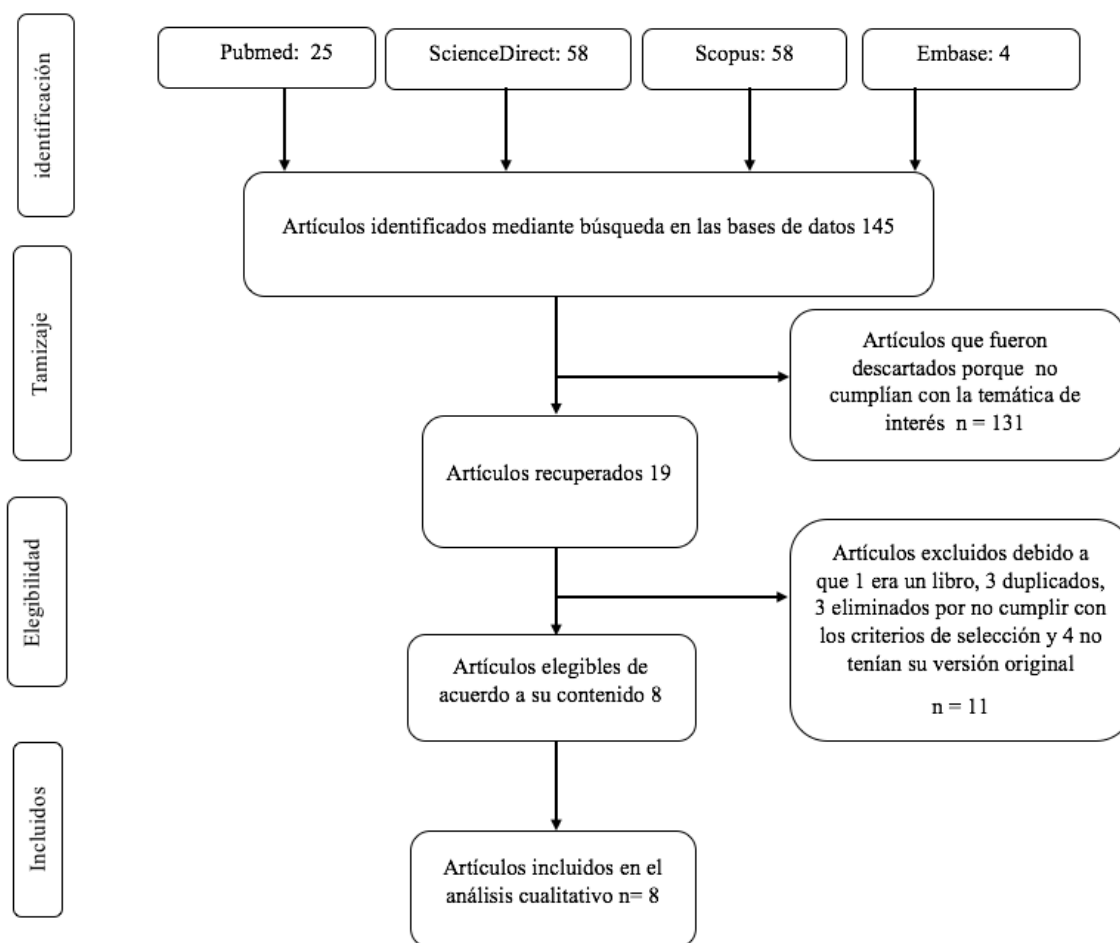


Figura 3. Flujograma de identificación y selección de artículos de la revisión sistemática

La mayoría de los artículos fueron identificados en Pubmed (50%) siendo inglés el idioma que más predominó, se encontró que todos los estudios que analizaban los hallazgos orales en Chagas eran de tipo experimentales ya fueran invitro o en modelos animales (100%), la mayoría de las publicaciones correspondían al año 2018 (25%), en cuanto al número de autores las publicaciones oscilaban entre mínimo 4 y máximo 14 autores (ver tabla 2).

Tabla 2. Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Bases de datos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Pubmed	4	50%
Science direct	2	25%
Scopus	1	12,5%
Embase	1	12,5%
Idioma		
Inglés	8	100%

Tabla 2.a. *Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática*

Tipo de estudio		
Experimentales	8	100%
Año de publicación		
2007	1	12,5%
2010	1	12,5%
2015	1	12,5%
2017	1	12,5%
2018	2	25%
2019	1	12,5%
2020	1	12,5%
Número de autores		
4	1	12,5%
6	2	25%
7	1	12,5%
9	2	25%
14	2	25%

En cuanto a las revistas donde aparecen las publicaciones revisadas, las revistas Neglected tropical diseases y Frontiers in Immunology con un porcentaje de (25%) fueron las más predominantes (ver tabla 3).

Tabla 3. *Nombre de la revista donde aparece la publicación.*

Nombre de la revista	Frecuencia	Porcentaje (%)
Frontiers in immunology	2	25%
Neglected tropical diseases	2	25%
Scientific Reports	1	12,5%
Plos one	1	12,5%
Experimental Parasitology	1	12,5%
Médecine et maladies infectieuses	1	12,5%
Total	8	100%

En lo que respecta al país donde se hicieron las investigaciones, 7 estudios de los 8 artículos seleccionados fueron realizados en Brasil y 1 en Inglaterra, siendo Brasil el país donde más estudios a la fecha se han realizado (ver figura 4).

los ratones utilizados para el estudio, donde también se encontraron manifestaciones bucales como: inflamación de los ganglios linfáticos, fibrosis en lengua y gingivitis (ver tabla 4).

En el estudio de Silva se encontró inflamación de los ganglios linfáticos, edema y gingivitis, en el estudio de Antunes, Lewis, Barreto 2015, Barreto 2018 se encontró edema, en el estudio de Lima Pereira se encontró fibrosis en lengua (ver tabla 4).

Tabla 4. *Manifestaciones bucales asociadas a la infección con Trypanosoma cruzi*

Apellido de primer autor y año de publicación	Unidad de experimentación	Cepa de <i>T. cruzi</i>	Hallazgos tisulares		Manifestaciones bucales
Silva, 2017	Ratones BALB/c de 6 a 8 semanas, infectados vía oral.	1X10 ⁶ trypomastigotes DTU-TcVI cultivados en células Vero.	Evaluación de la parasitemia a los 4, 7, 11, 14 y 21 días. Evaluación de la manifestación oral en el tejido con bioluminiscencia.	la región de la cabeza (boca, nariz y ojos) siguió siendo el foco principal de bioluminiscencia.	Inflamación de los ganglios linfáticos, edema y gingivitis
Antunes, 2019	Ratones machos BALB / c de 6 a 8 semanas de edad infectados por vía oral	cepa Tulahuén, TcVI.	La infección se realizó con las excretas del triatoma infestans, tripomastigotes metacíclicos por la cavidad oral pipeteando 50 de todas las excretas en la boca con 5×10 ⁴ .	Signos de coagulación intravascular diseminada, que incluyen trombocitopenia, leucocitosis y aumento de los tiempos de coagulación.	Edema
Lewis, 2018	ratones hembras BALB/c de 8 a 12 semanas	trypomastigote y metacíclico (TcVI), se inocularon vía oral 0,2ml en concentración 1x10 ⁴ y 1x10 ⁵ .	La carga parasitaria fue cuantificada por bioluminiscencia	Las imágenes por bioluminiscencia demuestran infección en: intestino delgado y estómago, intestino mesentérico,	Edema

intestino
grueso hasta 4
meses después
de la infección.

Tabla 4.a. Manifestaciones bucales asociadas a la infección con *Trypanosoma cruzi*

Barreto, 2015	Ratones BALB/C	5x10 ⁴ Tripomastigotes de <i>Trypanosoma</i> <i>cruzi</i> derivados de cultivos. Cepa Tulahuén de <i>T. cruzi</i> altamente virulenta (DTU- TcVI).	Los análisis histopatológicos evidencian un infiltrado inflamatorio		Edema
Barreto, 2018	Ratones BALB/C	5 × 10 ⁴ Tripomastigotes derivados del cultivo de tejidos <i>T. cruzi</i> Cepa Tulahuén	Los parásitos se contaron mediante microscopía óptica y la parasitemia se calculó mediante el método de Brenner	Se evidenció replicación parasitaria en en el paladar y la cavidad nasal y diseminación al sistema nervioso central y periférico.	Edema
Mendes, 2020	Ratones albinos Swiss machos de 30 días de edad, de 18 a 20 gramos de peso.	<i>T. cruzi</i> metacíclicos cepa Be-78 1x10 ⁵ Cultivados en un medio líquido grace.	A los 21 días se observó parasitismo tisular en el duodeno de los ratones además se evidenció un aumento persistente de la carga parasitaria los días 21, 28 y 35.	Proceso inflamatorio en colon duodeno y estómago.	No aplica
Lima Pereira, 2007	Adultos: autopsia de 24 pacientes	Con dos pruebas serológicas positivas para Chagas además de hallagos morfofisiológicos sugestivos de Chagas como	Análisis histopatológico de la lengua y fueron teñidas con giemsa		Fibrosis en lengua

visceromegalia y
cardiomegalia.

Tabla 4.b. Manifestaciones bucales asociadas a la infección con *Trypanosoma cruzi*

Staquicini, 2010	Ratones hembras BALB/c de 4 a 5 semanas.	<i>T. cruzi</i> cepa CL cultivada en células HeLa 4×10^5 trypomastigotes metacíclicos.	Evaluación a los 10 días post-inoculación mediante evaluación del tejido de la mucosa gástrica teñido con hematoxilina y eosina.	No se reportaron hallazgos orales dado que la alteración de la mucosa gástrica impide que haya adherencia y con ello la invasión del parásito se ve perjudicada.
------------------	--	---	--	--

Evaluación de la calidad de los artículos.

En cuanto a las preguntas que nos sugiere la herramienta CAMARADES se identifica que el ítem donde hay mayor ausencia de información es en la evaluación cegada del resultado en todos los artículos, sin embargo se destaca que el ítem de revisión por pares todos lo cumplen, el total de los artículos utilizó el modelo animal apropiado, el elemento en el cual hubo fallos fue en la realización de los experimentos en la asignación aleatoria al tratamiento o control. Todos los artículos cumplen el cálculo del tamaño de la muestra (Ver figura 6).

Pregunta	Puntuación	Silva 2017	Antunes 2019	Lewis 2018	Barreto 2015	Barreto 2018	Mendez, 2020	Pereira 2006	Staquicini, 2020
1	Cálculo del tamaño de la muestra								
2	Asignación aleatoria al tratamiento o control								
3	Inducción ciega de isquemia								
4	Evaluación cegada del resultado								

5	Modelo animal apropiado								
6	Uso de anestésico sin actividad neuroprotectora intrínseca significativa								
7	Declaración de control de temperatura								
8	Cumplimiento de las normas de bienestar animal.								
9	Publicación revisada por pares								
10	Declaración de posible conflicto de intereses								

Figura 6. Calidad de evaluación de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Nota: verde: cumple, amarillo: incierto, rojo: no cumple.

6. Discusión

A 112 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, ésta parasitosis continua encabezando la lista de las enfermedades tropicales desatendidas dada la ausencia de vacuna y la disponibilidad de un tratamiento con limitaciones derivadas de la fase clínica en la que se encuentre el paciente y de la instauración del parásito en el huésped. Así, las medidas de salud pública continúan siendo incipientes a pesar de la formulación de estrategias políticas, investigación innovadora, gestión y evaluación de programas, dadas las limitaciones en recursos asignados para su debido control y manejo (36).

Siendo Santander una región con circulación de los vectores de la enfermedad de Chagas y con reporte casos de transmisión oral en la década pasada, los autores del presente trabajo optaron por evidenciar la presencia de manifestaciones bucales en pacientes con infección de Chagas a partir de la información disponible en la literatura. Así, las manifestaciones bucales derivadas de la infección con *T. cruzi* reconocidas a partir del ejercicio de revisión sistemática son principalmente: edema facial, inflamación de ganglios linfáticos, fibrosis en lengua y gingivitis (19).

El edema facial es de las principales manifestaciones identificadas. Esto puede deberse a la presencia de macrófagos que migran al sitio de ingreso del parásito. Así, la inflamación aguda se da como respuesta a una infección para poder realizar una modulación sistémica de la cascada de coagulación alterando las vías fisiológicas de los anticoagulantes. En este mismo sentido, en los pacientes crónicos con enfermedad de Chagas se

identifican niveles elevados de Interleucina-6 en circulación en comparación con pacientes sanos. La presencia de los parásitos que persisten en los ganglios linfáticos así como aquellos que invaden otras células, bloquean los canales linfáticos también lo que favorece el proceso inflamatorio (37).

De esta manera, se puede explicar la presencia de edema en la cara, boca y mejilla, edema y parestesia de la lengua que se ha reportado en brotes de personas de un mismo núcleo familiar, a partir de transmisión oral (19).

Otra de las manifestaciones orales reportadas es la gingivitis, que se atribuye a la invasión del parásito por la cavidad oral y faríngea, basándose en esto, se plantea la hipótesis de que la infección de *T. cruzi* puede ocurrir en el paladar, debido a la interacción de moléculas de transalidasa en la membrana del parásito con residuos de ácidos siálicos que se encuentran en el paladar blando. También pueden involucrarse moléculas de adhesión en la cavidad bucal, tales como mucinas y glicoproteínas (19).

En los casos de transmisión oral, a nivel experimental mediante pruebas de bioluminiscencia se ha demostrado que el parásito se propaga a los diferentes órganos blanco, no obstante, las mayores concentraciones se mantienen en la región naso maxilar, siendo la zona de mayor carga parasitaria (19).

La fibrosis en lengua puede correlacionarse con el grado de cambios inflamatorios en la etapa crónica, incluidos los cambios histopatológicos de la lengua. Se debe explorar más a través de la investigación experimental utilizando grupos de animales infectados por vía oral con el mismo *T. cruzi* inoculado, para comparar la intensidad de los cambios crónicos de la lengua (38). Se desconoce su causa precisa, pero el hábito de una mala nutrición y deficiencia de vitaminas y hierro se han sugerido como agentes causales (39).

Dentro de las características bibliométricas, se identificó que las investigaciones para establecer los hallazgos orales en la enfermedad de Chagas se han realizado principalmente en Brasil. Este hallazgo puede explicarse por varias razones; la primera obedece a características ambientales en el cual hay selva amazónica; de acuerdo con la evidencia, dicha área geográfica alberga una cantidad importante de vectores del parásito *T. cruzi*, por lo que es comprensible que allí se mantenga la circulación del agente etiológico. La segunda razón está dada en que en este país existe un alto índice de pobreza, donde se ha documentado la presencia de enfermedades desatendidas transmitidas por vectores. Adicionalmente, este país figuran dentro de los primeros en reportar casos en humanos. Todo lo anterior, hace que las investigaciones allí estén orientadas a responder a las necesidades locales de la población (39).

En cuanto al diseño metodológico, se encontró en esta investigación que todos los estudios incluidos fueron de tipo experimental siendo el modelo animal, principalmente ratones, en donde se documentaron los hallazgos orales antes descritos. Esta situación pudiera deberse a que la enfermedad de Chagas tiene una fase aguda en principio silente en la mayoría de los casos por lo que es difícil reconocer al paciente en la fase aguda la cual puede aparecer dos meses después de la infección; así mismo, el cuadro clínico en quienes

se hace evidente, se caracteriza por síntomas inespecíficos tales como fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, entre otros (39).

Por lo anterior, es complejo adelantar investigaciones que permitan reconocer los hallazgos orales una vez ocurre la infección en humanos a menos que se trate de brotes en su mayoría generados por contaminación oral, donde es posible reconstruir el avance del caso y el manejo clínico instaurado en el paciente (8). Cabe resaltar, que los modelos animales en el estudio de la enfermedad de Chagas ha permitido determinar la eficacia de nuevas drogas, reconocer características patológicas y reproducir la ocurrencia de la enfermedad en otras especies (40).

En el estudio de Silva se encontró inflamación de los ganglios linfáticos, edema y gingivitis, en el estudio de Antunes, Lewis, Barreto 2015, Barreto 2018 se encontró edema, en el estudio de Lima Pereira se encontró fibrosis en lengua, sin embargo no se encontraron manifestaciones bucales en el estudio de Mendes, en el estudio de Staquinici no se reportan hallazgos orales debido a una alteración de la mucosa gástrica que impide la adherencia y con ello la invasión del parásito se ve perjudicada (19).

Este trabajo presenta como fortaleza ser a la fecha la primera síntesis de evidencia que documenta los hallazgos orales evidenciados tras la infección con *T. cruzi*, que incluyó estudios experimentales en modelos animales.

Limitaciones:

- Los autores reconocen que no fue posible establecer estos hallazgos en población humana, por lo tanto no se tienen evidencias específicas de cómo actúa la infección en la esfera bucal humana.
- La escasa literatura sobre las manifestaciones bucales tras la infección de la enfermedad de Chagas.

7. Conclusiones

La evaluación de calidad de los artículos realizada mediante la herramienta CAMARADES, demuestra que son de una moderada calidad, sin embargo, no se encontraron estudios que se hayan realizado en humanos porque la evidencia es limitada debido a que no se encuentran fácilmente las manifestaciones bucales.

Los hallazgos orales que más se evidenciaron en el estudio fueron: edema, fibrosis en lengua, gingivitis e inflamación de los ganglios linfáticos.

Los artículos que se manejaron son en su totalidad publicados en inglés.

Brasil fue el país donde se realizaron más investigaciones según la búsqueda realizada, debido a que es un país con un área geográfica que favorece el desarrollo del vector.

8.Recomendaciones

Debido a la poca información que se encuentra sobre los hallazgos orales relacionados con esta enfermedad en la literatura, se recomienda esperar unos años a que se publiquen más investigaciones o datos sobre las manifestaciones orales en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas para así poder realizar una nueva revisión del tema.

Se recomienda realizar estudios experimentales respecto a la enfermedad de Chagas y sus manifestaciones bucales tras la infección.

Teniendo en cuenta que la enfermedad de Chagas no es la única enfermedad tropical en la región y donde también se puede ver comprometida la esfera bucal, se recomienda ampliar el estudio para el reconocimiento de otras enfermedades tropicales y sus manifestaciones bucales tales como leishmaniosis, Dengue, Zika, entre otros.

Se sugiere despertar el interés o motivar a los profesionales del área de odontología para que consideren dentro de la valoración clínica el antecedente de la infección sobre las manifestaciones bucales con *trypanosoma cruzi* en sus pacientes.

En la próxima investigación al respecto se incluyan una mayor cantidad de bases de datos de las que se analizaron.

Referencias bibliográficas

1. Alonso-Padilla J, Cortés-Serra N, Pinazo MJ, Bottazzi ME, Abril M, Barreira F, et al. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. Expert review of anti-infective therapy [Internet]. 2019;17(3):145–57. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1080/14787210.2019.1577731>
2. Jaramillo Jaramillo LI, Ruiz Mejía C, Martínez Sánchez LM, Vera Henao S. Enfermedad de Chagas: una mirada alternativa al tratamiento. Revista cubana de medicina tropical [Internet]. 2017;69(2):1. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200009&lng=en&tlng=en
3. Moya Peñafiel M, Palacio Melo L, Erazo Trullo K, Palacio Melo C. Manifestaciones bucales de la enfermedad de chagas. Medicas UIS [Internet]. 2014;27(3):99–107. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192014000300011&lng=en&tlng=en
4. Zambrano Hernández C. Estudio de casos y controles para establecer asociación entre consumo de alimentos potenciales fuente de infección en los brotes de Chagas agudo de posible transmisión oral ocurridos en el departamento de Santander, Colombia, 2008- 2009
. Bogotá, D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2010.
5. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. The Lancet (British edition) [Internet]. 2018;391(10115):82–94. Available from: [https://search.datacite.org/works/10.1016/s0140-6736\(17\)31612-4](https://search.datacite.org/works/10.1016/s0140-6736(17)31612-4)
6. García Sánchez JE, García Sánchez E, García Moro M. Enfermedades tropicales: Malaria. Revista medica de Costa Rica y Centro America LXXIII [Internet]. 2016;619(2):297–301. Available from: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup_wf_001::a1e2d025cea8059150d723804a90b86a
7. Zuleta-Dueñas LP, López-Quiroga ÁJ, Torres-Torres F, Castañeda-Porras O. Posible transmisión oral de la enfermedad de Chagas en trabajadores del sector de los hidrocarburos en Casanare, Colombia, 2014. Biomédica [Internet]. 2017;37(2):218–32. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572017000200218&lng=en&tlng=en
8. Guarner J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. Seminars in diagnostic pathology [Internet]. 2019 May;36(3):164–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.008>
9. Palmezano Díaz JM, Plazas Rey LK, Rivera Castillo KE, Rueda Rojas VP. Enfermedad de chagas: realidad de una patología frecuente en Santander, Colombia. Medicas UIS [Internet]. 2015;28(1):81–90. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192015000100008&lng=en&tlng=en
10. Carrea A, Diambra L. Systems Biology Approach to Model the Life Cycle of Trypanosoma cruzi. PloS one [Internet]. 2016;11(1):e0146947. Available from: <https://search.proquest.com/docview/1755799150>
11. S OM. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis Americana) [Internet]. Vol. 2020. 2020. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-)

- trypanosomiasis)#~:text=La%20enfermedad%20de%20Chagas%2C%20tambi%C3%A9n,de%20la%20enfermedad%20de%20Chagas.
12. Reyes, Torres M, Esteban Á, Flórez L, Angulo M, Bucaramanga VMR de transmisión de la enfermedad de C por intrusión de triatominos y mamíferos silvestres en, et al. Biomédica ISSN: 0120-4157 biomedica@ins.gov.co Instituto Nacional de Salud Colombia. revista del Instituto Nacional de Salud. 2017;37(1):68.78.
 13. Esteban L, Montes JM, Angulo VM. Diversidad de Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) en Santander, Colombia: implicaciones epidemiológicas. Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2017;37(1):42–52. Available from: <https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=doajarticles::c4f4da895a5fc907ffc9c7fe13cee27b>
 14. León C, Ortiz MI, Tovar C, Negrete J, Arroyo E, González C. Detection of Trypanosoma cruzi strains circulating in Córdoba department (Colombia) isolated from triatomines (Hemiptera: Reduviidae) collected by the community. Biomédica [Internet]. 2019;39(2):265–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31529814>
 15. Pino M del, Ginecología OCIC de, ocoll@clinic.ub.es O i NeonatologíaHClínicU de BCE. Enfermedad de Chagas, transmisión materno-fetal y experiencia recogida en nuestro centro. 2006;1(8):37–9.
 16. Castellanos-Domínguez YZ, Cucunubá ZM, Orozco LC, Valencia-Hernández CA, León CM, Florez AC, et al. Risk factors associated with Chagas disease in pregnant women in Santander, a highly endemic Colombian area. Tropical medicine & international health [Internet]. 2016 Jan;21(1):140–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12634>
 17. Tustin AW, Bowman NM. Chagas Disease. Pediatrics in review [Internet]. 2016 Apr;37(4):177–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037106>
 18. Francisco-González L, Rubio-San-Simón A, González-Tomé MI, Manzanares Á, Epalza C, Santos M del M, et al. Congenital transmission of Chagas disease in a non-endemic area, is an early diagnosis possible? PLoS one [Internet]. 2019;14(7):e0218491. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1371/journal.pone.0218491>
 19. Silva-Dos-Santos D, Barreto-de-Albuquerque J, Guerra B, Moreira OC, Berbert LR, Ramos MT, et al. Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: gateways to Trypanosoma cruzi infection and target tissues. PLoS neglected tropical diseases [Internet]. 2017 Apr;11(4):e0005507. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379959>
 20. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral Transmission of Chagas Disease. Clinical infectious diseases [Internet]. 2012;54(6):845–52. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1093/cid/cir956>
 21. Beltrán M, Herrera A, Flórez AC, Berrío M, Bermúdez MI. Detección de anticuerpos contra Trypanosoma cruzi en pacientes multitransfundidos, Colombia. Biomédica [Internet]. 2017;37(3):361–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572017000300361&lng=en&tlng=en
 22. Farfán-García AE, Castellanos-Domínguez YZ, Luna-Marín KP, Angulo-Silva VM. Concordance of two serological tests for the diagnosis of Chagas disease. Revista de

- salud pública (Bogotá, Colombia) [Internet]. 2013 Mar;15(2):208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892663>
23. Castellanos YZ, Cucunubá ZM, Flórez AC, Orozco-Vargas LC. Reproducibility of serological tests for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in an endemic area of Santander, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2014 Apr;34(2):198. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967925>
 24. Rassi A, Marcondes de Rezende J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious disease clinics of North America* [Internet]. 2012 Jun;26(2):275–91. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1016/j.idc.2012.03.002>
 25. Villar JC, Herrera VM, Carreño JGP, Herrera EV, Domínguez YZC, Vásquez SM, et al. Correction to: Nifurtimox versus benznidazole or placebo for asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection (Equivalence of Usual Interventions for Trypanosomiasis - EQUITY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2019;20(1):516. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2281106904>
 26. Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *International journal of stroke* [Internet]. 2017;13(2):138–56. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1177/1747493017743796>
 27. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2018;42(8):499–506. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0210480618300615>
 28. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to Write a Systematic Review. *The American journal of sports medicine* [Internet]. 2013;42(11):2761–8. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1177/0363546513497567>
 29. Penalvo F. Revisión sistemática de literatura para artículos
 [Internet]. 2017. Available from: <https://es.slideshare.net/grialusal/revisin-sistemica-de-literatura-para-articulos>
 30. Selçuk AA. A Guide for Systematic Reviews: PRISMA. *Turkish archives of otorhinolaryngology* [Internet]. 2019 Mar;57(1):57–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31049257>
 31. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* [Internet]. 2015;4(1):1. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1186/2046-4053-4-1>
 32. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2018 Dec;11(3):184–6.
 33. REPÚBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE SALUD RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993).
 34. Microsoft Excel . 2019.
 35. Vantage Point. 2021.
 36. Hotez PJ, Aksoy S, Brindley PJ, Kamhawi S. What constitutes a neglected tropical disease? Vol. 14, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2020. p. 1–6.

37. Engels D, Zhou XN. Neglected tropical diseases: An effective global response to local poverty-related disease priorities. Vol. 9, Infectious Diseases of Poverty. BioMed Central Ltd.; 2020.
38. de Lima Pereira SA, dos Santos VM, Rodrigues DBR, da Cunha Castro EC, dos Reis MA, de Paula Antunes Teixeira V. Quantitative analysis of fibrosis and mast cells in the tongue of chronic chagasic patients: autopsy study. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Apr;37(4):229–33.
39. Barbosa CG, Gómez-Hernández C, Rezende-Oliveira K, da Silva MV, Rodrigues JPF, Tiburcio MGS, et al. Oral infection of mice and host cell invasion by *Trypanosoma cruzi* strains from Mexico. *Parasitology Research*. 2019;
40. Chatelain E, Scandale I. Animal models of Chagas disease and their translational value to drug development. Vol. 15, Expert Opinion on Drug Discovery. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1381–402.

Apéndices

Apéndice A. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valor que asume
Sexo del primer autor	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Define el género del primer autor (hombre-mujer).	Cualitativa	Nominal	(0) Masculino (1) Femenino
Primera palabra clave	Son aquellas que brindan información significativa acerca de un contenido.	Primera palabra relacionada con el contenido del artículo.	Cualitativa	Ordinal	"El valor a que corresponda la primera palabra clave"
Bases de datos	Es una colección organizada de información estructurada, o datos, típicamente almacenados electrónicamente en un sistema de computadora.	Es un sistema de datos virtual que almacena la información de manera organizada en un sistema electrónico y de dónde se obtiene el artículo.	Cualitativa	Nominal	(0) PubMed (1) Science direct (2) Scopus (3) Embase (4) Dentistr y oral.

Nombre de la revista	Creado para la publicación de trabajos originales provenientes de la investigación educativa y de otras áreas del conocimiento.	Publicación periódica que intenta recoger el progreso de la ciencia incluyendo informes sobre nuevas investigaciones	Cualitativa	Nominal	"El valor a que corresponda la revista"
Idioma	Es un sistema de comunicación verbal o gestual, propia de una sociedad humana.	Lengua en que está escrito el artículo.	Cualitativa	Nominal	(0) Inglés (1) Español (2) Portugués
Año de publicación	Es la fecha en que se publicó la primera solicitud de la patente, también es la fecha en la que el documento estará a disposición del público.	Año de publicación de acuerdo con la fecha registrada en la base de datos o en el artículo.	Cualitativa	Ordinal	(0) 2005 (1) 2006 (2) 2007 (3) 2008 (4) 2009 (5) 2010 (6) 2011 (7) 2012 (8) 2013 (9) 2014 (10) 2015 (11) 2016 (12) 2017 (13) 2018 (14) 2019 (15) 2020 (16) 2021
Nombre del primer autor	Se llama autor a toda persona que crea una determinada obra o sobre la que tendrá derechos protegidos por la ley	Apellidos o iniciales del primer nombre del primer autor que se encuentra en la base de datos o en el artículo.	Cualitativa	Nominal	El valor al que corresponde el nombre del primer autor.
País al que pertenece	Comunidad social con una organización política común y un territorio y órganos de	Es un lugar con características geográficas y culturales propias que forma un estado.	Cualitativa	Nominal	(0) Brasil (1) Venezuela (2) España (3) Inglaterra (4) Londres

		gobierno propios que es soberana e independiente políticamente de otras comunidades.				
Tipo de estudio	Son los diferentes enfoques y modalidades que podemos emplear para realizar una investigación	Alternativas para encontrar mediante diferentes clases de análisis el origen del tema tratante.	Cualitativa	Nominal	(0) casos y controles (1) cohortes (2) transversal (3) Experimentales (4) Ensayos Clínicos (5) Revisiones Sistemáticas (6) Meta análisis (7)Revisión bibliométrica	
Participantes	Aquel individuo u organización que participa en alguna actividad, acción, tarea, entre otras alternativas.	Grupo de personas que hacen parte de un estudio.	Cualitativa	Nominal	(0) Niños (1) adolescentes (2) adultos (3) adultos mayores (4) mujeres embarazadas (5) Experimento animal	
Manifestaciones más frecuentes	Señales principales que se presentan en la cavidad oral con sus respectivas características.	Manifestaciones bucales más frecuentes mencionadas en el artículo.	Cualitativa	Nominal	(0)Sialorrea (1)Boca seca (2)Quemazón en la lengua (3)Disfagia (4)Edema (5)Inflamacion de ganglios linfaticos (6)Gingivitis (7) Fibrosis en lengua	

Apéndice B. Análisis estadístico univariado

Variable dependiente		Naturaleza	Prueba		
Sexo del primer autor		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Primera palabra clave		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Bases de datos		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Nombre de la revista		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Idioma		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Año de publicación		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Nombre del primer autor		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
País al que pertenece		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Tipo de estudio		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Participantes		Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y
Manifestaciones frecuentes	más	Cualitativa	Frecuencia relativa	absoluta	y