

**Hallazgos orales secundarios a infección por COVID-19 evidenciados al inicio de la
pandemia: Revisión sistemática**

**Angie Estefany Caamaño Urbano, Anabel Galluzzo Guerrero, Lina Fernanda Herrera
Ortiz y Cesar Mauricio Llanos Rangel**

Trabajo de grado para optar por el título de Odontólogo

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

Contenido

Resumen	7
Palabras claves	7
Abstract	8
Keywords: Patients, Coronavirus Infections, Oral Mucosa, oral diagnosis	8
1. Introducción	9
1.1. Planteamiento del problema	9
1.2. Justificación	10
2. Marco Teórico	11
2.1. SARS - CoV-2 (COVID-19)	11
2.1.1. Definición	11
2.1.2. Epidemiología	12
2.1.3. Cuadro clínico del paciente con COVID-19	13
2.1.4. Diagnóstico de infección por COVID-19	14
2.1.5 Tratamiento COVID – 19	16
2.2. Manifestaciones orales relacionadas a la infección de COVID-19	17
2.2.1. Ageusia, hipogeusia y disgeusia	17
2.2.2. Candidiasis	18
2.2.3. Patologías Herpetiformes	18
2.2.4. Lengua geográfica	19
2.3. Revisión sistemática	20
2.3.1. Formulación de una pregunta en formato PICO	20
2.3.2. Desarrollo del protocolo (criterios de exclusión e inclusión)	20
2.3.3. Búsqueda bibliográfica	20
2.3.4. Selección de estudios: cribado de resúmenes y textos completos (PRISMA)	21
2.3.5. Formulario de extracción de datos	21
2.3.6. Evaluación de riesgo de sesgos: calidad de la evidencia	21
2.3.7. Síntesis de evidencias +/- metaanálisis (MA)	22
3. Objetivos	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. Método	22
4.1. Tipo de estudio	22
4.2. Selección y descripción de participantes	23
4.2.1. Población	23
4.2.2. Muestra y muestreo	23
4.2.3. Criterios de selección	25
4.3. Variables	25
4.4. Instrumento	25
4.5. Procedimiento	25
4.6. Prueba piloto	26
4.7. Plan de análisis estadístico	26
4.8. Implicaciones bioéticas	27
5. Resultados	27
5.1 Evaluación de calidad de los artículos	28

5.1.1 Series y reportes de casos con la herramienta CARE	28
5.1.2 Cohorte con la herramienta STROBE.....	28
6. Discusión.....	34
7. Conclusión.....	39
8. Recomendaciones.....	39
9. Referencias Bibliográficas	41

Lista de figuras

<i>Figura 1.</i> Representación de períodos clínicos y de transmisión de COVID-19.....	14
<i>Figura 2.</i> Vigilancia rutinaria de IRAG inusitado Colombia 2020.....	16
<i>Figura 3.</i> Diagrama de flujo de estudios identificados, excluidos e incluidos en la revisión..	28
<i>Figura 4.</i> Diagrama de barras de la evaluación de calidad de los artículos.....	29
<i>Figura 5.</i> Diagrama de barras del porcentaje del mes de publicación de los artículos del año 2020 y 2021.....	30
<i>Figura 6.</i> Mapa del porcentaje de los países de origen de los artículos.....	31
<i>Figura 7.</i> Clusters de lesiones orales secundarias por COVID-19 reportadas en los estudios	33
<i>Figura 8.</i> Vantage point de palabras claves de los artículos.....	34

Lista de Apéndices

<i>Apéndice A.</i> Tabla de operacionalización de variables.	48
<i>Apéndice B.</i> Instrumento	50
<i>Apéndice C.</i> Plan de análisis estadístico	51

Tablas

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda propuestas para cada base de datos	23
<i>Tabla 2.</i> Porcentaje y frecuencia de artículos en las bases de datos, idioma y tipo de estudio	29
<i>Tabla 3.</i> Frecuencia y porcentaje del autor, nombre de la revista y población (paciente).....	31

Resumen

Objetivo. Sintetizar la información científica referente a las manifestaciones orales secundarias a la infección con COVID-19, disponible en las bases de datos del área de la salud. **Método.** Estudio de fuente secundaria tipo revisión sistemática en la que se recopiló, analizó y sintetizaron los hallazgos orales asociados a dicha infección. Los artículos disponibles hasta junio del 2021, fueron obtenidos de las bases de datos: Scopus, Pubmed, Embase, Science Direct, Oral Dentistry y Web of Science. El muestreo se realizó a partir de la aplicación de ecuaciones de búsqueda en cada una de las bases antes descritas. La revisión de los documentos se hizo por duplicado y de forma independiente por los cuatro investigadores del grupo. La base de datos fue digitada en Microsoft Excel donde además se hicieron los respectivos análisis; adicionalmente, se utilizó el programa VantagePoint v.12 para diagramar algunos resultados bibliométricos. **Resultados:** Un total de ocho artículos, todos en inglés, fueron incluidos encontrando que el 50% de éstos se obtuvieron de Pubmed y predominando como tipo de estudio el reporte de caso. Los países con mayor producción fueron Italia e Irán con 25% cada uno. El 62,5% de los artículos se publicaron durante 2021 y predominantemente en el mes de marzo con un 25%. De un total de 140 de pacientes, 77,8% eran de sexo masculino. El hallazgo oral secundario a infección por COVID-19 más reportado fue la lesión herpetiforme, descrito en el 60% de los artículos, se destacan además la hipogeusia, disgeusia, ageusia y lengua geográfica. **Conclusiones.** La presencia de manifestaciones mencionadas anteriormente en la cavidad oral está asociada con la infección por SARS-CoV-2. Además, debe considerarse otros factores, como la severidad del COVID-19, tratamientos farmacológicos, ventilación mecánica, estado inmunológico del paciente, que pueden contribuir a un mayor riesgo de presentar estas lesiones.

Palabras claves: Pacientes, Infecciones por Coronavirus, Mucosa Bucal, diagnóstico bucal.

Abstract

Objective. To synthesize scientific information regarding oral manifestations secondary to infection with COVID-19, available in health care databases. **Method.** Systematic review type secondary source study in which the oral findings associated with this infection were collected, analyzed, and synthesized. The articles available until June 2021 were obtained from the following databases: Scopus, Pubmed, Embase, Science Direct, Oral Dentistry and Web of Science. Sampling was performed by applying search equations in each of the databases described above. The review of the documents was done in duplicate and independently by the four researchers of the group. The database was entered in Microsoft Excel where the respective analyses were also made; additionally, the VantagePoint v.12 program was used to diagram some bibliometric results. **Results.** A total of eight articles, all in English, were included, finding that 50% of these were obtained from Pubmed and that the predominant type of study was the case report. The countries with the highest production were Italy and Iran with 25% each. The 62.5% of the articles were published during 2021 and predominantly in the month of March with 25%. Out of a total of 140 patients, 77.8% were male. The most reported oral finding secondary to COVID-19 infection was the herpetiform lesion, described in 60% of the articles; hypogeusia, dysgeusia, ageusia and geographic tongue also stand out. **Conclusions.** The presence of the manifestations in the oral cavity is associated with SARS-CoV-2 infection. In addition, other factors should be considered, such as the severity of COVID-19, pharmacological treatments, mechanical ventilation, immunological status of the patient, which may contribute to a higher risk of presenting these lesions.

Keywords: Patients, Coronavirus Infections, Oral Mucosa, oral diagnosis.

1. Introducción

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-COV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia esta enfermedad desde marzo del 2020 (1). Esta infección ha demostrado que puede transmitirse por contacto directo con facilidad, con una tasa de contagio (R_0) que varía entre 1,4 hasta 3 (2). La enfermedad puede manifestarse o no en el paciente infectado; en los sintomáticos se puede evidenciar fiebre, tos, fatiga, anosmia y ageusia; en los casos más severos puede presentarse el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) (3).

Aunque la principal manifestación de esta enfermedad es de tipo respiratorio, se han identificado ciertas patologías bucales debido a la inmunosupresión que causa en el hospedero, es decir, son hallazgos secundarios que no están relacionados directamente con el agente causal sino con las secuelas que éste deja. Entre las patologías que se han descrito se encuentran ageusia, hipogeusia o disgeusia, siendo estas variables de la pérdida, disminución o alteración en la percepción del gusto (4), candidiasis (5), patologías herpetiformes (6), lengua geográfica (7). Así, por tratarse de una nueva enfermedad, para el odontólogo en el ejercicio de su profesión es importante estar atento al reconocimiento de estos hallazgos.

Ante el auge permanente de información referente a hallazgos relacionados con esta nueva enfermedad, una revisión sistemática representa la estrategia metodológica idónea para combinar, agrupar y sintetizar los resultados de múltiples estudios primarios que alrededor del mundo se han realizado para una misma finalidad. Las revisiones sistemáticas son una parte integral de la medicina basada en la evidencia debido a su rigurosa metodología para identificar estudios relevantes y responder preguntas específicas (8).

Este trabajo pretende contribuir con la generación de nuevo conocimiento, al realizar una síntesis de evidencia de los hallazgos orales identificados durante la consulta odontológica en pacientes que han sido diagnosticados con COVID-19, usando como estrategia metodológica una revisión sistemática de la literatura. Se espera que la información aquí generada sea de utilidad para el personal de odontología.

1.1. Planteamiento del problema

El SARS-CoV-2 es el agente causante del COVID-19, un nuevo virus que se originó en la ciudad de Wuhan en el Este de China. La enfermedad está actualmente clasificada como enfermedad infecciosa por la Organización Mundial de la Salud (9). La mayoría de las pandemias se caracterizan por tener una tasa de incidencia (morbilidad) alta en personas jóvenes y más mortalidad en los ancianos, sin embargo, COVID-19 ha llamado la atención por tener alta tasa de morbilidad en adultos mayores en quienes predominan las comorbilidades (10). Actualmente en América del Sur se tiene una tasa de incidencia en 2,500 por cada 100,000 habitantes (11). La tasa bruta de mortalidad varía en las regiones reportándose cifras que van desde 1,4% hasta 5,7% (10), esta amplia variabilidad se presenta por factores tales como el número de pruebas diagnósticas

realizadas, la calidad del seguimiento que se realiza a los casos confirmados y la rigurosidad en el reporte por parte del sistema de salud de cada país.

El virus se transmite fácilmente, es altamente contagioso y es dado por contacto cercano o por gotas de aerosoles (12). Entre de los signos y síntomas conocidos se destacan la diarrea, dolor de cabeza, tos, fiebre, complicaciones para respirar, dolor de pecho, entre otros.

Algunos autores han evidenciado manifestaciones dermatológicas y orales en pacientes con la infección (13), entre los síntomas más significativos de la cavidad oral esta la disgeusia/ageusia/hipogeusia siendo estas variaciones de la disminución, alteración e incluso perdida de gusto. Esta manifestación oral podría explicarse por la interacción de una expresión del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (el SARS- CoV-2 se une a las células del huésped y entra en ella), especialmente en las células epiteliales de la lengua (14). El hallazgo tanto dermatológico como oral que se destaca en los pacientes positivos a COVID-19 es la presencia de úlceras puntiformes amarillentas (15).

Por tratarse de una pandemia, COVID-19 es un evento de interés mundial sobre el cual se están adelantando diferentes tipos de investigaciones (describir la historia natural de la enfermedad, identificar factores de riesgo, evaluar nuevos medicamentos como potenciales agentes terapéuticos y vacunas, entre otros). Así, es comprensible que las publicaciones científicas estén centradas en documentar los resultados de dichas investigaciones.

En calidad de odontólogos en proceso de formación, es necesario estar preparados para reconocer manifestaciones clínicas orales relacionadas con previa infección con COVID-19. A la fecha se han identificado algunos artículos que describen estos hallazgos de forma aislada, pero aún en la literatura no se dispone de un abordaje sistemático y completo que sirva de insumo para el personal del área de odontología. Por lo anterior, se propone realizar un procedimiento que permita analizar, sintetizar y categorizar la información disponible que se encuentra publicada, mediante una revisión sistemática (16); con lo anterior, presentar un resumen crítico y reproducible sobre la literatura revisada (17). El grupo de investigación propone entonces la siguiente pregunta de investigación que se espera responder mediante una revisión sistemática ¿Cuáles son las patologías orales secundarias a la infección por COVID-19 evidenciados en la consulta clínica?

1.2. Justificación

La infección por COVID-19 se ha convertido en un evento de salud pública con mayor trascendencia en el año debido a su alta transmisibilidad. A mediados de octubre de 2020, se estimaron en el mundo cerca de 38 millones de casos (tasa de mortalidad de 2,87%), en Suramérica 8,7 millones de casos (de mortalidad de 1,5%); en Colombia esta cifra se acerca al millón de casos confirmados (919.083 y tasa de mortalidad de 3,04%) (18). Las cifras anteriormente expuestas reafirman que será más probable durante la consulta odontológica que se tenga contacto con pacientes que han padecido COVID-19 y, por consiguiente, presenten patologías orales asociadas a éste.

Por tratarse de una infección nueva, causada por un agente etiológico del cual aún hay muchos aspectos por descubrir, se hace necesario recopilar la información que a la fecha se ha podido obtener a partir de personas que ya han tenido manifestaciones clínicas orales a fin de generar una síntesis de hallazgos orales asociados a COVID-19 que sirvan de orientación al clínico para tomar decisiones en la conducta terapéutica de los pacientes en la consulta odontológica.

Este trabajo se realizará con el fin de presentar de forma sistemática y ordenada los hallazgos orales asociados a la infección con COVID-19. Así, se espera que la comunidad científica, principalmente la odontológica, se vea beneficiada al tener acceso a información reciente y de alta calidad sobre las patologías orales que pueden evidenciarse en los pacientes durante la consulta odontológica.

Para los pacientes, el beneficio del presente trabajo se verá reflejado en una atención integral, un tratamiento oportuno y un manejo adecuado, para proporcionar información clara sobre los hallazgos dentales asociados a la infección por COVID-19.

En el caso de los investigadores, la realización del presente estudio contribuirá con el fortalecimiento de competencias propias del ejercicio de revisión sistemática: búsqueda de literatura científica, lectura crítica, revisión de información en una segunda lengua (principalmente inglés) y construcción de bases de datos.

2. Marco Teórico

2.1. SARS - CoV-2 (COVID-19)

Se conoce como SARS-CoV-2 al coronavirus asociado como agente etiológico de COVID-19. Este nuevo tipo de virus fue reportado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China en diciembre del 2019 y la enfermedad está actualmente catalogada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9).

2.1.1. Definición. Según las características serológicas y genómicas, los coronavirus se clasifican en cuatro tipos: α , β , γ , y δ . La investigación actual muestra que la mayoría de los coronavirus infectan a los animales, siendo estos su huésped natural y solo unos pocos a los humanos, que se constituye en el huésped accidental. Los siete coronavirus que actualmente se sabe que infectan a los humanos pertenecen a los tipos α y β (9).

HCoV-229E y HCoV-NL63 pertenecen a tipo α . HCoV-OC43, CoV-HKU1 causantes de coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV); coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) pertenecen al tipo β . CoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y 2019-nCoV pueden causar neumonía humana.

El COVID19, SARS-CoV-2, de acuerdo a su filogenética, se clasifica dentro del género Betacoronavirus, subfamilia Orthocoronavirinae y familia Coronaviridae (19), es un virus de ARN

de carácter monocatenario positivo con forma esférica que presenta en su membrana cadenas de proteínas que se elevan hasta el exterior, de ahí que se asemeje a una corona, y constituido por cuatro proteínas estructurales que son la proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de una hemaglutinina-esterasa (19). siendo la proteína S, fuertemente glicosilada, la responsable de favorecer el ingreso del virus a la célula huésped, la proteína M es aquella que le da la configuración estructural al virus y por ende es la más abundante, la proteína E es la que permite la liberación de las partículas virales una vez la cápsula ya se encuentra dentro de la célula huésped, tanto las proteínas E como las M se encargan de la estructuración, formación y maduración de las envolturas virales (20), la proteína N se encontrará en el núcleo viral interactuando de manera cercana con el ARN, y juega un papel vital a la hora de formar las envolturas virales (19).

La capacidad del virus para entrar en la célula huésped se debe a la corta inmunogenicidad del virus, el dominio de unión al receptor (RBD), que se une a una variedad de receptores endógenos específicos del receptor para unirse en la célula huésped (21), del SARS-COV-2 está altamente optimizado para lograr unirse a el receptor ACE2 humano como una solución sumamente eficiente (22), la ACE2 tiene como función la maduración de la hormona angiotensina y se encuentra expresada tanto en los pulmones, corazón, riñón e intestinos (23).

2.1.2. Epidemiología. La mayoría de las pandemias se caracterizan por tener una tasa de incidencia (morbilidad) alta en personas jóvenes y más mortalidad en los ancianos, sin embargo, COVID-19 ha llamado la atención por tener alta tasa de morbilidad en ancianos también. Esto es diferente a las pandemias pasadas y muestra que las poblaciones que envejecen tienen un riesgo incluso mayor de lo que pueden implicar las tasas de dependencia de la edad percibidas (10).

La tasa bruta de muerte para los informes de casos de COVID-19 ha variado significativamente. Por ejemplo, Guan et al. reporta una tasa de mortalidad del 1,4% mientras que Baud et al. reporta 5,7%. El estudio más grande publicado en la fecha (44,672 casos) reporta una tasa de mortalidad del 2,3% (10). Son muchos los factores que afectan la tasa bruta de estas estadísticas como por ejemplo la cantidad de pruebas realizadas, ya que muchas son las personas asintomáticas sin ser diagnosticadas imposibilitando su contabilidad y reduciendo así la tasa bruta o dicho en otras palabras alterando los datos reales de las estadísticas.

En Wuhan, lugar donde se originó la infección las cifras que alcanzaron esta enfermedad fueron considerables debido a que de la totalidad de casos presentados el 14% fueron de índole severo, el 5% necesitó un cuidado intensivo y especializado y el 4% terminó en muerte (24), todo esto debido a su gran capacidad de contagio (una tasa de 5,7), sea por vía aérea (gotas) o contacto (25).

Es importante resaltar, que las tasas de enfermedades infecciosas varían de una región a otra y algunos países son particularmente vulnerables al aumento de sus tasas de mortalidad. Esto a su vez puede estar relacionado con la calidad de los sistemas de salud de los países. México tiene altas tasas e incidencia poblacional de hipertensión, obesidad y diabetes, todo esto catalogado como factores de riesgo para todas las enfermedades (26).

Hasta ahora, Brasil, a pesar de tener un número alto de casos, con un buen sistema de atención médica y experiencia en el tratamiento de enfermedades epidémicas ha podido reponder a la

situación de la pandemia. Recientemente ha presentado brotes graves de Chi Kungu Nya. Dengue, fiebre amarilla y Fiebre Zika. Por otro lado, la situación se complica por los problemas de los barrios marginales, donde viven unos 13 millones de brasileños. En la cual la mayoría de los espacios están superpoblados, además, de presentar un acceso limitado al agua potable. En tales casos, el distanciamiento social y el lavado de manos son prácticamente inaplicables (26).

El primer caso de COVID-19 en Colombia fue detectado el 2 de marzo del 2020; dado esto, el Gobierno Nacional inició el 22 de marzo de 2020 un confinamiento, asumiendo una tasa de letalidad entre las personas infectadas con SARS-CoV-2 de 0,6%, el cual permitió mantener la tasa de incidencia y mortalidad baja durante el mes en que se empezaron a reportar los primeros contagios (27).

El artículo de la Hoz-Restrepo et al presenta el resultado de un análisis crítico de los datos epidemiológicos durante la pandemia en Colombia los primeros cinco meses, los datos epidemiológicos son registrados por el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, es actualizado y publicado diariamente a través de la página web del Instituto mencionado anteriormente (28).

El 25 de julio de 2020 en Colombia, con una población de 50.372.424, había reportado 240.745 casos y 8269 muertes, con tendencias diferenciales por región geográfica, la tasa de letalidad había aumentado un 3,4%. Se analizaron un total de 1.370.271 muestras, con una tasa de positividad del 17%. Las tasas de muestreo por millón variaron por región de 2.664 a 158.681 por millón y, en consecuencia, las tasas de incidencia y mortalidad también variaron. Los resultados evidenciaron que, debido a las variaciones geográficas en la capacidad de vigilancia, Colombia puede haber pasado por alto hasta el 82% de los casos reales.

El artículo concluye que Colombia tienen una incidencia de casos y mortalidad menor comparada a los otros países de América del Sur, probablemente esto es dado por el efecto de bloqueo, el confinamiento, aunque también se puede atribuir a las diferencias geográficas en la capacidad de vigilancia de dicha infección (28).

Cabe aclarar y exponer el comportamiento y la dinámica del COVID-19 en la región de Santander, la cual se puede observar que pese a ser una de las ciudades importantes del país, mantuvo números positivos en medio de esta pandemia, en cuanto a la letalidad se refiere, ya que, si bien el departamento santandereano alcanzó la cifra de 46000 casos positivos por el virus, 41.125 casos se recuperaron de la enfermedad, 1804 de estos casos fallecieron, dejando una tasa de letalidad de 3.917 al día de 11 de noviembre del 2020.

2.1.3. Cuadro clínico del paciente con COVID-19. La primera información registrada que se encontró sobre la clínica de la enfermedad fue en Hubei – China en pacientes con neumonía que ya requerían hospitalización. Es importante recalcar que aproximadamente el 81% de pacientes positivos a COVID-19 presentan una enfermedad leve y no requieren de hospitalización, se realizaron varios estudios de cohorte donde se llevó el proceso de seguimiento hasta el alta o su muerte y presentaron varias cosas en común: un 62% donde las personas a partir de los 54 años eran las más afectadas y casi la mitad de un 48% eran hombres con comorbilidad. También se registró la mortalidad hospitalaria de los pacientes un 23% de 32 pacientes que el cual recibieron

ventilación mecánica 31 fallecieron, esto indica que la mortalidad es alta entre la minoría de personas con COVID-19 que contraen una enfermedad grave (29).

La transmisión del virus es muy fácil ya que este es altamente contagioso por contacto cercano o por gotas de aerosoles (12), se ha encontrado varios reportes con muy poca evidencia donde describen una concentración mínima o nula de ARN del virus en las en el aire. Aproximadamente solo un 18% de los pacientes permanecen asintomáticos y contagian igual a un paciente con síntomas y pruebas realizadas que dieron positivo.

El período medio de incubación es de unos 3- 9 días, de los cuales 0- 24 días (figura 6) (30). El tiempo serial medio es de unos 3-8 días, y se presenta antes del final de la incubación. Esto nos quiere decir que uno se vuelve contagioso antes de que aparezcan los síntomas aproximadamente 2,5 días antes del inicio de los síntomas. Se estima que alrededor del 44% de la transmisión ocurre antes de que aparezcan los síntomas (30).

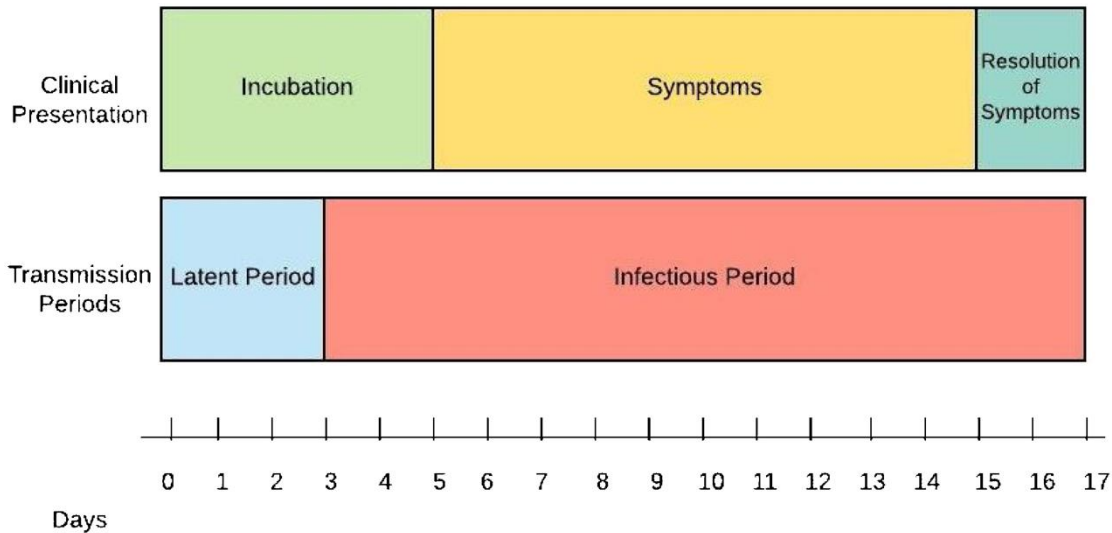


Figura 1. Representación de períodos clínicos y de transmisión de COVID-19.

Los síntomas tienden a desaparecer después de 10 días, pero el virus continúa a pesar de la desaparición de los síntomas. La propagación de virus de COVID-19 sigue aproximadamente 18 días vía respiratoria. Los casos leves y asintomáticos tienden a desaparecer 10 días entre 8 y 15 días después de la disminución de los síntomas, con un 90% de disminución después de 10 días y casi todos los casos en 15 días. Los casos graves continúan desapareciendo hasta 25 días después de que surgen los síntomas iniciales. Los casos graves también tienen 60 veces más carga viral que los casos leves. Sin embargo, no se ha podido confirmar el potencial infeccioso según la gravedad la infección en la que estuvo el paciente (30).

2.1.4. Diagnóstico de infección por COVID-19. Al inicio del brote en China se realizaba el diagnóstico a partir de pruebas moleculares (que son altamente específicas) que identificaban el material genómico del virus, no obstante, se constituye en una estrategia diagnóstica costosa y

dispendiosa; por lo anterior, el diagnóstico se orientó hacia las pruebas serológicas (ELISA) para la detección de anticuerpos (IgM e IgG). Una desventaja que presenta esta prueba es que los resultados pueden dar falsos positivos dado que, al favorecer la sensibilidad sobre la especificidad, los anticuerpos generados en respuesta a la infección por otras virosis pueden reaccionar con los antígenos presentes en la prueba. Dado lo anteriormente expuesto, la OMS ha determinado que no hay una prueba única que se pueda utilizar como diagnóstico final. Para la obtención de resultados más precisos se usan muestras de saliva, respiratorias y de hisopado nasal o faríngeo la cual se hacen en laboratorios autorizados. Es recomendable no dar de alta al paciente que presentó el virus cuando hayan pasado los 15 días, ya que el virus es persistente y puede generarse una reinfección, lo ideal es hacerlo después de que los resultados arrojen dos muestras negativas tomadas en días diferentes (31).

La figura 6 describe la secuencia de pruebas diagnósticas realizadas en Colombia a pacientes que se presentan en los hospitales, con cuadro clínico sospechoso de COVID-19. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la prueba de RT-PCR. Un examen complementario es la radiografía de tórax (30). Los pacientes frecuentes en hospitales tienen distintas o una morbilidad que puede afectar su salud, y por estas razones la infección, se derivan en tres niveles de enfermedad. Los pacientes infectados con COVID-19, son generalmente: su saturación de oxígeno (SpO₂) es <88%, pacientes gravemente infectados. Pacientes infectados con COVID-19, que necesitan ventilación mecánica, signo de falla de los órganos o shock, cabe aclarar que los casos graves tienen un pronóstico impredecible basado únicamente en la presentación clínica. Pasado los 15 días a los pacientes se le realizan un nuevo diagnóstico, realizando nuevamente la prueba de RT-PCR, la cual debe dar negativo (32).

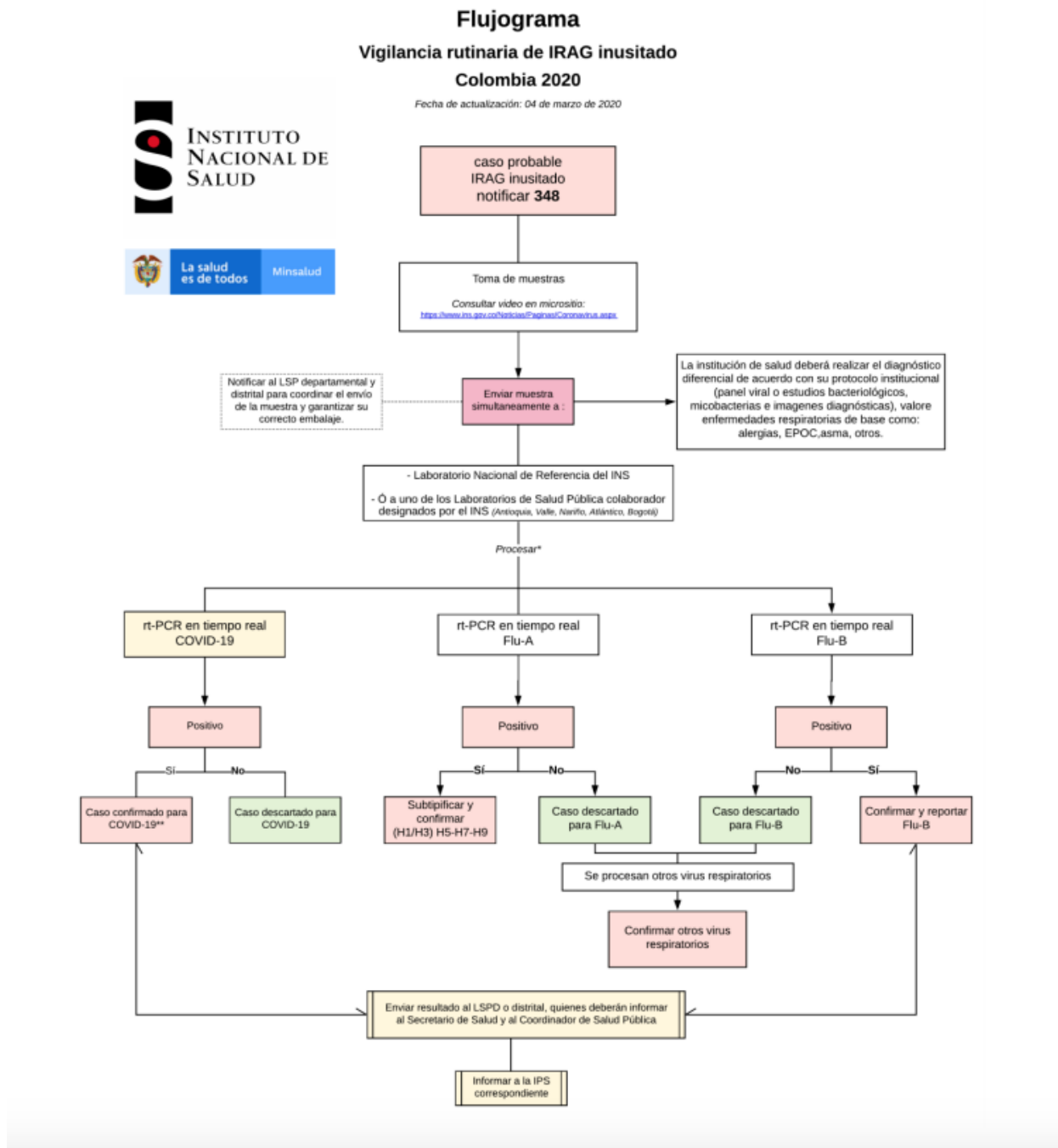


Figura 2. Vigilancia rutinaria de IRAG inusitado Colombia 2020.

2.1.5 Tratamiento COVID – 19. Hasta el momento no se ha podido encontrar medicamento antiviral aprobado por la FDA para el manejo de paciente positivos a la infección, solo se encuentran aún en ensayos clínico, de tal manera todos aquellos pacientes que son asintomáticos y presenten sintomatología leve se manejan en casa aislados con medicación y solo para aliviar algunos síntomas en los casos críticos se maneja ya intra hospitalarios con o sin ventilación mecánica ya esto dependerá de la gravedad que presente cada uno (31).

Los medicamentos incluidos son los antivirales, antipalúdicos, antimicrobianos y varios antibacterianos, han estado a disposición y se utilizan en el tratamiento contra COVID-19. La combinación de estos sirve como un tratamiento eficaz contra COVID-19. Los corticosteroides sistémicos (hidrocortisona, metil prednisolona, dexametasona y prednisolona) no son recomendables, pero se usan en pacientes que tienen sintomatología leve (33).

Como ya se sabe, COVID-19 es una enfermedad viral y no una infección bacteriana, por esto está contraindicado la administración de antibiótico, aunque en algunos países se administrado solo por prevención tales como: lopinavir / ritonavir (400/100 mg cada 12 h), cloroquina (500 mg cada 12 h) e hidroxilcloroquina (200 mg cada 12 h) (33).

Actualmente se está promoviendo donaciones de plasma para ayudar a los pacientes a recuperarse rápidamente para los pacientes que se han recuperado por completo de COVID -19 También se han iniciado investigaciones sobre plasma convaleciente para examinar que tan efectivo y seguro resulta la utilización de este plasma en los pacientes positivos a COVID-19 (31).

2.2. Manifestaciones orales relacionadas a la infección de COVID-19

La infección de COVID-19, causada por el coronavirus SARS- Cov-2, causa síntomas respiratorios y del colon, así como otras enfermedades sistémicas. Debido al reciente descubrimiento de este virus se realizan informes de casos y síntomas poco frecuentes para así comprender mejor la historia natural y la semiología de enfermedad (14).

Debido a la pandemia los odontólogos a nivel mundial se han afectado directamente ya que el mayor riesgo potencial de transmisión es la presencia de aerosoles, por esta razón han disminuido o suspendido su actividad clínica. También porque las autoridades sanitarias han establecido limitar las atenciones odontológicas, por ejemplo, El ministro de salud y protección social de Colombia ha delimitado un plan de acción para la provisión de atención medica durante la prevención y mitigación de la pandemia SARS- CoV-2 (COVID-1) (34), recomendando que durante la contingencia la atención odontológica debe ser reducida estrictamente a atención de urgencia/emergencia. Por otro lado, el temor de las personas frente a esta situación ha llevado a que gran parte de la población disminuya en la asistencia a la consulta odontológica como consecuencia de esta situación o por el confinamiento selectivo o recomendado. Es posible que debido a lo mencionado anteriormente se puede explicar que aún existe una escasez de información sobre lesiones orales u otras manifestaciones en la mucosa oral por COVID-19 (35). No obstante, a continuación, se describen los hallazgos orales reportados en los pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19.

2.2.1. Ageusia, hipogeusia y disgeusia. La ageusia, hipogeusia y disgeusia son alteraciones del sentido del gusto, que se caracterizan por la incapacidad de saborear sustancias amargas, saladas, dulces, ácidas (36). Respecto a la sintomatología producida por infección por COVID-19, se encuentran fiebre, dolor de cabeza, u otras sintomatologías respiratorias y gastrointestinales, aunque también se ha reportado sintomatologías orales como son la ageusia, hipogeusia y la disgeusia (37), debido a que “el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), al

que se une el SARS-CoV-2, para poder entrar en la célula huésped, está altamente expresado en las células epiteliales, especialmente de la lengua, en comparación con los tejidos bucales o gingivales de la cavidad bucal” (38). Finalmente, los síntomas orales fueron presentados, pero no evaluados por el odontólogo. En el artículo “*Letter to Editor: Oral lesions in a patient with COVID-19*” de Soares et al, (39) los posibles signos orales en pacientes con una prueba de RT-PCR positiva, utilizada para diagnosticar la infección por SARS-Co-2, deben incluirse en una evaluación de síntomas sistémica y adecuada (14).

2.2.2. Candidiasis. La *Candida albicans* es un hongo levaduriforme se encuentra principalmente en diferentes partes del cuerpo, principalmente en la cavidad oral, vagina e intestinos, este es el responsable de la candidiasis oral o bucal tanto en niños como en adultos y depende mayoritariamente del estado del sistema inmune del huésped se puede manifestar desde lesiones superficiales en el epitelio, lesiones en mucosas o de forma sistémicamente disemina (5), en la exploración clínica se evidencian diferentes tipos y formas en la cual este hongo puede llegar a expresarse, por ejemplo, puede llegar a verse en forma roja y brillante, que se debe por la atrofia, erosión y una intensa inflamación del epitelio y el tejido conectivo adyacente o en una forma blanquecina que puede llegar a eliminarse fácilmente mediante el raspado, aunque hay otras que no (40).

La candidiasis en pacientes críticos es un reto clínico debido a que presenta una alta morbilidad además de una alta mortalidad seguido de un progresivo aumento de la incidencia de esta (41) para el manejo de este hongo en estas situaciones se ha llegado a recomendar terapias inmunomoduladoras (fármacos convencionales, biológicos y moléculas pequeñas) en el contexto epidemiológico actual (uso de AINES, glucocorticoides, antimetabólicos y demás) (42).

2.2.3. Patologías Herpetiformes. Los virus son microorganismos simples y pequeños que producen infección en el ser humano. Estos solo pueden sobrevivir dentro de una célula viva, y así poder replicarse. En la cavidad oral comúnmente encontramos el Virus del Herpes. La familia del Herpes consta de 6 tipos, los más frecuentes en boca son el virus del Herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus de la Varicela-Zóster (VZV) y el virus de Epstein Barr (VEB) (40).

Se han observado pacientes que siendo positivos para COVID-19 presentan patologías orales relacionadas con lesiones ulcerosas y ampollas en cavidad oral. En el artículo de Sinadinos et al presentan tres casos de pacientes con presencia de úlceras y ampollas orales, cabe aclarar que los tres pacientes fueron examinados por video consulta, además que uno solo de ellos fue positivo para COVID-19 y los otros dos eran sospechosos (13):

El primer caso fue un hombre de 56 años, sistémicamente sano, sospechoso de infección por COVID-19 por la sintomatología que refirió: dolor de paladar y garganta. Por una fotografía enviada por el paciente se evidenciaron lesiones similares a estomatitis herpética recurrente. Las lesiones se trataron con Valaciclovir y antisépticos (clorhexidina y ácido hialurónico) durante 10 días.

El segundo caso fue un hombre de 58 años con diabetes e hipertensión, quien refirió dolor en paladar. Por nexos epidemiológicos era sospechoso de COVID-19, en la fotografía enviada se reveló

ulceración palatina unilateral. Su tratamiento fue el uso de un enjuague bucal antiséptico tópico, y se evidenció mejoría en una semana.

El tercer caso fue una mujer de 65 años, confirmada por infección de SARS-Cov-2, con obesidad e hipertensión, presentó complicaciones por su sintomatología y requirió hospitalización, manifestó dolor de lengua, pero durante la estancia hospitalaria no fue examinada. Desarrolló ampollas de la mucosa labial y gingivitis descamativa, fue tratada con antisépticos tópicos.

Las lesiones de los dos primeros casos afectaron tejido queratinizado características de herpes simple. Para el último caso, los autores describen lesiones más consistentes con eritema multiforme, presentándose en tejido queratinizado y no queratinizado. Los autores afirman que parece posible que el nuevo coronavirus pueda provocar lesiones orales que comúnmente se pasan por alto debido a la falta de examen intraoral en estos pacientes (13).

En Irán también se registró un caso que incluían una serie de manifestaciones desde exantema, urticaria, lívido y petequias (6).

Se han notificado erupciones acro-isquémicas de tipo pernio en niños y adolescentes. Una paciente de 9 años que presentó todo el cuadro clínico de COVID - 19 tuvo contacto estrecho con un familiar que también tuvo la infección, tres semanas antes de manifestar complicaciones respiratorias se visualizaron signos clínicos de vasculitis y erupciones cutáneas como las vasculopatías (6).

Lo anterior documenta que las manifestaciones orales y cutáneas son un hecho y que están creciendo gradualmente, no se ha administrado medicamento antivírico ni antimicrobiano por qué se puede percibir que pasa a medida que el virus va saliendo del cuerpo.

En el artículo de Carreras-Presas et al presentaron 3 casos asociados al virus, donde tenían en común las úlceras o ampollas en la cavidad bucal, las cuales aparecieron y se desarrollaron durante el período de aislamiento. Aunque no se realizó biopsia sobre estas lesiones, se determinó, con los dichos anteriormente, que es normal que el virus siga generando manifestaciones de este tipo, debido a sus diversas replications. Estas lesiones se presentan en procesos virales, lo cual odontólogo puede diagnosticar (15).

2.2.4. Lengua geográfica. Glositis migratoria benigna o también conocida como lengua geográfica, ya que clínicamente la lengua se asemeja a un mapamundi. Esta presenta placas eritematosas, múltiples, hipersensibles e irregulares ubicados en lengua, tiene bordes blancos y arqueados que cambian y aumentan diariamente, aún su causa es desconocida, pero se cree que la glositis atrófica crónica, constituye un factor coadyuvante significativo. Su tratamiento consiste en eliminar las causas locales de irritación y se recomienda recetar en caso de dolor, un analgésico antiinflamatorio (40).

En el artículo de Santos J et al (7) se reporta a un hombre caucásico de 67 años positivo para COVID-19, con enfermedad de base. El paciente presentó complicaciones que lo llevaron a ser hospitalizado, durante los controles se evidenció una placa blanca persistente en dorso de lengua y múltiples úlceras amarillentas puntiformes en el dorso de la lengua, el odontólogo recetó

digluconato de clorhexidina (0,12%) y aplicaciones diarias de peróxido de hidrógeno al 1%. Dos semanas después durante el examen intraoral realizado, se observó que el paciente presentaba una lengua geográfica. Poco después fue dado de alta, pero mantuvo controles odontológicos buscando obtener mejoría en su salud oral.

Con esta investigación se comprobó que el daño del coronavirus en los órganos respiratorios y otros órganos posiblemente se encuentran relacionados con la distribución de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el sistema humano. Por lo tanto, las células con distribución del receptor ACE2 pueden convertirse en células hospedadoras del virus y causar reacciones inflamatorias en órganos y tejidos relacionados, como la mucosa de la lengua (38). Desafortunadamente a la poca evidencia aún no se establece un fármaco eficaz y seguro contra el COVID-19 y sus diversas reacciones adversas, incluyendo las manifestaciones orales (7).

2.3. Revisión sistemática

La Revisión Sistemática (RS) es un estudio de fuentes secundarias (16) que recopila de forma minuciosa y ordenada toda información disponible sobre un tema, esta reconoce, determina y sintetiza información óptima y necesaria para solucionar las inquietudes dadas alrededor de una pregunta claramente definida (17). Los elementos con los cuales debe cumplir una revisión sistemática son:

2.3.1. Formulación de una pregunta en formato PICO. Es el planteamiento de una pregunta, donde se tiene en cuenta Población, Intervención, Comparación y Resultado. Después de determinada la pregunta se definen otros aspectos como límites de edad, tipos o variantes de la intervención en estudio objetivos secundarios, y líneas temporales de evaluación de los resultados (17). También permitirá que otros autores conozcan la revisión sistemática que se está realizando, con la finalidad de evitar duplicados.

2.3.2. Desarrollo del protocolo (criterios de exclusión e inclusión). Durante el proceso de selección de documentos se debe incluir criterios como idioma, tipo de diseño, tipo de publicación, poblaciones con el fin de determinar qué información es necesaria para el estudio a realizar y cual no es necesaria, es considerada como una estrategia de búsqueda.

2.3.3. Búsqueda bibliográfica. Es el paso más importante de una revisión sistemática, durante el cual se obtendrán estudios que serán relevantes para el trabajo. Debe ser completa, objetiva y reproducible; estas tres características son las que precisamente diferencian una RS de una revisión narrativa convencional (17). Se deben usar distintas bases de datos conforme al área de conocimiento. En este caso de revisiones en el área de la salud se usan, entre otros: Science direct, Scopus, Ebsco, Web of Science, Embase y Pubmed para abarcar la mayor cantidad de fuentes de información disponibles.

La búsqueda en bases de datos bibliográficas se informó consistentemente como el paso más emblemático en la búsqueda de literatura para la recopilación de toda la información necesitada para la investigación (43).

Además, se debe tener en cuenta que la búsqueda exhaustiva de los documentos para orientar sobre quién debería realizar las búsquedas bibliográficas en revisión sistemática debe ser especialista en el tema y suministrar al grupo toda la información que este requiera. Seguido de esto es poder encontrar lo estrictamente relevante y que sirva como guía para realizar una buena revisión sistemática y así minimizar el sesgo del trabajo.

2.3.4. Selección de estudios: cribado de resúmenes y textos completos (PRISMA). Dos personas (revisores) leerán los resúmenes de los estudios encontrados y aplicarán un formulario de investigación que será elaborado previamente, esto será una especie de filtro, ya que, en este paso, se seleccionará aquellos que sean relevantes y aportan a la investigación; en caso tal de que estas dos personas no concuerden con un resumen, se buscará un tercero para así tomar la decisión. Aquellos resúmenes que no cumplan con las especificaciones se catalogaron de inciertos. Posteriormente, se procederá a leer el estudio completo para así tomar la decisión final, en esta etapa los revisores deben justificar la inclusión o exclusión de los estudios.

Este proceso de selección de estudios se refleja en un diagrama de flujo llamado PRISMA que estratifica la pérdida de estudios. Dicho flujograma consiste en: La identificación de registros mediante la búsqueda en bases de datos, posteriormente se deben cribar dichos registros por medio de la lectura de los resúmenes, luego, viene la elegibilidad en la que se deben leer los trabajos completos para así seleccionar los que son de interés y por último está la inclusión de dichos trabajos que serán utilizados por los revisores (17).

2.3.5. Formulario de extracción de datos. Una vez se han seleccionado aquellos estudios que conformarán el sustrato de la RS o del metaanálisis (MA), es necesaria una recogida precisa, minuciosa y sistematizada de toda la información presentada en cada artículo publicado” (17). Para esto, es necesario ordenar los ítems relevantes en una base de datos como por ejemplo en Microsoft Excel, para así facilitar su posterior análisis. Es fundamental que la recogida de estos resultados individuales (variables) se haga de forma sistemática y homogénea para poder comparar estudios (17).

2.3.6. Evaluación de riesgo de sesgos: calidad de la evidencia. Cuando se realiza una revisión sistemática es importante evaluar la presencia de sesgos en los estudios. “Se define sesgo o error sistemático como cualquier proceso que infiera en cualquier etapa del estudio haciendo que los resultados difieran sistemáticamente de los valores reales” (17). Si la calidad de los estudios no es eficiente, compromete los resultados hasta llegar a invalidarlo.

Existen una herramienta para detectar el sesgo. El gráfico del embudo ilustra acerca de la separación del valor de los efectos de la participación en estudios individuales en alguna medida del tamaño o la precisión de cada estudio, a este gráfico se hacen un tipo de pruebas para realizar análisis de sensibilidad para explorar la resistencia de las conclusiones del metaanálisis para diferentes suposiciones sobre de las causas de la asimetría del gráfico de embudo y así saber que tanto sesgo se presentan ya que este existe diversos tipos de sesgo como el de publicación, el lapso de tiempo, de publicación duplicada, de ubicación, de citación, de idioma y el de información de resultados. Una prueba para la asimetría del gráfico de embudo es que se examina formalmente si la asociación entre el apartado de los efectos de la intervención y una medida del tamaño del estudio (como el error estándar del efecto de la intervención) es mayor que lo que se podría esperar

que ocurra por azar, otra de las pruebas para este es que se debe utilizar solamente cuando se hayan incluido más de 10 artículos, y así mismo para poder interpretar los resultados de las pruebas de asimetría del grafico del embudo es fundamental realizar inspección visual del mismo y finalmente los revisores deben recordar que debido a que normalmente las pruebas tienen poco poder estadístico así esta proporcione evidencias de asimetría en el grafico en este caso no será posible excluir el sesgo (44).

2.3.7. Síntesis de evidencias +/- metaanálisis (MA). La síntesis de la evidencia es la combinación de una forma resumida y comprensible de los resultados obtenidos en la RS. Este resumen se puede hacer de una forma cuantitativa con apoyo estadístico, como es el caso de los MA, siempre y cuando la fuente primaria usada en la RS suministre los datos numéricos para meta-analizar los datos (17).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Sintetizar la información científica referente a las manifestaciones orales secundarias a COVID-19, disponible en las bases de datos del área de la salud.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar los hallazgos orales secundarios causados por infección de COVID-19.
- Describir el manejo odontológico dado a pacientes con la infección por COVID-19.
- Determinar la tendencia de las publicaciones recopiladas en el ejercicio de la revisión sistemática.

4. Método

4.1. Tipo de estudio

Para el presente trabajo se realizó una revisión sistemática, lo cual corresponde a una investigación secundaria basada en información obtenida a partir de artículos científicos, en este se recopiló, analizó y sintetizó todas las investigaciones publicadas recientemente acerca del COVID-19 y los hallazgos orales asociados a dicha infección (45).

4.2. Selección y descripción de participantes

4.2.1. Población. Artículos publicados hasta junio 2021 referentes a hallazgos orales secundarios por COVID-19.

4.2.2. Muestra y muestreo. Corresponde a los artículos disponibles en las bases de datos seleccionadas para este estudio las cuales fueron: Scopus, Pubmed, Embase, Science Direct, Oral Dentistry, Web of Science. El muestreo se realizó a partir de la aplicación de ecuaciones de búsqueda (ver tabla 1), en la base de datos Web of Science no se encontraron artículos, ya que no se pudo ingresar a la página y realizar la búsqueda.

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda propuestas para cada base de datos

Base de datos	Ecuación	Número de registros identificados
Oral Dentistry	COVID-19 OR SarsCov-2 AND "oral lesions"	15
Embase	COVID-19 OR SarsCov-2 AND "oral lesions" AND 'case report'/de	10
Scopus	(covid-19 OR sarscov-2 AND "oral lesions") AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Brazil") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "United States") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Spain")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "COVID-19")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))	4
Pubmed	((COVID-19) OR (SarsCov-2)) AND (("oral pathology") OR ("oral manifestation")) AND ((y_5[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter] OR spanish[Filter])))	91
Science Direct	(COVID-19 OR SarsCov-2 AND "oral manifestation" OR "oral pathology" NOT cutaneos)	15
Total		135

Nota: Bases de datos con sus respectivas ecuaciones, además nos proporciona la cantidad de artículos encontrados.

4.2.3. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

Artículos en idiomas inglés, español y portugués.

Artículos disponibles en versión completa.

Estudios observacionales de lesiones orales en pacientes positivos para COVID-19.

Artículos publicados desde 2019 hasta 2022, en caso de que se tratara de publicación anticipada disponible en junio de 2021.

- **Criterios de exclusión:**

Artículos sobre manifestaciones orales no relacionadas a la infección previa con COVID-19.

Artículos sobre manifestaciones cutáneas secundarias, que no incluyen la cavidad oral, dadas por infección por COVID-19.

4.3. Variables

En la tabla de operacionalización de variables del presente documento se describieron las siguientes variables: título del artículo, base de datos donde se encontró el artículo, fecha de publicación (año y mes), idioma, país donde se realizó el estudio, nombre del primer autor, número de autores, nombre de la revista, primer palabra clave, tipo de estudio, calidad del estudio, población en la que se realizó el estudio, tipo de lesiones orales secundarias por COVID-19, frecuencia de lesiones orales secundarias a COVID-19 (ver apéndice A).

4.4. Instrumento

Se realizó un registro de la información extraída de los artículos revisados de la base de datos seleccionada en una base de datos diseñada por los investigadores en Microsoft Excel 2019, que incluyen las variables mencionadas anteriormente (ver apéndice B).

4.5. Procedimiento

Como primer paso se seleccionaron artículos científicos que fueron identificados en las bases de datos Scopus, Pubmed, Embase, Science direct y Medline, los cuales se obtuvieron a partir de las ecuaciones de búsqueda propuestas y la aplicación de los criterios de selección. Luego de esto, los investigadores revisaron título y resumen para verificar que el contenido del mismo

correspondiera a la descripción de hallazgos orales secundarios a la infección por SARS-CoV-2; esta actividad se hizo de forma pareada y cegada. En aquellos casos donde los pares revisores no coincidieron en el tamizaje de los resúmenes, los cuatro integrantes del equipo junto con la directora del trabajo hicieron el respectivo análisis para llegar a un consenso.

Cuando se obtuvo el listado de artículos a revisar, se procedió a hacer la lectura completa de éstos para extraer la información objeto de la presente revisión sistemática, para lo cual, se consignó en el instrumento de recolección diseñado para tal fin. En esta etapa, se identificaron artículos que no cumplían con la cabalidad de los criterios de selección; en cuyo caso, fueron eliminados del grupo de artículos de la revisión sistemática y se registró la razón de exclusión. Así mismo, se realizó el reconocimiento de artículos duplicados en las bases de datos y se mantuvo únicamente en una sola base de datos.

Los artículos depurados para la revisión sistemática fueron descargados en formato PDF y organizados en una carpeta que fue compartida en OneDrive para que pudieran ser consultados en cualquier momento por los investigadores. Allí, fueron identificados con un número consecutivo, el apellido del primer autor y año de publicación.

El proceso de extracción de la información estuvo a cargo de los cuatro investigadores del grupo y fue supervisado por la directora quien, de forma aleatoria, seleccionó artículos y verificó la completitud y consistencia de la información recopilada.

Para el análisis de la calidad del registro de los artículos, fueron usadas las listas de chequeo CARE (reportes y series de casos) y STROBE (estudios observacionales). Esta información fue tabulada en hoja de Microsoft Excel, donde se computó el cumplimiento si/no para cada uno de los ítems de la respectiva lista de chequeo. Finalmente, se pudo computar el porcentaje de incumplimiento de ítems para cada artículo.

4.6. Prueba piloto

Para la realización de la prueba piloto se seleccionaron ocho artículos, cada integrante del grupo de investigación revisó dos artículos, el grupo está conformado por cuatro investigadores, por lo que de esta manera se cubrió a totalidad de los artículos. Estos artículos se seleccionaron de las bases de datos Medline, Scopus, Pubmed, Embase y Science Direct; esta estrategia permitió poner a prueba la suficiencia y pertinencia de las ecuaciones elaboradas, así como el entrenamiento de los miembros del equipo investigador en el ejercicio de extracción de la información y el manejo de Microsoft Excel para la elaboración de tablas y figuras.

4.7. Plan de análisis estadístico

El plan de análisis estadístico se realizó en el programa Microsoft Excel versión 2019 e incluyó un análisis univariado, se utilizaron medidas de resumen tales como medidas de frecuencia y proporciones, con el fin de describir las características bibliométricas de los artículos encontrados sobre hallazgos orales relacionados con la infección por COVID-19. En este análisis se calculó la

frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables cualitativas como año de publicación, idioma, tipo de estudio, primera palabra clave, población- tipo de muestra, lesión oral secundaria por COVID-19 (Ver apéndice C).

4.8. Implicaciones bioéticas

En el presente estudio de acuerdo con los lineamientos establecidos en el artículo 11 del capítulo 1 de la resolución 008430 de 1993 hace parte de los estudios “que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio” (46), fue investigación sin riesgo debido a que este estudio se usaron técnicas y métodos de investigación con documentos de manera retrospectiva, ya que se trató de una revisión sistemática. Se entendió por principio de beneficencia en este trabajo toda investigación y recopilación de información que se hizo en pro del beneficio y el conocimiento para aportar a la comunidad científica en general acerca del virus SARS-CoV-2, velando así por la ayuda y asistencia a futuros trabajos investigativos mediante la difusión y clasificación de la información que se recopiló en el transcurso y el desarrollo de este trabajo investigativo, para mejorar los futuros tratamientos pero más importante aún la relación de la enfermedad con secuelas secundarias percibidas en cavidad oral.

De acuerdo con el tipo de investigación de este estudio se tuvo en cuenta los derechos de autor registrando las referencias bibliográficas de los artículos encontrados evitando el plagio y así cumplir con la protección de datos de acuerdo con lo establecido en la ley 1581 de 2012 (47), el decreto 1377 de 2013 (48), la ley 23 de 1982 (49) y la ley 44 de 1993 (50).

5. Resultados

Un total de 135 artículos fueron identificados en las bases de datos revisadas. De éstos, 19 cumplían con los criterios de selección a partir de la lectura de título y abstract. Al revisar los artículos completos se encontró que nueve no cumplían con la finalidad de la revisión sistemática por lo que fueron eliminados y se evidenciaban duplicados de artículos en dos bases de datos. Finalmente, ocho artículos fueron incluidos en la revisión (Figura 3).

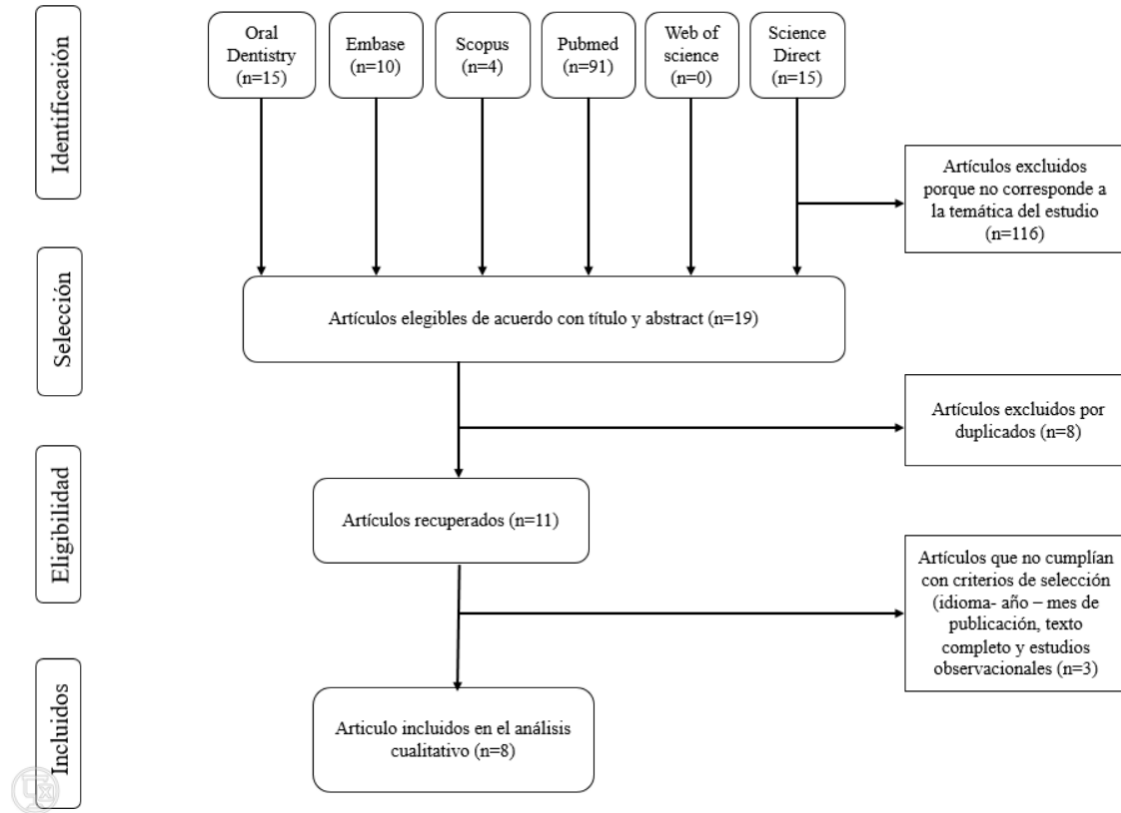


Figura 3. Diagrama de flujo de estudios identificados, excluidos e incluidos en la revisión.

5.1 Evaluación de calidad de los artículos

Para evaluación de la calidad de los artículos, se realizó con dos herramientas que evalúan estos estudios a partir del listado, el listado de comprobación CARE para los artículos serie y reporte de caso y la declaración STROBE para la cohorte.

5.1.1 Series y reportes de casos con la herramienta CARE

Para verificar la calidad de los artículos serie y reporte de caso, se usó la herramienta de CARE, la cual evalúa 30 elementos de la lista de comprobación. A partir de esto se analizó cada artículo detalladamente, y se concluyó que si los artículos no cumplían con cada punto de la lista sumarian 30, es decir un 100%, siendo el puntaje más alto, por tanto, el artículo se considera de riesgo de sesgo alto, para que el artículo presente un riesgo de sesgo bajo debe tener un puntaje menor a 7,5. De acuerdo con el riesgo general de sesgo de los estudios de reporte y serie de caso incluidos (ver figura 6), se evidencia un riesgo de sesgo medio en los artículos escritos por Bashir Nejabi en el 2021 y Eghbali Zarch en el 2020, dado esto en la gráfica se observan de color amarillo, mientras que los demás artículos se observan de color verde ya que presenta una puntuación menor a 7,5 (25%).

5.1.2 Cohorte con la herramienta STROBE

El estudio del autor Gherlone E. del año 2021, es un estudio de tipo cohorte, por esta razón la herramienta para evaluarlo fue STROBE, a partir de esto se analizó el estudio teniendo en cuenta la lista de puntos esenciales, en total son 34 puntos. El artículo presentó una puntuación de 8 puntos lo que equivale a un 23,5%, es decir que presenta un riesgo de sesgo mínimo, por esta razón en la figura 6, se presenta en color verde. Sí los estudios presentarán un porcentaje mayor o igual a 9 puntos (26,4%) deberían descartarse, ya que, expondrían un riesgo de sesgo medio, por otra parte, si el resultado es mayor o igual 19 puntos (55,8%) manifestaría un riesgo de sesgo alto (figura 4).

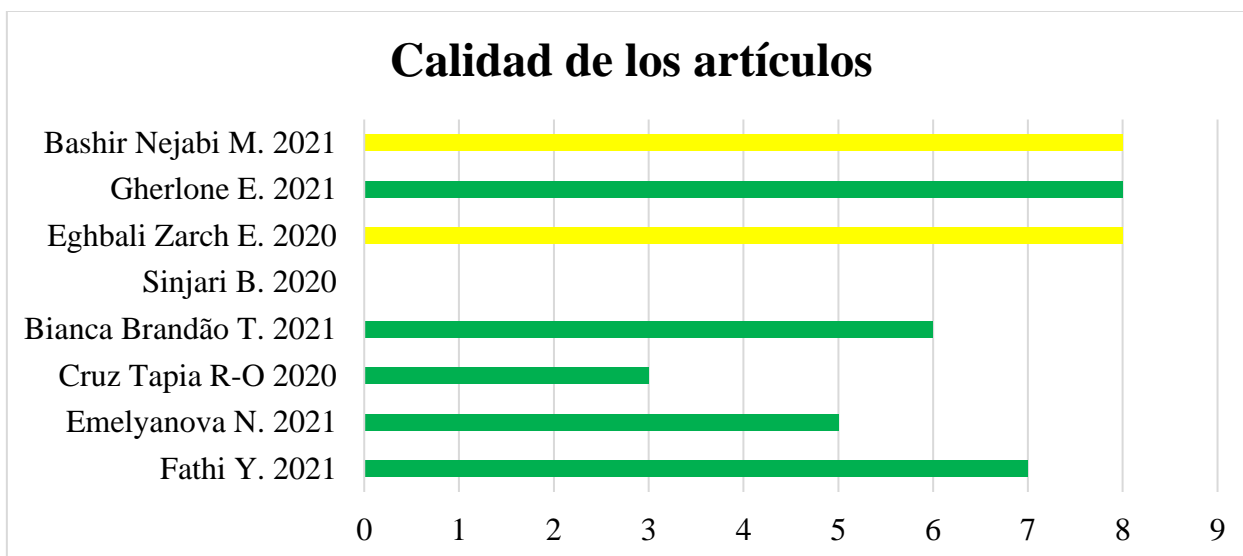


Figura 4. Diagrama de barras de la evaluación de calidad de los artículos

Se evaluaron 8 artículos entre los cuales la base de datos más frecuente fue PubMed, teniendo un 50%. En Web of Science no se encontró ningún artículo (ver tabla 2). Respecto al idioma de publicación se encontró que el 100% de los artículos fueron publicados en inglés, aunque se consideraron publicaciones que estuvieran en español y portugués, no se encontraron artículos en estos idiomas (ver tabla 2). En cuanto al tipo de estudio de los artículos, se encontró que el 62,5% corresponde a reportes de casos, 25% corresponde a serie de casos y 12,5% corresponde a cohorte (ver tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje y frecuencia de artículos en las bases de datos, idioma y tipo de estudio

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Idioma		
Ingles	8	100
Tipo de estudio		
Cohorte	1	12,5
Reporte de caso	5	62,5
Serie de caso	2	25
Base de datos		

Embase	2	25
Scopus	2	25
Pubmed	4	50

Nota: Resultados recopilados de los artículos hallados en las bases de datos.

El año de publicación en los artículos revisados tuvo una mayor frecuencia en el 2021 con 62,5% asimismo en ese mismo año la mayoría de los artículos fueron publicados en el mes de marzo con un 25%, por otro lado, el año 2020 tuvo un porcentaje de 37,5% y los meses de publicación con una mayor prevalencia fueron agosto, octubre y diciembre con un 12,5% cada uno (ver figura 5).

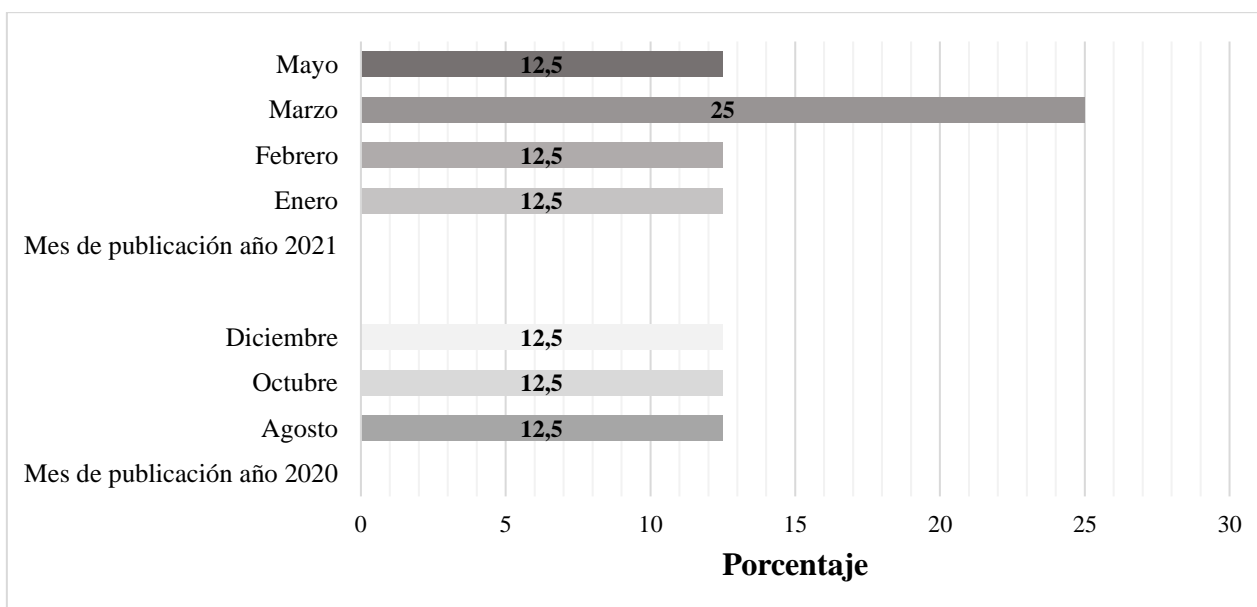


Figura 5. Diagrama de barras del porcentaje del mes de publicación de los artículos del año 2020 y 2021

Respecto al país de publicación de los artículos se evidenció que Irán e Italia fueron los territorios que más aportaron, con un porcentaje de 25% cada uno, por esta razón se evidencia de color naranja oscuro, seguidos por México, Brasil, Ucrania y Afganistán que reportan el 12,5 % respectivamente, los cuales se observan en la figura de un color naranja claro (ver figura 6).

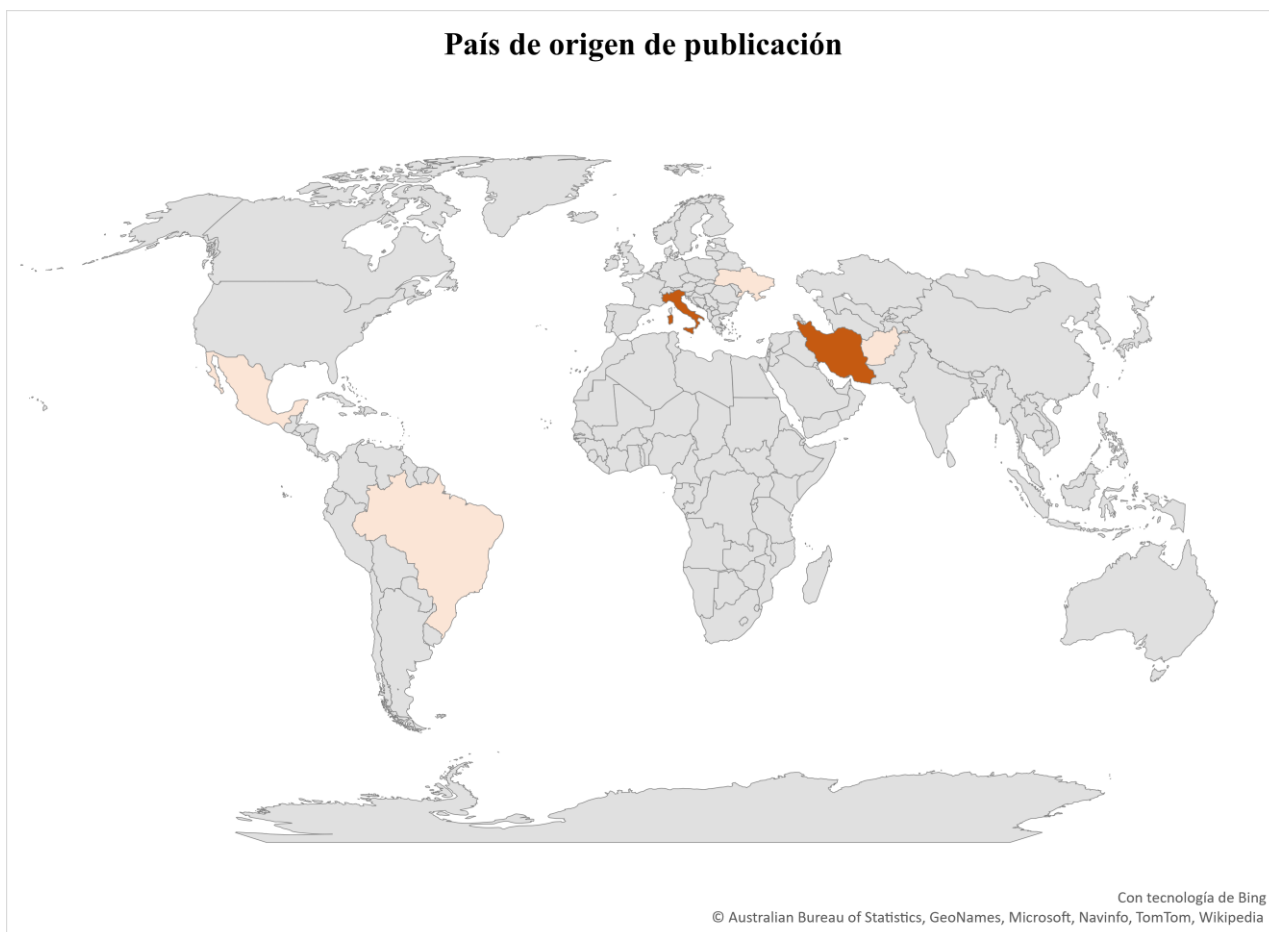


Figura 6. Mapa del porcentaje de los países de origen de los artículos

Para el total de los 8 artículos seleccionados para su evaluación, se encontró que cada cual estaba construido y desarrollado por autores diferentes, incluidos aquellos que provienen de países como Italia o Irán que presentan múltiples estudios, los siguientes autores presentan un porcentaje equitativo del 12,5% cada uno (ver tabla 3). En el apartado de los portales web investigados, se llega a concluir que las revistas y portales proporcionaron un 12,5% cada una. De un total de 140 de pacientes, el 22,2% fueron pacientes del género femenino, mientras que el porcentaje de pacientes de género masculino fue del 77,8%, la mayor frecuencia de lesiones orales secundarias por COVID-19 reportadas fue de lesiones herpetiformes (ver tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje del autor, nombre de la revista y población (paciente)

Autor	Nombre de la revista	Paciente (género, edad)	Frecuencia de la lesión oral secundaria por COVID-19 encontrada o reportada en el artículo
Yaser Fathi	Future Medicine	Mujer, 22 años	Paciente único, 100% podrían ser las manifestaciones iniciales de COVID-19, las cuales se presentan antes que otros síntomas típicos de la enfermedad

Nataliya Emelyanova	Acta medica mediterránea	Mujer, 38 años	Paciente único, 100 % de frecuencia de aparición de patología secundaria por COVID-19, debido a aparición de lesiones herpetiformes en región oral, además de aparición de lengua geográfica.
Roberto Onner Cruz Tapia	Wiley	4 mujeres, 1 hombre	4 de las 5 personas examinadas en presentaron lesiones herpetiformes y ulcerativas en la región oral, además, con relación directa del COVID, post examen, encontramos que el 80% de la muestra dio positivo al examen para SARS-CoV-2, el 20% se sospechaba, pero no se llegó a concluir.
Thaís Bianca Brandão	Oral medicine	8 pacientes. 5 hombres entre la edad de 28 - 81 años y 3 mujeres entre la edad de 32 - 83 años	Los hallazgos de esta serie de casos han destacado 2 pacientes (20%) - 4 pacientes (50%) el posible desarrollo de disgeusia y anosmia temprano en el curso de la infección por SARS-CoV-2
Bruna Sinjari	Journal of Clinical Medicine	20 pacientes. La edad promedio fue de 69.2 años. El 55 % eran hombres entre 44 - 91 años y el 45% de mujeres entre los 35 - 85 años	25% de los pacientes presentaron disgeusia
Eyhaneh Eghbali Zarch	Dermatologic Therapy	Mujer de 56 años	El antecedente de la manifestación oral reveló 2 días de sequedad de boca, disgeusia aguda, dolor leve y sensación de ardor en la mucosa labial inferior. Refirió aparición de dos vesículas en la misma región y síntomas sistémicos simultáneos de COVID-19 después de 2 días, Los síntomas sistémicos de nuestro sujeto incluyeron: fiebre alta, fatiga y falta de apetito

Enrico Gherlone	Journal of Dental Research	122 sobrevivientes de COVID-19. De estos 75% eran varones con edad media de 62.5 años	83% pacientes presentaron anomalías orales. Se detectaron disgeusia 14 pacientes (17%). Hallazgo de úlceras orales en 13 pacientes (11%).
Mohammad Bashir Nejabi	BMC Oral Health	Hombre, 62 años	Paciente único con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una muestra faríngea detectó VHS-1 (100%), En el dorso presento úlceras que fueron tratados con aciclovir, azitromicina 500mg, clorhexidina 0,12% y uconazol 200mg, este último como método preventivo

En cuanto a las lesiones orales secundarias por COVID-19, se encontró que el 60% de los artículos, mencionan pacientes con lesiones herpetiformes, el 30 % de estos reportaban afecciones relacionadas con ageusia, hipogeusia, disgeusia. Para finalizar el 10% de la literatura, presentaron lengua geográfica (ver figura 7). En el cluster se encontró que la lesión más frecuente fue la de tipo herpetiforme con 6 artículos, la de tipo ageusia, hipogeusia, disgeusia con 3 artículos uno de ellos incluye la lesión de tipo herpetiforme y por último se evidencia la lesión de tipo lengua geográfica que se menciona en 1 artículo junto con un artículo que incluye herpetiforme con lengua geográfica.

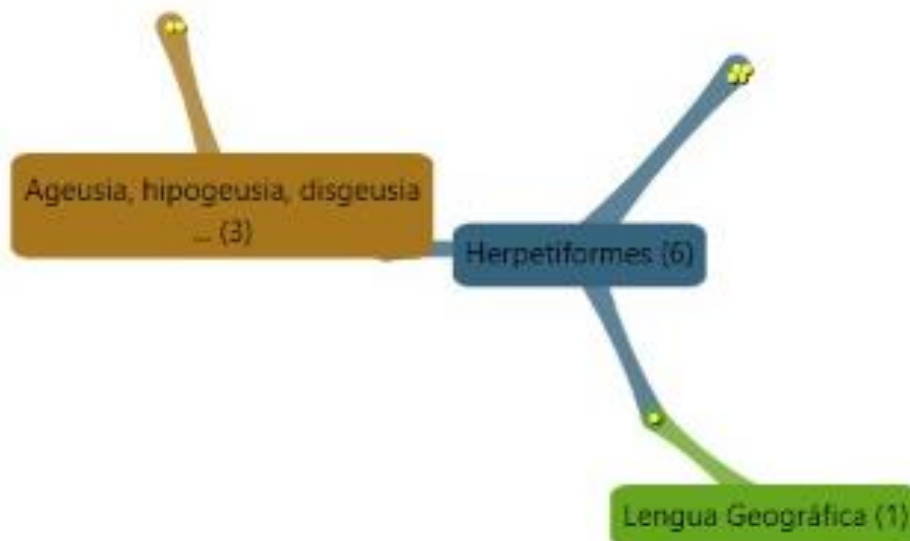


Figura 7. Clusters de lesiones orales secundarias por COVID-19 reportadas en los estudios

Es importante destacar y resaltar que las apariciones de patologías secundarias causadas por el virus no tienen una distribución basada en el fenotipo del paciente, es decir, las secuelas presentadas en los afectados se dan de igual manera y no presentan una inclinación específica hacia ningún género en específico, esta afirmación se logra comprobar mediante el estudio realizado en la universidad de Sao paulo por Fernando Cervantes (52), además este mismo autor, asegura que la edad media de los pacientes reportados con dichas afecciones se promedian alrededor de los 52 años con una oscilación estimada entre más o menos 15 años.

Los hallazgos reportados alrededor del mundo a partir de los pacientes con el diagnóstico de la infección, indican que las mayores afecciones secundarias provocadas por el virus del COVID-19 en la cavidad oral son: hipogeusia, seguido por disgeusia, ageusia y finalmente por enfermedades de carácter herpético o herpetiforme, esto a su vez, coincide con la información recopilada por el equipo investigador que desarrolló este estudio, en el cual, los porcentajes de aparición de las enfermedades previamente mencionadas superan el 68% del total, mientras que el 32% de los pacientes infectados no presentaron lesiones secundarias por COVID-19. Por otra parte, se encontró información que difiere o permite destacar el estudio, y es el hecho de que, en los diferentes países investigados se encuentra otro hallazgo que, en menor medida, se reporta o directamente no se menciona y es la lengua geográfica. Los artículos seleccionados arrojaron un total de 140 participantes, siendo 109 hombres y 31 mujeres por lo que la población masculina fue la más frecuente con un 77,8% con respecto a las apariciones de las lesiones bucales.

La revisión realizada por Iranmanesh y colaboradores en 2021 menciona hallazgos orales adicionales a los reportados en el presente estudio tales como petequias, eritema, halitosis y sangrado espontáneo, entre otros. No obstante, resalta que el primer síntoma oral reconocido es la disgeusia. Estas discrepancias podrían obedecer a tres aspectos metodológicos. El primero de ellos está relacionado con la selección de la literatura y es que en dicho trabajo se incluyeron además cartas al editor; el segundo aspecto obedece a que adicionalmente realizaron búsquedas de artículos relacionados en las listas de referencias de los artículos encontrados. El tercer aspecto es que incluyeron como fuente de consulta google scholar. Estas diferencias hicieron que el trabajo incorporara 35 artículos, casi cuatro veces el número de artículos que los incluidos en el presente estudio (53).

Por otra parte, en el caso reportado por Nataliva Emelyanova en la revista “*Acta médica mediterránea*”, se menciona una paciente con una edad que ronda los 38 años, en el que la aparición de una patología secundaria asociada por la enfermedad fue causada por lesiones herpetiformes en la región oral y la manifestación de la glositis migratoria benigna (54).

Asimismo, un estudio llevado a cabo en Italia por Enrico Gherlone, en que se tomaron de muestra a 122 sobrevivientes de COVID-19 y en el cual el 75 por ciento de los afectados eran varones con una edad media de 62 años, arrojó que el 83 por ciento de estos sufrieron anomalías orales provocadas por el virus, de las cuales destacamos la Disgeusia y la aparición de úlceras orales con el 17% y el 14% respectivamente (55), dichos datos permitieron la comparación y el contraste del documento con otros similares como, por ejemplo, el de Amanda Claudino Gomes y colaboradores, en el que correlacionan un estudio europeo con más de 400 pacientes, en el que se reportaba que más del 85% de estos presentaban disfuncionalidad olfativa, y el propio efectuado en Brasil (56), en el paciente estudiado presentó de igual manera la misma afección, además de

otras, que se recopilan y se presentan en el documento redactado por nuestro grupo de investigación.

Amorim dos Santos y colaboradores recientemente han realizado una revisión sistemática “viva” en la que se incluyeron 33 estudios transversales y siete reportes de caso. Los autores realizaron una evaluación de la calidad de la evidencia mediante metodología GRADE, con lo que reportaron un riesgo de sesgo moderado. Este hallazgo es consistente con la evaluación de la calidad realizada por los autores del presente trabajo y esta determinación obedece a que los estudios incluidos son de tipo observacional descriptivo y los mismos tienen un bajo nivel de evidencia en la escala de causalidad dada la susceptibilidad a sesgos de selección e información. De igual manera, los autores encontraron que hipogeusia, disgeusia y ageusia fueron los hallazgos orales más frecuentes (57).

Debido a la actual situación mundial, cada día existe una mayor información sobre las lesiones orales secundarias por infección de SARS-CoV-2. Existen pocos estudios donde el desarrollo de distintas patologías puede ser inducido por ciertos fármacos, con los cuales se tratan los pacientes positivos para COVID-19. En la práctica clínica, se han observado complicaciones graves y osteonecrosis, osteomielitis de los huesos maxilofaciales, especialmente osteomielitis del maxilar superior, después de COVID-19 (58). En el artículo analítico de Daltro et al, combinó 13 artículos sobre el desarrollo de osteonecrosis como resultado del tratamiento de COVID-19 con glucocorticosteroides, señaló y explicó que los glucocorticosteroides causan necrosis avascular, psicosis y disfunción suprarrenal. Por este motivo y las evidencias clínicas, el uso de fármacos como los corticosteroides para el tratamiento por COVID-19 se relaciona con la patología. La osteonecrosis de la mandíbula es un proceso muy grave e intratable que dura años, se debe prestar especial atención a los factores que contribuyen a su etiología, confirmar su asociación a tratamientos dado en pacientes con la infección por SARS-CoV-2 (59).

En la revisión sistemática y metaanálisis de reciente publicación por parte de Aragonese J. et al, los autores reportan 64 registros recuperados de casos y series de casos de manifestaciones orales en COVID-19. En la categoría de manifestaciones orales con causas probables distintas de la infección por SARS-CoV-2 mencionan: lesiones iatrogénicas (lesiones por intubación y otros procedimientos invasivos), reacciones a medicamentos y co-infecciones oportunistas con *Candida albicans* o Herpes simple fueron incluidos. La segunda categoría comprende los síndromes multiorgánicos con manifestación oral variable, involucra varios sistemas de órganos, pero la manifestación oral en ellos no es constante y se observa solo en un porcentaje de pacientes: el síndrome inflamatorio multisistémico y enfermedad similar a Kawasaki, así como lesiones orales que forman parte de otra afectación multiorgánica (urticaria y angioedema con afectación bucal). El último grupo incluyó manifestaciones orales causadas directamente por la infección por SARS-CoV-2, como lesiones orales relevantes y compromiso de las glándulas salivales (60).

Aunque el hallazgo de lengua geográfica es inespecífico, en el reporte de caso realizado por Nejabi M. et al (publicación anticipada), se evidenció que un hombre de 62 años, quien era positivo para SARS-CoV-2, presentaba una dolorosa lesión erosiva en la superficie dorsal de la lengua. También se quejó de fiebre, tos y alteración del gusto. Después de 10 días, se observó la lengua geográfica asintomática sin fiebre y mialgias y mejoría de la lesión de la superficie dorsal de la lengua, de condición severa a moderada (61). Así las cosas, aunque se trata de un hallazgo

inespecífico y dado que los estudios incluidos que reportan este signo son en su mayoría series y reportes de caso, es complejo establecer el criterio de temporalidad para afirmar que en efecto se trata de una manifestación relacionada con la infección con el virus.

Paradowska-Stolarz afirma que la mayoría de las lesiones en la cavidad oral son anteriores a la infección por COVID-19 o son el resultado del tratamiento aplicado. Algunos pacientes pueden presentar problemas relacionados con los tejidos blandos, la producción de saliva y las sensaciones orales de base neurológica, incluso después de una recuperación completa de COVID-19. Se afirma que las alteraciones del gusto y el olfato son los únicos síntomas orales de COVID-19. La disgeusia y la pérdida del olfato son consecuencia del edema del epitelio respiratorio (62).

Según la revisión narrativa integral de la participación oral en la enfermedad por COVID-19 de Georgia Capocasale donde incluyeron 24 artículos relacionados con manifestaciones orales similares a la presente, no obstante se documentan otros hallazgos adicionales tales como sangrado de labios, lengua de fresa; la alteración del gusto fue la manifestación oral más reportada por los pacientes, seguidamente las ampollas, úlceras orales y por último enfermedad similar a Kawasaki ya que esta es la que incluye cambios en labios y cavidad oral como eritema, descamación, agrietamiento, sangrado de labios, lengua de fresa (63). Estas diferencias podrían obedecer a que se trata de un trabajo que incluye una gama más amplia de fuentes de consulta así como la posibilidad de revisar los últimos reportes que, dado el impacto de la pandemia en el mundo, todos los días se registran nuevos hallazgos en la literatura científica.

Un estudio observacional en pacientes hospitalizados por COVID-19, que incluyó 32 preguntas sobre la condición de salud oral y sistémica de 20 participantes, reportó xerostomía en el 30% de éstos durante la hospitalización como hallazgo significativo ($p=002$), también influyó en la salud oral la poca higiene oral realizada durante ese proceso. En menor proporción los participantes reportaron sensación de ardor y dificultad al tragar. (64).

En la reciente revisión sistemática de Gizem S. Erbas donde incluyeron 39 artículos para un análisis final de 59 casos donde 15 de ellos reportaron anosmia, disgeusia, y 20 con lesiones en mucosa oral, además se incluyeron lesiones cutáneas que se presentaron en 40 pacientes así mismo los dividieron en subgrupos: hallazgos en la mucosa oral asociados al síndrome similar a Kawasaki (labios agrietados, labios secos, queilitis con / sin eritema de la mucosa oral), úlceras en la mucosa oral, aftosa, herpetiforme, múltiple, única, necrosante, misceláneo, casos macular, papular, pustuloso, ampolloso y superpuesto. Siete pacientes en este grupo tenían úlceras orales acompañantes a otros hallazgos mucosos (65).

Según Gaurav et al, los síntomas comunes que presentan los pacientes al momento de asistir al consultorio dental incluso en la etapa presintomática son ageusia (pérdida del gusto), anosmia inespecífica (pérdida del olfato, no asociada con rinitis) e hiposalivación. Pocos estudios también informan úlceras inexplicables en la cavidad oral, gingivitis descamativa, úlceras herpetiformes en la encía adherida, ampollas/úlceras irregulares en la superficie dorsal de la lengua, agrandamiento de la glándula submandibular y agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales (66). En el artículo de Zarch y Hosseinzadeh se incluyeron 17 estudios de más de 170 casos confirmados entre las edades de 9 y 90 años. La manifestación oral más común fue sequedad de boca seguida de disgeusia y estructura fúngica pseudomembranosa. Otros síntomas comunes fueron cambios en la

sensación y ulceración de la lengua, dolor muscular durante la masticación, hinchazón en la cavidad oral y lesiones herpéticas (67).

Según Riofrio et al, reportan que algunos pacientes presentan manifestaciones orales de enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), sin embargo, se desconoce si esto se debe al mismo virus en sí mismo o un efecto secundario del tratamiento. Se ha demostrado que el coronavirus 2 tiene predilección por la conversión de angiotensina, receptores de enzimas que están presentes en el tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales, provocando alteraciones en el gusto y el olfato. En esta revisión se concluyó que es importante tener en cuenta la pérdida del gusto y el olfato para detectar la enfermedad. También se recomienda una buena higiene bucal como medida preventiva para así reducir la carga viral, lo que reduce considerablemente la probabilidad de infectar a otras personas que están en contacto con el paciente infectado (68).

Actualmente se han ido publicando diversos estudios relacionados a las afecciones secundarias por COVID-19, uno de estos por sería el realizado por Sonia Moreno, el cual es una revisión sistemática de reportes de casos, en el que se comenta que cerca de 249 artículos fueron revisados por su grupo investigador concluyendo que las más prevalentes fueron las lesiones con solución de continuidad con un porcentaje aproximado del 73,85% y la zona más frecuente de aparición de dichas lesiones fue la lengua con un porcentaje del 52,56% respecto al total, finalmente dicho estudio nos permite evidenciar, a manera de conclusión, que las similitudes presentadas por dicho estudio y el realizado por nuestro grupo investigador es considerable y fundamenta la validez de nuestra revisión en la cual los resultados obtenidos son equiparables en ambos trabajos (69).

Adicional a esto, se encontraron diversas lesiones que complementan los estudios observados ya que se amplían las patologías conocidas asociadas al virus y permite, debido a esto, generar o ampliar un rango mayor para la detección de secuelas provocadas por el COVID-19, y este sería el caso de los eritemas multiformes reportados por Yasser Fathi, en el que un paciente positivo de SARS-Cov-2 desarrollo estas condiciones patológicas por la disminución de sus defensas y la aparición de virus recurrentes y oportunistas como lo son el del herpes, conocido por proliferar en dichas situaciones, es importante tener en cuenta dichas patologías extraorales que no son comúnmente relacionados ni reportadas en los pacientes COVID positivo y podrían generar cambios en futuros trabajos de llegar ser tenidos en cuenta al poder ser directamente relacionados a este virus, o que una porcentaje mayor de personas lo presenten, y no casos aislados (70).

Respecto a la revisión sistemática, está resume los resultados recopilados de los ocho estudios científicos seleccionados (series y reportes de caso, cohorte), proporcionando un alto nivel de evidencia sobre las lesiones orales secundarias en pacientes por infección por COVID-19. La fortaleza más representativa es que la aplicación del artículo es de gran utilidad para los profesionales en odontología, ya que, a partir de esto, se tendrán en cuenta al momento de la práctica clínica, decisión, evaluación de riesgos, ya que está basado en evidencias científicas. Entre sus limitaciones pueden estar dadas por una búsqueda incompleta de literatura y sesgos de información, también en la evaluación de la calidad de los artículos pueden encontrarse fallas, variabilidad entre estudios e incorrecta combinación de datos, investigaciones con contextos, pacientes, mediciones y análisis diferentes (71). Para el caso particular de esta revisión, la principal limitación está relacionada con la velocidad en la divulgación de información a nivel mundial y el proceso del desarrollo del trabajo de grado como parte de la investigación formativa en los

estudiantes de la Facultad de Odontología. Los autores del presente trabajo iniciaron con la construcción de esta propuesta en julio de 2020 cuando aún la literatura y los hallazgos reportados en cavidad oral en los pacientes con COVID-19 eran aún incipientes y se consideró la inclusión de reportes de caso que era lo que en ese momento había disponible. No obstante, año y medio después de ello la cantidad y calidad de la información y solidez de los estudios realizados ha mejorado y permite tener nueva evidencia sobre el tema aquí en estudio la cual no fue incluida en la presente revisión dada la temporalidad y periodicidad en la que se inició la construcción de la misma, que obedece además a la dinámica del proceso académico que cursan los autores.

7. Conclusión

Conforme a los hallazgos encontrados, la presencia de manifestaciones mencionadas anteriormente en la cavidad oral está asociada con la infección por SARS-CoV-2. Es de esperarse que los tejidos con mayor expresión de la ECA2 y sean más susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2 y, en consecuencia, presenten alguna lesión. Dentro de los tejidos orales con presencia de dichas moléculas y sus células descamadas, aumenta una mayor prevalencia de lesiones, como se evidenció con los reportes, series de casos y cohorte. Por ello, deben considerarse otros factores, como la severidad del COVID-19, tratamientos farmacológicos, ventilación mecánica, estado inmunológico del paciente, que pueden contribuir a un mayor riesgo de presentar estas lesiones.

Además, hay que considerar otros factores tales como la severidad del COVID-19 ya que probablemente no sean directamente provocadas por el virus, si no a proceso de cualquier agente infeccioso del ser humano, donde también se debe a el uso de diversos tratamientos farmacológicos recibidos durante el contagio, la ventilación mecánica que haya presentado en el momento de la hospitalización, el estado inmunológico del paciente, que pueden contribuir a un mayor riesgo de presentar estas lesiones.

Actualmente se asocian distintas patologías posteriores a la inmunosupresión que causa el COVID-19, al recopilar diversos artículos científicos en las bases de datos, se destacó: la hipogeusia, disgeusia, ageusia, lengua geográfica y lesiones herpetiformes, siendo las lesiones herpetiformes las más comunes. Los porcentajes de aparición de las enfermedades previamente mencionadas superan el 68% del total de pacientes reportados en la información recopilada.

8. Recomendaciones

Para efectos de futuras investigaciones sistemáticas se recomienda implementar el uso de otros motores de búsqueda tal como Google académico con el fin de garantizar mayores resultados.

Para futuras investigaciones relacionadas a hallazgos orales secundarios por COVID-19, el uso de estudios de revisiones paraguas ya que permitiría una mejor comparación y comprobación de la información publicada.

Es necesario realizar estudios posteriores donde se recopilen las lesiones que se reportaron de manera escasa, y no se mencionaron en este estudio ya que la aparición de estas patologías se asocia a factores como complicaciones por fármacos usados para el tratamiento por COVID-19, pero se evidencian a largo plazo.

9. Referencias Bibliográficas

1. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Medicina Clinica* [Internet]. 2020;154(5):175–7. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1016/j.medcli.2020.02.002>
2. Sarukhan A. ISGlobal - Coronavirus: Un nuevo coronavirus, una nueva epidemia, muchas incógnitas [Internet]. Vol. 2020. 2020. Available from: <https://www.isglobal.org/coronavirus>
3. Passarelli P, Rella E, Manicone P, Garcia-Godoy F, D'Addona A. The impact of the COVID-19 infection in dentistry. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ) [Internet]. 2020;245(11):940–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1535370220928905>
4. de Maria A, Varese P, Dentone C, Barisione E, Bassetti M. High prevalence of olfactory and taste disorder during SARS-CoV-2 infection in outpatients. *Journal of medical virology* [Internet]. 2020;92(11):2310–1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25995>
5. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MDP, Harty DWS, Knox KW. Candida-associated denture stoma titis. Aetiology and management: A review. Part 2. Oral diseases caused by candida species. *Australian Dental Journal*. 1998 Jun;43(3).
6. Aghazadeh N, Homayouni M, Sartori-Valinotti J. Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *International journal of dermatology* [Internet]. 2020;59(9):1153–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.15047>
7. Santos J, Normando A, al et. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *International journal of infectious diseases* [Internet]. 2020;97:326–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
8. Cardona J-A, Higuera L, Ríos L. Revisión sistemática de la literatura científica [Internet]. *Docencia en ciencias de la salud*. Bogotá: Fondo Editorial Universidad Cooperativa de Colombia; 2016. Available from: <https://elibro.net/ereader/elibrodemo/85301>
9. Wang C, Wu H, Ding X, al et. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Medical hypotheses* [Internet]. 2020;140(109789). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109789>
10. Cortis D. On Determining the Age Distribution of COVID-19 Pandemic. *Frontiers in public health* [Internet]. 2020;8:202. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2416946614>
11. Office PAR. PAHO COVID-19 RESPONSE [Internet]. Vol. 2020. Available from: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
12. Mao N, An CK, Guo LY, Wang M, Guo L, Guo SR, et al. Transmission risk of infectious droplets in physical spreading process at different times: A review. *Building and environment* [Internet]. 2020;185(107307). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.107307>
13. Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evidence-Based Dentistry*. 2020 Jun 26;21(2).
14. ICME. COVID-19 y manifestaciones orales°. *Int J Odontostomat*. 2020;14(4):538–9.

15. Carreras-Presas C, Amaro J, López-Sánchez, Jané-Salas E, Somacarrera M. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral diseases* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369674>
16. Mertz M, Strech D, Kahrass H. What methods do reviews of normative ethics literature use for search, selection, analysis, and synthesis? In-depth results from a systematic review of reviews. *Systematic reviews* [Internet]. 2017;6(1):261. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1186/s13643-017-0661-x>
17. 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*. 2018 Oct;42(8).
18. Salud IN de. Coronavirus Colombia [Internet]. Vol. 2020. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
19. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang J-D, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020 Apr 21;37(2).
20. Bosch BJ, Bartelink W, Rottier PJM. Cathepsin L Functionally Cleaves the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Class I Fusion Protein Upstream of Rather than Adjacent to the Fusion Peptide. *Journal of Virology*. 2008 Sep;82(17).
21. Shabir O. (RBD)₂ ¿Cuál es un dominio Receptor-Obligatorio? Facebook Twitter News-Medical. 2021.
22. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020 Apr 17;26(4).
23. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *Journal of Virology*. 2005 Dec 15;79(23).
24. Grech V. Unknown unknowns – COVID-19 and potential global mortality. *Early Human Development* [Internet]. 2020;144:105026. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378220301973>
25. Zhang X, Swerdlow DL, Finelli L, Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020;382(19):1869–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2005157>
26. Burki T. COVID-19 in Latin America. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2020;20(5):547–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30303-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30303-0)
27. Amariles P, Granados J, Ceballos M, Cj M. COVID-19 in Colombia endpoints. Are we different, like Europe? *Research in Social & Administrative Pharmacy : RSAP* [Internet]. 2020; Available from: <https://europepmc.org/article/med/32265115>
28. de la Hoz-Restrepo F, Alvis-Zakzuk N, de la Hoz-Gomez J, de la Hoz A, Gómez Del Corral L, Alvis-Guzmán N. Is Colombia an example of successful containment of the 2020 COVID-19 pandemic? A critical analysis of the epidemiological data, March to July 2020. *International journal of infectious diseases* [Internet]. 2020;99:522–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220306469>
29. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229).
30. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of clinical virology* [Internet]. 2020;127:104357. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>

31. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*. 2020 May 5;24(3).
32. Salud IN de. Algoritmos de diagnóstico para la Vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios Versión 1 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Algoritmos%20de%20Diagn%C3%B3stico%20para%20Virus%20Respiratorios%2010.03.20.pdf>
33. Bhavana V, Thakor P, Singh S, Mehra N. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life sciences* (1973) [Internet]. 2020;261:118336. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118336>
34. Ministerio de Salud y Protección Social. RESOLUCIÓN 628 DE 2020 [Internet]. *Diario Oficial Colombia*; Apr 24, 2020 p. 51773. Available from: https://normograma.info/crc/docs/resolucion_minsaludps_0628_2020.htm
35. Ministerio de Salud y Protección Social. LINEAMIENTO PARA LA ATENCIÓN DE URGENCIAS POR ALTERACIONES DE LA SALUD BUCAL, DURANTE EL PERIODO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2 (COVID-19) [Internet]. Colombia; May, 2020. Available from: http://unisalud.unicauca.edu.co/sites/default/files/3_gip-s26.pdf
36. Salmon D, Bartier S, Hautefort C, et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *The Journal of infection* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.005>
37. Vinayachandran D, Balasubramanian S. Is gustatory impairment the first report of an oral manifestation in COVID-19? *Oral Diseases*. 2021 Apr 18;27(S3).
38. 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. *International journal of oral science* [Internet]. 2020;12(1):8. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1038/s41368-020-0074-x>
39. Soares C, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG, Almeida O. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2020;
40. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. 2nd ed. Madrid, España: Elsevier Mosby; 2008.
41. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Revista Iberoamericana de Micología* [Internet]. 2016;33(3):145–51. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1130140616000176>
42. Saldarriaga L, Fernández D, Bautista W, Jaramillo D, Bautista A, et al. Recomendaciones sobre el manejo de pacientes adultos con enfermedades reumáticas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Asociación Colombiana de Reumatología. Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2020;27(3):230–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.007>
43. Cooper C, Booth A, Varley-Campbell J, Britten N. Defining the process to literature searching in systematic reviews: a literature review of guidance and supporting studies. *BMC medical research methodology* [Internet]. 2018;18(1):85. Available from: <https://search.datacite.org/works/10.1186/s12874-018-0545-3>
44. Higgins JPT, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. 1–639.

45. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *European journal of epidemiology* [Internet]. 2020;35(1):49–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31720912>
46. Resolución 008430 de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [Internet]. Available from: https://www.hospitalsanpedro.org/images/Comite_Investigacion/Resolucion_8430_de_1993.pdf
47. Ley 1581 del 2012, Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>
48. Decreto 1377 de 2013, por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 de 2012. [Internet]. Available from: <http://www.suin-juriscal.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Decretos/1276081>
49. Ley 23 de 1982, Sobre derechos de autor. [Internet]. Available from: <http://www.suin-juriscal.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Leyes/30035790>
50. Ley 44 de 1993, Por la cual se modifica y adiciona la Ley 23 de 1982 y se modifica la Ley 29 de 1944. [Internet]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0044_1993.html
51. Al-Hatmi AMS, Mohsin J, Al-Huraizi A, Khamis F. COVID-19 associated invasive candidiasis. *Journal of Infection*. 2021 Feb;82(2).
52. Sousa FACG, Paradella TC. Considerations on oral manifestations of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021 Feb 29;93(2).
53. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic Therapy*. 2021 Jan 13;34(1).
54. Emelyanova Nataliya, Ganna, KIryna, SAnna, BOlenna, VM. CHANGES IN THE ORAL CAVITY OF A PATIENT AFTER SUFFERING FROM CORONAVIRUS INFECTION COVID-19: A CLINICAL CASE. *Acta Medica Mediterranea*. 2021 Jan 20;37:827–31.
55. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, de Lorenzo R, Magnaghi C, Rovere Querini P, et al. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *Journal of Dental Research*. 2021 May 3;100(5).
56. Gomes AC, Ferreira D da S, Silva M de M, Barros CC da S, Menezes NS, Santos HB de P. Oral Alterations in a COVID-19 Patient: Case Report and Update of Main Findings. *International journal of odontostomatology*. 2021 Jun;15(2).
57. 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. *Journal of Dental Research*. 2021 Feb 11;100(2).
58. Bobamuratova DT, Boymuradov SA, Dar-Odeh NS, Kurbanov YK, Umarov RZ. Impact of COVID-19 disease and its treatment on the development of maxillofacial complications. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Oct;4.
59. Daltro Gildasio, FSICaroline, BDPaula, FSICaroline, LBV. SARS-CoV-2 / COVID-19 and its Implications in the Development of Osteonecrosis. *Journal of Regenerative Biology and Medicine*. 2020 May 21;2(4):1–19.

60. Aragonese J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragonese JM. Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021 Aug 25;8.
61. 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 Dec 20;21(1):273.
62. Paradowska-Stolarz A. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dental and Medical Problems*. 2021 Feb 16;58(1):123–6.
63. 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. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2021 Feb 5;7(1):101–8.
64. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Oct 7;9(10):3218.
65. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, Arı C, Taşkın B, Alper S, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2021 Sep 22;
66. Singh G, Priya H, Mishra D, Kumar H, Monga N, Kumari K. Oral manifestations and dental practice recommendations during COVID-19 pandemic. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(1):102.
67. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatologic Therapy*. 2021 Jan;34(1).
68. 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. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 11(3):242–7.
69. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2021;e287–94.
70. Fathi Y, Hoseini EG, Mottaghi R. Erythema multiform-like lesions in a patient infected with SARS-CoV-2: a case report. *Future Virology*. 2021 Mar;16(3):157–60.
71. Manterola COT. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int J Morphol*. 2014 Apr 28;32(2):634–45.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Natural eza	Escal a de medición	Valor que asume
Año de publicación	Año en el cual se publica el artículo, el documento se hace disponible al público	Año de publicación registrada del artículo	Cualitativa	Ordinal	(1) 2019 (2) 2020 (3) 2021 (4) 2022
Mes de publicación	Mes en el cual se publica el artículo, el documento se hace disponible al público	Mes de publicación registrada del artículo	Cualitativa	Ordinal	(1) Enero (2) Febrero (3) Marzo (4) Abril (5) Mayo (6) Junio (7) Julio (8) Agosto (9) Septiembre (10) Octubre (11) Noviembre (12) Diciembre
Idioma	Sistema de signos que utiliza una comunidad para comunicarse	Artículos publicados en las bases de datos seleccionadas	Cualitativa	Nominal	(1) Inglés (2) Portugues (3) Español
País donde se han realizado los estudios	Territorio, región o nación que es políticamente independiente y tiene una geografía bien delimitada	Región en donde se han hecho diversos estudios relacionados a los hallazgos bucales encontrados secundarios a la infección por Sars-Cov-2	Cualitativa	Nominal	Valor que asume el país de publicación

Tipo de Estudio	Obra o trabajo en el que se estudia o se investiga un asunto o una cuestión o se reflexiona sobre él.	Diferentes tipos de estudios observacionales existentes en base de datos	Cualitativa	Ordinal	Estudios observacionales: (1) Casos y controles (2) Cohortes (3) Ecológico (4) Descriptivo - transversal (5) Reporte de caso (6) Serie de casos
Nombre del primer autor	Designación o denominación verbal que se le da a una persona para distinguirlo de otros.	Denominación verbal del primer autor del artículo	Cualitativa	Nominal	Valor que asume el nombre del autor
Nombre de la revista	Designación o denominación verbal que se le da a una cosa para distinguirlo de otros.	Denominación verbal de las revistas en donde se encuentran los artículos	Cualitativa	Nominal	Valor que asume la revista
Primera palabra clave del artículo	Código de signos convencionales y cifrados que se emplea para escribir y leer mensajes secretos para otras personas.	Código de de signos, convencionales y cifrados utilizados por los autores para facilitar la búsqueda de los artículos	Cualitativa	Nominal	Valor que asume la primera palabra clave
Población/muestra en la que se realizó el estudio	Es una parte o subconjunto	Población pre - seleccionados	Cualitativa	Nominal	Valor que asume la población/muestra

	de elementos que se seleccionan previamente de una población para realizar un estudio	para la realización del estudio			stra que evidencia las lesiones descritas en el trabajo
Lesiones Oral secundarias por COVID-19	Alteración o daño que se produce en alguna parte del cuerpo a causa de un golpe, una enfermedad.	Artículos que documenten la presencia de lesiones orales secundarias al COVID-19	Cualitativa	Nominal	(1) Lengua Geográfica (2) Candidiasis (3) Herpetiformes (4) Ageusia, hipogeusia
Frecuencia de la lesión oral secundaria por COVID-19 encontrada o reportada en el artículo	Número de veces que aparece, sucede o se realiza una cosa durante un período o un espacio determinados.	Número de veces en que se evidencian lesiones orales secundarias por COVID-19 reportadas en el artículo	Cualitativa	Ordinal	Valor que asume la frecuencia de lesiones orales secundarias por COVID-19

Apéndice A. Tabla de operacionalización de variables.

Varibles/Artículos	Valores que Toma
Año de publicación	2019 2020 2021 2022
Mes de publicación	(1) Enero (2) Febrero (3) Marzo (4)Abril (5) Mayo (6) Junio (7) Julio (8) Agosto (9) Septiembre (10) Octubre (11) Noviembre (12) Diciembre.
Idioma	(1) Inglés (2) Portugues (3) Español
País donde se han realizado los estudios	Valor que asume el pais
Tipo de estudio	Estudios observacionales : (1) Casos y controles (2) Cohortes (3) Ecológico (4) Descriptivo - transversal (5) Reporte de Caso (6) Serie de Caso
Nombre del primer autor	Valor que asume el primer nombre del autor
Nombre de la revista	Valor que asume la revista
Primera palabra clave del artículo	Valor que asume la primera palabra clave
Población/muestra en la que se realizó el estudio	Valor que asume la población/muestra

Lesiones Oral secundarias por COVID-19	(1) Lengua Geográfica (2) Candidiasis (3) Herpetiformes (4) Ageusia, hipogeusia
Frecuencia de la lesión oral secundaria por COVID-19 encontrada o reportada en el artículo	Valor que asume la frecuencia de lesiones orales secundarias por COVID-19

Apéndice B. Instrumento

Variable	Naturaleza	Medida de resumen
Año de publicación	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Mes de publicación	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Idioma	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
País donde se han realizado los estudios	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Tipo de Estudio	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Nombre del primer autor	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Sexo del primer autor	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Nombre de la revista	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Primera palabra clave del artículo	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Población - tipo de muestra	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Lesión Oral secundaria por COVID-19	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)
Frecuencia de la lesión oral secundaria por COVID-19 encontrada o reportada en el artículo	Cualitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%)

Apéndice C. Plan de análisis estadístico