

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN



Código RVR092

INFORMACIÓN QUE POSEEN LOS ODONTÓLOGOS SOBRE MANIFESTACIONES BUCALES ASOCIADAS A TERAPIA FARMACOLÓGICA EMPLEADA PARA LA COVID-19.

Burbano, Claudia ; Capozzoli, Andrea ; Castillo, Yulia ; Valero, Oriana

Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Autora de contacto: Claudia Burbano

e-mail: clauburbanov@gmail.com

Cómo citar este artículo:

Vancouver: Burbano C, Capozzoli A, Castillo Y, Valero O. Información que poseen los odontólogos sobre manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica empleada para la COVID-19. IDEULA. 2022;(8): 4-29.

APA: Burbano, C., Capozzoli, A., Castillo, Y. y Valero, O.. (2022). Información que poseen los odontólogos sobre manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica empleada para la COVID-19. IDEULA, (8), 4-29.

Recibido: 5-04-2022

Aceptado: 26-05-2022

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. El tratamiento antiviral utilizado es causante de manifestaciones bucales como estomatitis, úlceras bucales y xerostomía. Las altas dosis de corticosteroides, podrían favorecer la aparición de infecciones fúngicas como candidiasis oral. **Objetivo:** Determinar la información que poseen los odontólogos sobre manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica empleada para la COVID-19. **Metodología:** Se llevó a cabo una investigación de tipo descriptiva con diseño de campo. Se encuestó a 70 odontólogos generales del sector privado del Municipio Libertador estado Mérida. La técnica de recolección de datos empleada fue la encuesta, utilizando como instrumento un cuestionario escrito constituido por ocho preguntas que tenían respuestas de selección simple, múltiple y desarrollo corto, las preguntas estaban formuladas en base a la relación de las manifestaciones bucales y la terapia farmacológica administrada para la COVID-19. Fue autoadministrado a través de Google Forms®. Los resultados se ilustraron en tablas y gráficos de frecuencia mediante Microsoft Excel® y SPSS®. **Resultados:** El 54% indicó que las manifestaciones bucales pueden derivar de la terapia farmacológica, justificando que existen medicamentos que pueden provocar hiposalivación, xerostomía, gingivitis, aftas y alteración de la microbiota bucal. Además, 49% considera la dexametasona como principal fármaco asociado con aparición de manifestaciones bucales. **Conclusiones:** La mayoría de odontólogos encuestados están informados respecto que la terapia farmacológica contra la COVID-19 puede ser un factor determinante en la aparición de manifestaciones bucales, tales como xerostomía y estomatitis.

Palabras clave: manifestaciones bucales, terapia farmacológica, COVID-19, odontólogo.

INFORMATION THAT DENTISTS HAVE ON ORAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH PHARMACOLOGICAL THERAPY USED FOR COVID-19

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The antiviral treatment used is the cause of oral manifestations such as stomatitis, mouth ulcers and xerostomia. High doses of corticosteroids could favor the appearance of fungal infections such as oral candidiasis. **Objective:** To determine the information that dentists have about oral manifestations associated with pharmacological therapy used for COVID-19. **Methodology:** A descriptive research with a field design was carried out. 70 general dentists from the private sector of the Libertador Municipality, Mérida state, were surveyed. The data collection technique used was the survey, using as an instrument a written questionnaire consisting of eight questions that had answers of simple, multiple selection and short development, the questions were formulated based on the relationship between oral manifestations and pharmacological therapy administered for COVID-19. It was self-administered through Google Forms®. The results were illustrated in tables and frequency graphs using Microsoft Excel® and SPSS®. **Results:** 54% indicated that oral manifestations can derive from pharmacological therapy, justifying that there are medications that can cause hyposalivation, xerostomia, gingivitis, aphthae and alteration of the oral microbiota. In addition, 49% consider dexamethasone as the main drug associated with the appearance of oral manifestations. **Conclusions:** Most of the dentists surveyed are informed that pharmacological therapy against COVID-19 can be a determining factor in the appearance of oral manifestations, such as xerostomia and stomatitis.

Keywords: oral manifestations, drug therapy, COVID-19, dentist.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define pandemia como una epidemia que se ha extendido por varios países, continentes o todo el mundo y generalmente afecta a un gran número de personas ¹. La enfermedad por coronavirus (COVID-19) fue anunciada el 11 de marzo de 2020 por el director de la OMS como una pandemia. Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus causantes de enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves ^{2,3}. En 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) anunció que el nombre del nuevo virus sería «coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)»⁴.

Actualmente, según la OMS, la enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 ⁵. En el mundo, hasta inicios de mayo de 2022 se habían notificado 513.955.910 casos confirmados de la COVID-19, incluyendo 6.249.700 muertes ⁶, dentro de los cuales Venezuela reportaba 522.564 casos confirmados y 5.709 muertes confirmadas ⁷. Según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), hasta inicios de mayo del 2022, los casos confirmados en el estado Mérida fueron 19.850 personas contagiadas ⁸.

Las personas infectadas por el virus presentan cuadros respiratorios leves a moderados ^{9,10}, los síntomas iniciales de la COVID-19 son variables, y en la mayoría de pacientes el inicio de síntomas ha incluido fiebre y el denominado síndrome respiratorio agudo grave SARS. En cuanto a sintomatología extrapulmonar, se ha asociado con manifestaciones bucales y faciales ¹¹. Dentro de las manifestaciones bucales asociadas a medicamentos, en pacientes hospitalizados e intubados, se pueden mencionar lesiones en mucosa oral, úlceras, petequias, ampollas, parotiditis ^{12,13}, trastornos quimiosensibles (como disgeusia y anosmia)^{14,15}, enantemas virales, entre otras ¹⁶. El evento subyacente causante de lesiones en mucosa oral no está claro; sin embargo, pueden influir múltiples factores etiológicos. Las lesiones pueden relacionarse a factores como estrés, el estado inmunosupresor general provocado por una enfermedad y hospitalización prolongada o la farmacología utilizada para el tratamiento de la COVID-19 ^{17, 18}.

Respecto a la farmacoterapia intensa utilizada en tratamiento de la COVID-19, incluso después de la recuperación completa, los pacientes pueden sufrir problemas bucodentales asociados a tejidos

blandos, producción de saliva o sensaciones orales de base neurológica ¹⁹. Los medicamentos utilizados comúnmente están constituidos por antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antivirales (inhibidores de síntesis del ARN polimerasa como remdesivir y favipiravir o aquellos que inhiben la síntesis de proteínas víricas como lopinavir y ritonavir y corticosteroides como dexametasona ²⁰.

El tratamiento antivírico experimental utilizado es responsable de efectos secundarios que afectan el aparato bucal y otras partes del tracto gastrointestinal, causando manifestaciones como estomatitis, úlceras bucales y xerostomía, de igual modo, altas dosis de corticosteroides, podrían precipitar infecciones fúngicas (Candidiasis oral). Como resultado directo de terapias que salvan vidas, incluida la ventilación externa y oxigenación de la sangre, en pacientes hospitalizados gravemente enfermos se ha observado que la salud bucal se deteriora, especialmente aquellos que permanecen en unidades de cuidados intensivos. La falta de cuidado bucal como tratamiento prioritario durante la atención médica avanzada, la intubación, traqueotomía, ventilación externa, así como la respiración bucal, son causantes de hiposalivación que agrava diversas lesiones preexistentes de cavidad bucal y puede resultar en neumonía por aspiración bacteriana, conduciendo a un rápido deterioro de salud bucal y complicaciones posteriores ¹⁹.

La COVID-19 ha tenido un impacto profundo en el trabajo, hogar y vida social de toda la población ²¹. La salud bucal forma parte de la salud general, no puede visualizarse sólo como un problema bucodental, ya que funciones de este componente poseen un valor intrínseco y son complemento del todo. Es por esto que, sin su conservación, recuperación y mejoramiento no es factible alcanzar adecuados niveles de salud general ²².

Existen fundamentos científicos sobre etiología de las manifestaciones bucales ^{11, 16-19, 23}. En cuanto a terapia farmacológica, resultados obtenidos en la literatura demuestran que el uso de fármacos inmunosupresores o corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona o prednisona), han aumentado la frecuencia de candidiasis oral a nivel mundial, debido a la alteración de microbiota bucal que normalmente se encarga de bioregular el crecimiento de la misma ²⁴. En este mismo orden de ideas, se han generado hipótesis donde se vincula el virus y su efecto directo en la membrana de mucosa oral que podría conducir a necrosis de la misma ²⁵.

Del mismo modo, se ha considerado que pacientes tratados con antirretrovirales como ritonavir, pueden presentar efectos secundarios como xerostomía, gingivitis, sialoadenitis, úlceras bucales, estomatitis, pérdida del gusto o edema de lengua²⁶. Por consiguiente, la evidencia científica afirma que comprender la etiopatogenia de manifestaciones bucales es de vital importancia para el odontólogo a fin de implementar un control adecuado en consultorios dentales y hospitales.

Khader et al. realizaron un estudio en Jordania sobre la conciencia, percepción y actitud de odontólogos con respecto a la COVID-19 y el control de infecciones, los resultados mostraron que estos conocían los síntomas de la COVID-19, mecanismo de transmisión, controles y medidas de infección dentro de clínicas dentales, no obstante, tenían una comprensión limitada de medidas de precaución adicionales que protegen al personal dental y a pacientes²⁷. Por otro lado, en Venezuela, se llevó a cabo un estudio sobre manifestaciones bucofaciales de la COVID-19 desde la perspectiva de los estudiantes de odontología de la Universidad de los Andes (ULA), en este estudio se encontró que los estudiantes están actualizados en relación a los avances científicos, contando con información sólida y apropiada sobre el tema, que, a su vez, coincide con la reportada en la literatura científica²⁸.

A pesar que en la literatura se reportan diversos estudios sobre el conocimiento y preparación de los odontólogos ante la pandemia por la COVID-19 y la perspectiva de estudiantes de odontología sobre manifestaciones bucofaciales^{27,28}, es importante también que los odontólogos tengan conocimiento sobre manifestaciones bucales y sus diferentes factores causantes, tal como su relación con la terapia farmacológica utilizada para la COVID-19. El conocer sus características clínicas, sitios de afectación más frecuentes, los principales fármacos causantes de ellas y la importancia de realizar una historia clínica adecuada, permitirá identificarlas con más facilidad y de este modo, proporcionar y brindar al paciente un diagnóstico y tratamiento oportuno. Es importante resaltar que hasta la fecha no se ha encontrado un estudio específicamente en Mérida-Venezuela que aborde la información que poseen los odontólogos del sector privado sobre manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica utilizada para la COVID-19. Por esta razón, resultó pertinente el desarrollo de esta investigación que servirá de base a la comunidad odontológica para actualizar sus conocimientos sobre el tema. Siendo así, de amplia orientación y

utilidad para los profesionales durante la consulta odontológica, ya que al realizar el examen clínico intraoral pudieran presentarse lesiones en mucosa oral previas a la realización de cualquier tratamiento cumpliendo el odontólogo un papel fundamental en la evaluación, diagnóstico y tratamiento de tales lesiones.

De manera que, el presente estudio tiene como objetivo determinar la información que poseen los odontólogos sobre manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica empleada para la COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva con diseño de campo ²⁹. Para la conformación de la muestra se aplicó la técnica de muestreo no probabilístico, de tipo intencional, tomando como criterio de inclusión: ejercer en el Municipio Libertador del estado Mérida-Venezuela y ser odontólogos generales del sector privado, quedando así constituida por cien (100) odontólogos, donde se obtuvo respuesta en el periodo comprendido entre el 26 diciembre del 2021 al 05 de enero del 2022. La técnica de recolección de datos empleada fue la encuesta, utilizando como instrumento un cuestionario escrito y autoadministrado ²⁹ creado en formato digital a través de la herramienta Google Forms® de Google, previamente validado por cuatro (4) expertos en las áreas de patología bucal, farmacología y metodología de la investigación.

El cuestionario fue distribuido por correo electrónico, WhatsApp e Instagram, de forma anónima, los datos suministrados por los participantes fueron utilizados únicamente para fines de la investigación. El cuestionario fue aplicado con un total de ocho (8) preguntas, las cuales tenían respuestas de selección simple, múltiple y desarrollo corto, estructurado de la siguiente manera: introducción, consentimiento informado, datos sociodemográficos, relación de las manifestaciones bucales con la terapia farmacológica administrada para la COVID-19, fuentes utilizadas para documentarse del tema, antecedentes de la COVID-19 y medicación utilizada, tejidos bucales más afectados, manifestaciones bucales más frecuentes, fármacos causantes de manifestaciones bucales y factores que pueden ser agravantes de las mismas.

Al inicio del cuestionario, los participantes aceptaron participar en el estudio dando su consentimiento informado para poder acceder al instrumento. En el consentimiento informado, se les expuso el contexto del estudio, su objetivo, naturaleza y alcance. Además, se les informó que los datos que los pudieran identificar no serán divulgados.

Para el procesamiento de los resultados, se realizó un análisis estadístico descriptivo a partir de los datos obtenidos. Consecutivamente, todos los datos fueron ilustrados en tablas y gráficos de frecuencia mediante herramientas informáticas Microsoft Excel® (versión 15.0) y el paquete estadístico IBM “SPSS statistics” (versión 22.0).

RESULTADOS

De las cien (100) personas incluidas en el estudio, setenta (70) odontólogos generales que laboran en distintos consultorios privados en el Municipio Libertador del estado Mérida respondieron el cuestionario. Las edades de los encuestados estaban comprendidas entre 25 a 63 años, con una prevalencia del género femenino (**Ver tabla 1**). Asimismo, en cuanto a los años de egreso de pregrado, se reportó que más de la mitad de los encuestados culminaron sus estudios entre 2011 y 2020, seguido de un tercio de los encuestados en 2000-2010 y un pequeño porcentaje entre 1981-1997.

Tabla 1. Edad de los odontólogos en relación al género. N=70.

Rangos de edad	Femenino	Masculino	Total
25-30 años	36%	3%	39%
31-35 años	21%	7%	28%
36-40 años	3%	6%	9%
41-45 años	13%	3%	16%
46-50 años	6%	0%	6%

51-55 años	0%	0%	0%
------------	----	----	----

56-60 años	1%	0%	1%
------------	----	----	----

61-63 años	1%	0%	1%
------------	----	----	----

Total general	81%	19%	100%
----------------------	------------	------------	-------------

Al realizar el análisis de los resultados, 54% de los encuestados indicaron que las manifestaciones bucales pueden derivar de la terapia farmacológica administrada para la COVID-19, justificando que existen medicamentos que pueden provocar hiposalivación, xerostomía, infecciones fúngicas (candidiasis bucal) o virales (herpéticas), gingivitis, aftas, alteraciones del gusto y alteración de la microbiota bucal. Además consideran que algunos fármacos contribuyen al deterioro del sistema inmune, lo cual ocasiona una mayor susceptibilidad de la mucosa oral (**Ver gráfico 1**).

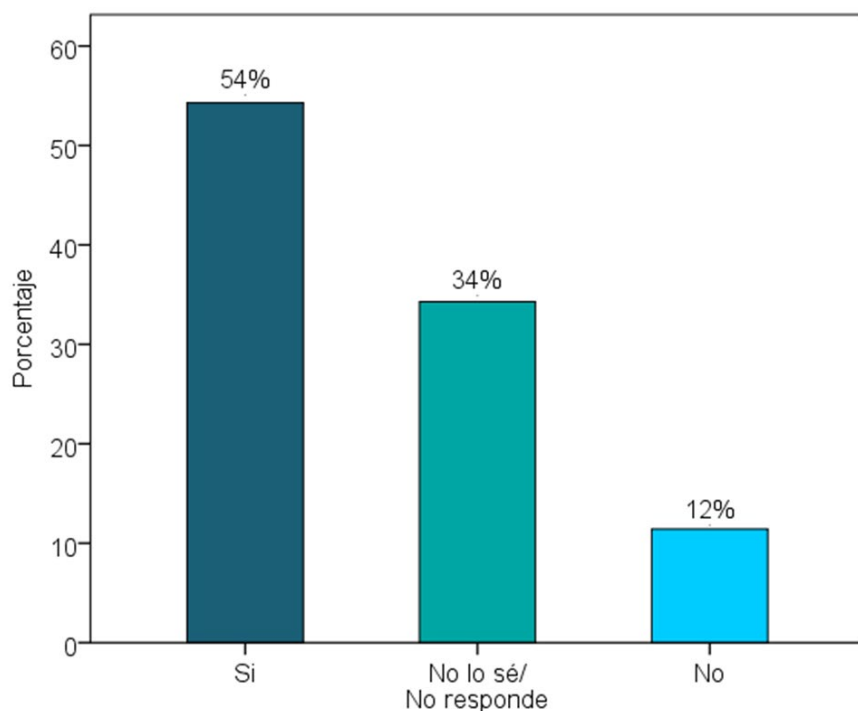


Gráfico 1. Información de los odontólogos en relación a las manifestaciones bucales que pueden derivar de la terapia farmacológica administrada para la COVID-19. N=70.

Se encontró que los odontólogos egresados en un rango menor a diez años, reconocieron en mayor cantidad la relación de las manifestaciones bucales con la terapia farmacológica administrada para la COVID-19. No obstante, aquellos egresados hace más de diez años reconocieron en menor cantidad dicha relación (**Ver tabla 2**).

Tabla 2. Años de egreso de los odontólogos en relación a la información que poseen sobre las manifestaciones bucales que puedan derivar de la terapia farmacológica administrada para la COVID-19. N=70.

Años	Si	No	No lo sé/ No responde
1-10 años	33%	9%	24%
11-20 años	14%	2%	9%
21-30 años	6%	0%	1%
31-40 años	1%	1%	0%
Total general	54%	12%	34%

Con respecto a las principales fuentes de información a partir de las cuales se documentaron del tema, la mayoría de los encuestados indicó utilizar principalmente las redes sociales, seguidamente de artículos de investigación y personal de salud (tales como médicos, odontólogos y bioanalistas) (**Ver gráfico 2**).

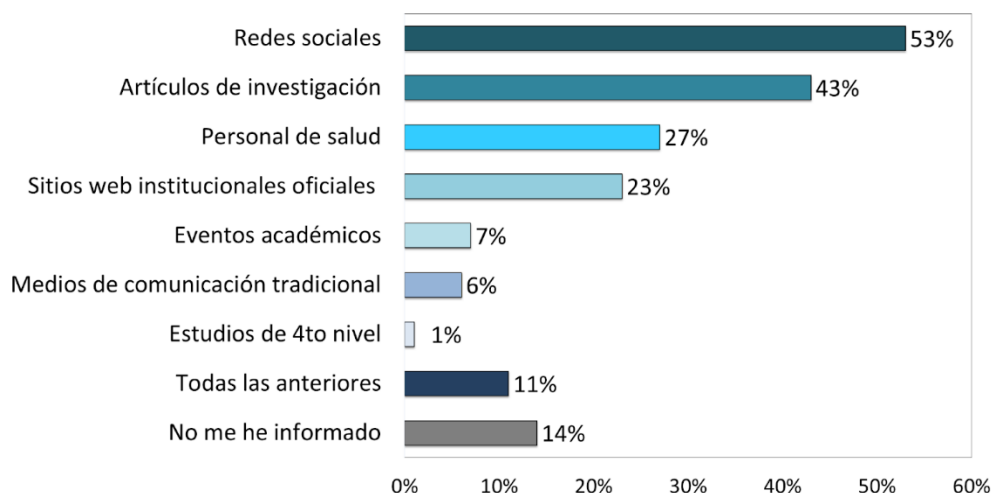


Gráfico 2. Fuentes de información utilizadas por los odontólogos para estar al tanto de las manifestaciones bucales derivadas de fármacos administrados para la COVID-19. N=70.

Se encontró como tendencia que aquellos odontólogos egresados en un rango menor a diez años, utilizan predominantemente como fuente de información las redes sociales en comparación a los odontólogos egresados en un periodo entre once a veinte años que consultan mayormente artículos de investigación (**Ver tabla 3**).

Tabla 3. Años de egreso de los odontólogos en relación a las fuentes de información más utilizadas para documentarse del tema.

Años de egreso	Redes sociales		Artículos de investigación		Personal de salud		Sitios oficiales web	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1-10 años	46%	20%	27%	39%	19%	47%	16%	49%
11-20 años	4%	20%	13%	11%	6%	0%	4%	20%
21-30 años	3%	4%	3%	4%	2%	4%	3%	4%
31-40 años	0%	3%	0%	3%	0%	3%	0%	3%
Total general	53%	47%	43%	57%	27%	54%	23%	76%

Cerca de la totalidad de los encuestados consideran necesario incluir dentro del interrogatorio/anamnesis del paciente en la consulta odontológica antecedentes de la COVID-19 y la medicación utilizada. No obstante, un pequeño porcentaje señaló la opción “tal vez”, lo cual podría interpretarse como duda o posibilidad de que se considere necesario incluirlo, pero no están totalmente seguro de ello (**Ver gráfico 3**).

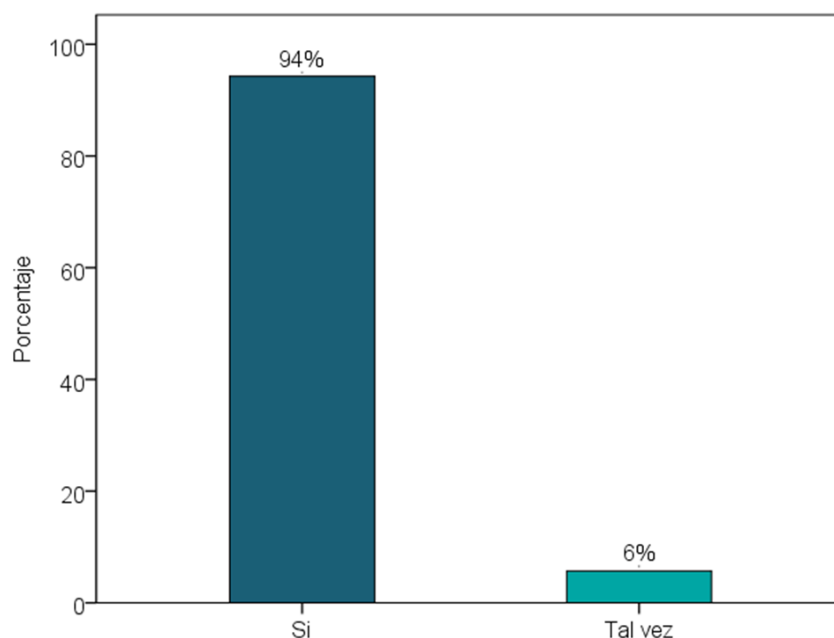


Gráfico 3. Percepción de los odontólogos de incluir en la anamnesis antecedentes de la COVID-19 y la medicación administrada en los pacientes. N=70.

En cuanto a los tejidos más afectados por la terapia farmacológica en pacientes diagnosticados con la COVID-19, la mayoría de los encuestados indicaron correctamente que los tejidos afectados principalmente son la lengua, seguido por los carrillos y paladar óseo o blando (**Ver gráfico 4**).

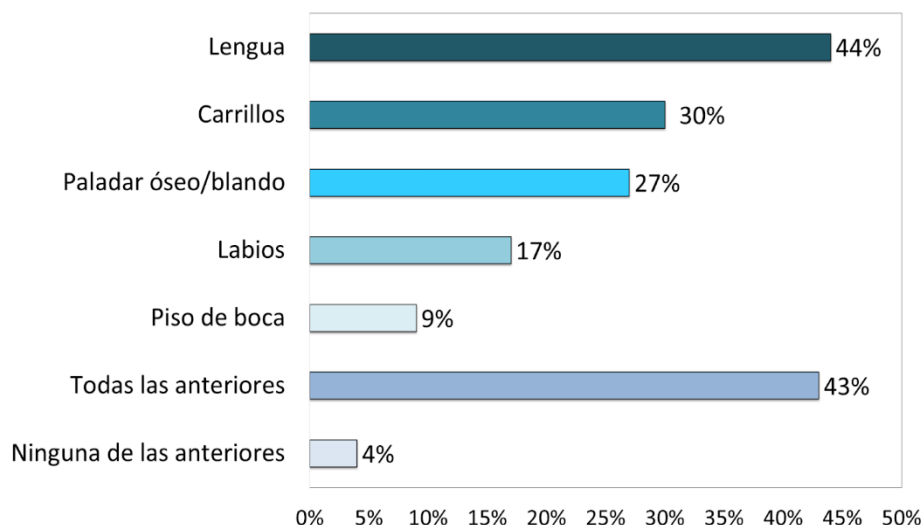


Gráfico 4. Tejidos bucales afectados por la terapia farmacológica administrada en pacientes diagnosticados con la COVID-19. N=70.

Por otro lado, entre las manifestaciones bucales producidas por el tratamiento de fármacos antivirales para la COVID-19, los encuestados indicaron la xerostomía y la estomatitis como principales manifestaciones bucales (**Ver gráfico 5**).

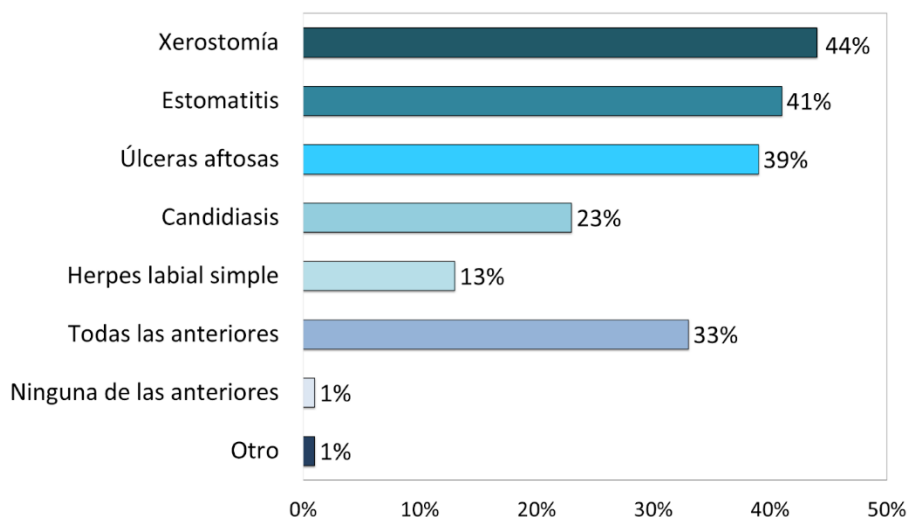


Gráfico 5. Manifestaciones bucales producidas por el tratamiento de fármacos antivirales en pacientes diagnosticados con la COVID-19. N=70.

Entre los fármacos que pueden asociarse con la aparición de manifestaciones bucales en pacientes diagnosticados con la COVID-19, los encuestados consideran como principales fármacos la dexametasona y el remdesivir (**Ver gráfico 6**).

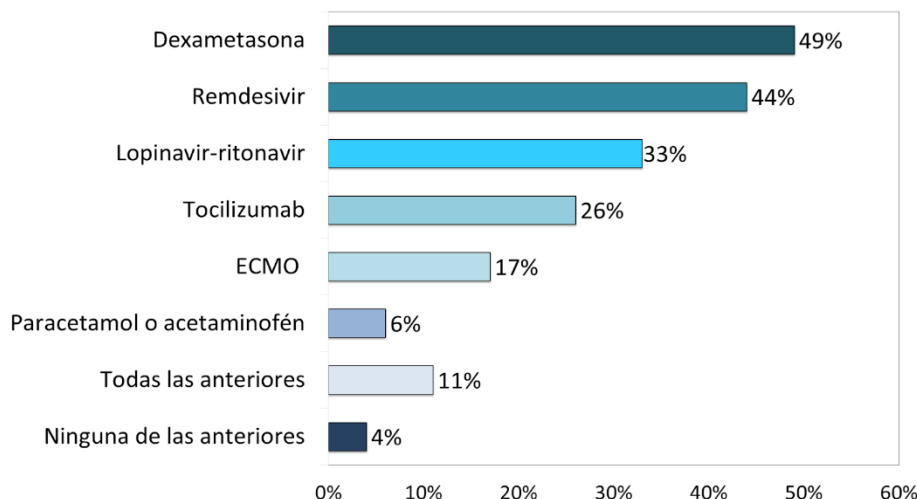


Gráfico 6. Fármacos asociados a manifestaciones bucales en pacientes diagnosticados con la COVID-19. N=70.

Referente a la falta de higiene bucal como un factor agravante en la aparición de las manifestaciones bucales de origen farmacológico en pacientes con la COVID-19, la mayoría de los encuestados afirmaron que sí es considerado un factor agravante, justificando que esta condición aumenta la proliferación de bacterias y proporciona un hábitat ideal para patógenos oportunistas, además el pH del medio bucal sería más ácido, generando un desequilibrio. Adicionalmente consideraron que una mayor carga bacteriana haría que la mucosa bucal sea más susceptible a contraer cualquier tipo de infección o lesión y contribuye también en agravar condiciones sistémicas del paciente (**Ver gráfico 7**).

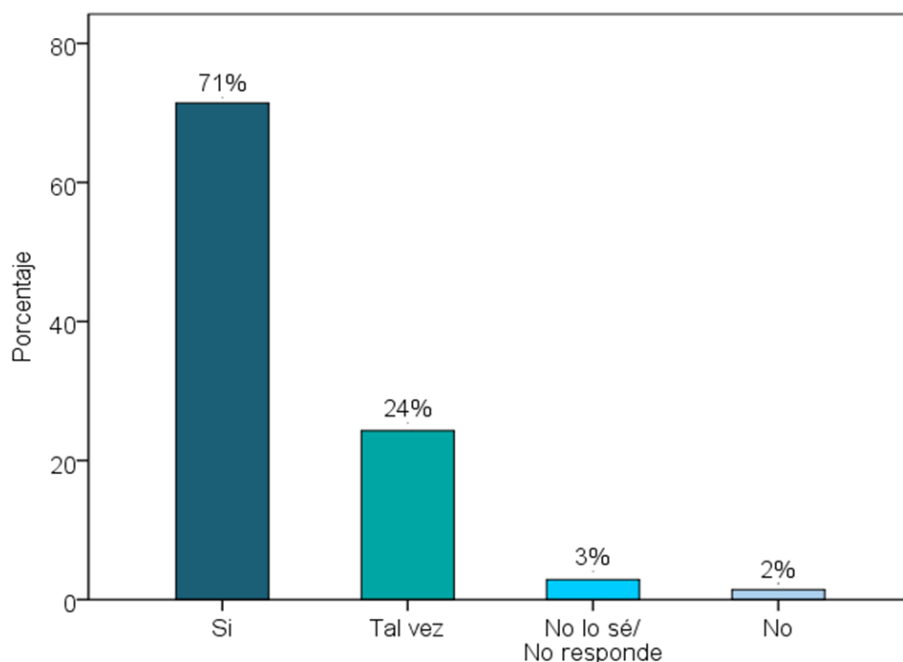


Gráfico 7. Percepción de los odontólogos respecto a la falta de higiene bucal como factor agravante en la aparición de manifestaciones bucales en pacientes diagnosticados con la COVID-19. N=70.

Finalmente, cerca de la totalidad de los encuestados afirmaron que el sistema inmunológico del paciente inmunosuprimido es un factor que puede incidir en la etiología de las manifestaciones bucales asociadas al tratamiento farmacológico en pacientes con la COVID-19 (**Ver gráfico 8**).

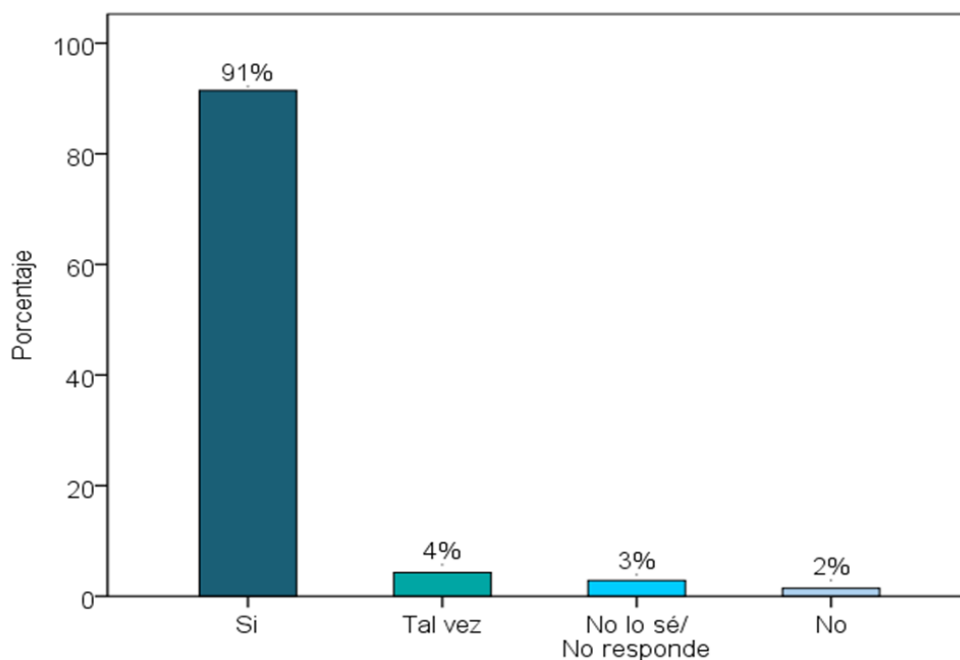


Gráfico 8. Percepción del odontólogo respecto al sistema inmunológico del paciente inmunosuprimido como factor incidente en la etiología de manifestaciones bucales asociadas al tratamiento farmacológico para la COVID-19. N=70.

DISCUSIÓN

En la actualidad, existe un amplio número de evidencia científica donde se ha reportado manifestaciones bucales asociadas a reacciones secundarias por el uso de ciertos fármacos^{11, 18, 23,30-33}, estos exponen que un estado de inmunosupresión del paciente y disbiosis de la microbiota bucal predisponen la aparición de manifestaciones bucales, además, pacientes con un período de hospitalización prolongada, son más propensas a ellas^{11,32,33}. Asimismo, se menciona que aquellos fármacos que disminuyen la secreción salival, dejan el medio bucal expuesto y susceptible a infecciones³³.

Lo anterior descrito coincide con los resultados obtenidos en la presente investigación, donde se evidenció que más del total de la muestra de estudio reconoce que existen manifestaciones bucales derivadas de la administración de ciertos fármacos utilizados para la COVID-19, a su vez, estos justificaron que todo fármaco tiene interacción dentro del organismo que repercute de alguna

manera dentro de cavidad bucal, donde interviene también el tiempo prolongado de administración. De igual modo, hicieron énfasis en que varios fármacos alteran la respuesta inmune del paciente e influyen sobre la microbiota bucal, alterando la producción del flujo salival, trayendo como consecuencia que el medio bucal no cuente con su capacidad protectora.

Por otra parte, la mayoría de los odontólogos participantes consideran necesario incluir dentro de la anamnesis del paciente los antecedentes de la COVID-19, tal como indagar si el paciente ha padecido la enfermedad y de ser así en qué periodo de tiempo la contrajo y la medicación que se le fue administrada. De acuerdo con la literatura consultada, debido a la situación epidemiológica actual, el odontólogo tiene la responsabilidad y obligación de realizar una correcta, completa y detallada anamnesis a los pacientes con el fin de explorar los antecedentes médicos siendo ampliamente beneficiosa para poder obtener un diagnóstico exacto, rápido y prevenir oportunamente mayores riesgos para la salud bucal ³⁴⁻³⁷.

Por su parte, en relación a tejidos afectados por la terapia farmacológica utilizada en pacientes con la COVID-19, varios autores han descrito lengua, labios, paladar y encía como sitios de afectación más comunes^{11,32,38-41}. Resultados similares con obtenidos en esta investigación, donde gran parte de odontólogos consideran principalmente la lengua como zona anatómica más afectada, seguida de mucosa yugal, paladar óseo/blando y labios. No obstante, Quispe et al. reportan también manifestaciones a nivel facial, entre ellas, casos de inflamación a causa de parotiditis, herpes orofacial y úlceras faciales (por sesiones de intubación en posición de pronación)³⁸ y autores como Wu et al. describen como zona principalmente afectada labios, seguida por mucosa labial, lengua y paladar ⁴². La respuesta inflamatoria que produce la COVID-19 puede ocasionar también daños a glándulas salivales, causando hiposalivación⁴³, y daños en orofaringe y amígdalas⁴⁴.

En lo que se refiere a las manifestaciones bucales que pueden derivar del tratamiento de fármacos antivirales para la COVID-19, gran porcentaje considera la xerostomía como la más frecuente (44%), seguido de estomatitis, úlceras aftosas, candidiasis y herpes labial simple. Una parte de los participantes concuerda con la literatura, donde se menciona que los medicamentos antivirales son

causantes de estomatitis, úlceras bucales y xerostomía ^{11,42,45}. La estomatitis es una de las manifestaciones que se ha reportado como más frecuente, teniendo como localización más común mucosa interna del labio inferior y en el interior de la cavidad oral (labios, mejillas, paladar blando) ^{46,47}.

Cabe resaltar, que existen más de 400 medicamentos que pueden causar disfunción de las glándulas salivales, los más comunes son los agentes sedantes, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antihipertensivos y los antidepresivos, y en el caso de los medicamentos recetados para tratar la COVID-19, el 80% causarían hiposalivación, principalmente aquellos que tienen un efecto anticolinérgico, los cuales disminuyen la cantidad de acetilcolina liberada por los nervios parasimpáticos, inhabilitando la función celular de las glándulas, causando desmineralización de los dientes, infecciones orales por *Candida albicans* y mucositis oral ⁴⁰. Estos hallazgos son de amplia importancia en el ejercicio odontólogo ya que la pérdida de protección y lubricación de la saliva puede conducir fácilmente a un traumatismo de la mucosa e infecciones microbianas locales, es por esto que el odontólogo debe conocer los efectos de los fármacos dentro de cavidad bucal para ser capaz de controlar a tiempo distintas manifestaciones e infecciones bucales.

En cuanto a la candidiasis, a pesar de tener varias etiologías, a menudo se reporta en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia, deficiencias nutricionales, trastornos endocrinos, xerostomía y en cuanto a fármacos, en aquellos pacientes que toman corticosteroides o antibióticos en amplio espectro (indicados en pacientes con coinfección por neumonía bacteriana), esto debido a la alteración de la flora microbiana oral que normalmente inhibe el crecimiento de la cándida, siendo una de las manifestaciones más reportadas y frecuentes ^{11, 24,42}. Asimismo, referente al herpes labial simple, en aquellos pacientes portadores del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), puede ocurrir una reactivación de la infección (secundaria), puede tener lugar probablemente por el estado de inmunosupresión del paciente, fiebre y otras causas asociadas a síntomas producidos por la COVID-19 o también es común en pacientes no inmunocomprometidos con ventilación mecánica prolongada en la UCI ^{40, 42}.

Entre los fármacos utilizados en la COVID-19 que pueden asociarse a la aparición de manifestaciones bucales, los encuestados indicaron la dexametasona como el más frecuente. Coincidiendo este juicio con otros autores como Nadal y Cols de origen español, que han demostrado que el uso prolongado de la dexametasona tiene como resultado un mayor riesgo de infecciones (incluidas infecciones bacterianas y fúngicas)⁴⁸ ya que afecta el sistema inmune de los pacientes. Entre las manifestaciones que puede producir la dexametasona se encuentra la mucositis oral caracterizada por eritema difuso⁴³.

Por otro lado, las manifestaciones bucales que pueden ser producto del uso del remdesivir, podría suscitar hipersensibilidad en los individuos en los cuales es administrado, produciendo edemas⁴⁸. Un porcentaje de los encuestados considera que el lopinavir-ritonavir, tiene incidencia en las manifestaciones bucales asociadas a la terapia farmacológica de la COVID-19; según estudios consultados difieren a los resultados obtenidos, ya que a dicho fármaco se le adjudican principalmente efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, etc.)^{43,49}, también pueden aparecer: alteraciones de la glucosa, ansiedad, cefalea, aumento de la tensión arterial o hepatitis; sin embargo, se han reportado manifestaciones bucales por la unión de antibióticos, corticosteroides y antivirales, tales como ampollas en la mucosa del labio inferior y gingivitis descamativa⁴³.

Menos de la mitad de los encuestados considera que el Tocilizumab de igual forma puede estar relacionado con las manifestaciones en cavidad bucal; pese que parece ser importante el efecto de este fármaco sobretudo su uso concomitante con corticoides, en un estudio se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias, y se han notificado dos casos fatales de insuficiencia hepática aguda secundaria a la infección por el virus del herpes simple 1 en pacientes con COVID-19, después de la terapia con tocilizumab y corticoides, otra reacción adversa de este medicamento es trombocitopenia⁵⁰ y hemorragia en boca con epistaxis⁵¹. En otro estudio, se ha destacado el riesgo ocasionado por el uso no controlado de terapias inmunosupresoras en la enfermedad COVID-19, ya que la falta de la inmunidad contra los virus para controlar la replicación del SARS-CoV-2 podría ser la base de las respuestas hiper-inflamatorias que caracterizan los casos graves

de la COVID-19 y pueden exponer al paciente a infecciones secundarias virales, bacterianas y fúngicas ⁵².

En relación a factores que pueden ser agravantes en la aparición de manifestaciones bucales, un alto porcentaje de los odontólogos afirman que la falta de higiene bucal constituye uno de esos factores. Estos, argumentan algunas hipótesis en las que enfatizan que la mala higiene bucal es agravante no sólo en la enfermedad por la COVID-19 sino también en cualquier otra patología; esta condición favorece la acumulación de biopelícula bacteriana que genera un estado pro-inflamatorio a nivel de la mucosa bucal y que contribuye en agravar condiciones sistémicas del paciente, que, a su vez, provee un hábitat ideal para patógenos oportunistas como *Candida albicans*. Resultados similares son evidenciados en otras investigaciones donde se expone que la mala higiene bucal además de contribuir con la presencia de microorganismos oportunistas, aumenta el riesgo de intercambios interbacterianos entre los pulmones y la boca, incrementando la posibilidad de complicaciones por neumonía, neumonía aguda, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, shock séptico y muerte ^{18,33, 40, 41,44 , 53 -55}.

De igual modo, casi la totalidad de la población estudiada respondió correctamente identificando la inmunosupresión causada por algunos medicamentos utilizados para tratar la COVID-19 un factor agravante en la etiología de las manifestaciones bucales asociadas al tratamiento farmacológico de la COVID-19. En la literatura consultada, la inmunosupresión y el estrés de la hospitalización prolongada por la COVID-19 fueron identificados como otros agentes que pueden desencadenar la reactivación del HSV-1, causando una infección por herpes recurrente; a su vez, el estado de inmunosupresión de los pacientes podrían ser causantes de candidiasis oral. En otras hipótesis de este estudio, señalan que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de desencadenar una activación no regulada del sistema inmunitario, lo que provocaría una liberación excesiva de citoquinas, que induciría a que las células de defensa migren a la zona afectada y sin un mecanismo de retroalimentación para controlar este proceso, la acción del sistema inmunológico ocasionaría daño a los tejidos del medio bucal ⁴⁰.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que los odontólogos encuestados manejan información completa respecto al tema de investigación, reconocimiento la xerostomía, estomatitis y úlceras aftosas, como principales manifestaciones bucales asociadas a terapia farmacológica empleada para la COVID-19 y los tejidos más afectados tal como lengua, mucosa yugal y paladar óseo/blando. Asimismo, conocen factores que podrían ser agravantes de las mismas, como la falta de higiene bucal y la inmunosupresión del sistema inmunológico

Con base a lo anterior se recomienda realizar estudios que abarquen exhaustivamente el tema para fomentar el conocimiento y actualización científica de los odontólogos, además de congresos y eventos académicos por parte de entes sanitarios competentes y colegio de odontólogos (tanto regionales y nacionales) dictados por patólogos bucales o estomatólogos expertos en el tema para que el gremio conozca los distintos hallazgos sobre el mismo.

REFERENCIAS

1. OPS. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). [Consultado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>.
2. OMS. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). [Consultado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>.
3. Rodríguez V. SARS-CoV-2, un virus complejo. Acta Odontol. Venez. [Internet] 2020; [Consultado 5 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/especial/art-3/>.
4. OMS. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. [Internet] 2020. [Consultado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
5. OMS. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Internet]. [Consultado 8 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
6. OMS. Panel de control de Coronavirus (COVID-19) de la OMS. [Internet]. [Consultado 03 de abril de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>

7. OMS. Venezuela (Bolivarian Republic of). [Internet]. [Consultado 03 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/countries/ven/>
8. MPSS. Covid-19: Estadísticas Venezuela [Internet]. Publicado el 03 de abril de 2022. [Consultado 03 de abril de 2022]. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>
9. Ortiz L, Morales L, Palazuelos D, Lam J, Castillo L. Papel de los tejidos orales durante la infección por SARS-CoV-2. Rev. ADM [Internet] 2021. [Consultado 14 de octubre de 2021]; 78(3):167-175. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100075>
10. OMS. *Coronavirus*. [Internet]. [Consultado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
11. Cuadro K, Parra E, Rueda A, Peña C. Manifestaciones en la cavidad bucal y en la cara asociadas a la COVID-19. Universitas Médica. [Internet] 2021. [Consultado 5 de octubre de 2021]; 62(3):1-17. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/33206/25769>
12. Ciccarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARSCoV2 infection. J Med Virol.[Internet] 2020. [Consultado 23 de noviembre de 2021]; 93:129-132. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26221>
13. Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. Evid Based Dent.[Internet] 2020 [Consultado 23 de noviembre de 2021]; 21(2):49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317274/>
14. Vinayachandran D, Balasubramanian S. Is gustatory impairment the first report of an oral manifestation in COVID-19?. Oral Dis [Internet] 2020. [Consultado 23 de noviembre de 2021]; 27(3):748-749. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267516/>
15. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of COVID-19: sex-related symptoms -a potential pathway to early diagnosis. Otolaryngol Head Neck Surg. [Internet] 2020 [Consultado 23 de noviembre de 2021]; 163(4):722-728. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539587/>
16. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. Oral Dis. [Internet] 2020. [Consultado 23 de noviembre de 2021]; 27(3):768-769. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301037/>
17. Erbaş GS, Botsalı 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. Int J Dermatol.[Internet] 2021 [Consultado 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34549816/>

18. Santos T, Aciet L. Manifestaciones bucales en pacientes con COVID-19 atendidos en un centro de aislamiento en Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet] 2021. [Consultado 25 de octubre de 2021]; 46 (3). Disponible en: http://revzoiolomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2808/pdf_796
19. Dziedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. Oral Diseases. [Internet] 2021. [Consultado 25 de octubre de 2021]; 27(3):703–706. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13359>
20. Dar-Odeh N, Elsayed S, Babkair H, Abu-Hammad S, Althagafi N, Bahabri R et al. What the dental practitioner needs to know about pharmaco-therapeutic modalities of COVID-19 treatment: A review. J. Dent. Sci. [Internet] 2021. [Consultado 05 de diciembre de 2021]; 16(3):806-816. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1991790220302440>
21. Daly J, Black EAM. The impact of COVID-19 on population oral health. Community Dent Health. [Internet] 2020. [Consultado 5 de octubre de 2021]; 37 (4):236-238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269826/>
22. Medina C, Maupomé G, Avila L, Pérez R, Pelcastre B, Pontigo A. Políticas de salud bucal en México: Disminuir las principales enfermedades. Una descripción. Rev Biomed [Internet] 2006. [Consultado 8 de octubre de 2021]; 17(4):269-286. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2006/bio064e.pdf>.
23. Villarroel M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. Hallazgos bucales en pacientes COVID-19. Actas Dermosifiliogr. [Internet] 2021. [Consultado 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S000173102100329X>
24. Rajendra A, Muddana K, Rani S. Fungal Infections of Oral Cavity: Diagnosis, Management, and Association with COVID-19. Clin Med. [Internet] 2021. [Consultado 05 de diciembre de 2021]; 3:1373-1384. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-021-00873-9>
25. Brandão T, Gueiros L, Melo T, Prado A, Nesrallah A, Prado G et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. [Internet] 2021. [Consultado 05 de diciembre de 2021]; 131(2):e45–e51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434495/>
26. PubChem. Ritonavir [Internet]. [Consultado 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir#section=Chemical-Co-Occurrences-in-Literature>
27. Khader Y, Al Nsour M, Barakat O, Saadeh R, Bashier H, Alfaqih M et al. Dentists' Awareness, Perception, and Attitude Regarding COVID-19 and Infection Control: Cross-Sectional Study

Among Jordanian Dentists. JMIR Public Health Surveill. [Internet] 2020. [Consultado 05 de diciembre de 2021]; 6(2):e18798. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147327/>

28. Cavazos E, Flores D, Rumayor A, Torres P, Rodríguez O, Aldape B. Conocimiento y preparación de los odontólogos mexicanos ante la pandemia por COVID-19. Rev. ADM. [Internet] 2020. [Consultado 05 de diciembre de 2021]; 77(3):129-136. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94006&id2=>

29. Arias F. El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica. Editorial Episteme. Caracas, Venezuela (2012).

30. Uzêda V, Brandão I, Martins J, Pedreira N, Souza V, Silva B. Oral lesions associated with COVID-19: A systematic review. Stomatologija. [Internet] 2021 [consultado 08 de enero de 2022]; 23(1):3-8. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34528901/>

31. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. Dermatol Ther. [Internet] 2021 [consultado 08 de enero de 2022]; 34(1):e14578. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236823/>

32. La Rosa G, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. Front Med. [Internet] 2021 [consultado 08 de enero de 2022] 7:(571214). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7840611/>

33. Muñoz Y, Rosello O, Prado D. Manifestaciones Bucales por infección de Covid-19. [Internet] 2021 [consultado 08 de enero de 2022]. Disponible en : <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/649/422>

34. Bermúdez C, Gaitán C, Aguilera L. Manejo del paciente en atención odontológica y bioseguridad del personal durante el brote de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Revista ADM [Internet] 2020 [consultado 08 de enero de 2022]; 77(2): 88-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2020/od202f.pdf>

35. Vargas J, Verdugo F, Véliz C, López E, Ahumada A, Ortuño D. Recomendaciones odontológicas en la pandemia COVID-19: revisión narrativa. Medwave [Internet] 2020 [consultado 08 de enero de 2022]; 20(5):e7916. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionTemas/7916.act>

36. Orellana J, Morales V, Guerrero R. Coronavirus (SARS-CoV-2) y el entorno odontológico. *Revista ADM*. [Internet] 2020. [Consultado 08 de enero de 2022]; 77(2):84-87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2020/od202e.pdf>
37. Christiani J. Covid-19: una mirada hacia la seguridad del paciente en odontología. *Rev Asoc Odontol Argent*. [Internet] 2020. [Consultado 08 de enero de 2022]; 108:88-94. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1121648/covid-19-una-mirada-hacia-la-seguridad-del-paciente-en-odontologia.pdf>
38. Quispe Y, La Serna L, Floreano M, Mattos M. Manifestaciones orales en pacientes con COVID-19. *KIRU*. [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]; 18(3):194-202. Disponible en: <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/2178/Manifestaciones%20orales%20en%20pacientes%20con%20COVID-19>
39. Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito M et al. Covid-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification.. *J Clin Med*. [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]; 10(4):757. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918830/>
40. Paiva V, Raymundo A, Pires A, Cogo L, Castex D. An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings?. *Int. J. Dermatol*. [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15881>
41. Atukorallaya D, Ratnayake R. Oral Mucosa, Saliva, and COVID-19 Infection in Oral Health Care. *Front Med*. [Internet] 2021[consultado el 8 de enero de 2022]; 8(656926). Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8100190/>
42. Wu Y, Wu Y, Lang M, Lee Y, Jin Y, Chiang C. Review of oral ulcerative lesions in COVID-19 patients: A comprehensive study of 51 cases. *J Dent Sci*. [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]; 16(4):1066-1073. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8279930/>
43. Tomo S, Miyahara G, Simonato L. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition?. *Oral Diseases*. [Internet] 2020. [Consultado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13570>
44. Ranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-

19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* [Internet] 2021[consultado el 8 de enero de 2022]; 34(1):14578. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744903/>

45. Omezli M, Torul D. Evaluation of the xerostomia, taste and smell impairments after Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]; 26(5):568-575. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8412452/>

46. Pino I M, Gómez D, Álvarez O L. Manifestaciones bucales en paciente con COVID-19. Informe de caso. *Acta méd centro* [Internet]. 2021 [Consultado el 3 de Mayo de 2022]; 15(3): 450-456. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000300450&lng=es

47. Pérez A M, Mora O E, Gómez E F, Vargas L V. Estomatitis vesiculoampollosa y covid-19. Reporte de caso. *Medicina* [Internet]. 2022 [Consultado el 3 de Mayo de 2022] 44(1): 151-156. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1671>

48. Mariona N, Cols M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC.* [Internet] 2021 [consultado el 10 de enero de 2022]. 28(1): 40–56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>

49. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* [Internet] 2020 [Consultado 08 de enero de 2022];382(19):1787-1799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121492/>

50. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-

51. Ministerio de Sanidad. [Internet] 2020. [Consultado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-5-2020.pdf?x56800>.

52. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Ministerio de Sanidad. [Internet] 2020. [Consultado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20201112.pdf?x57302>

53. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory

therapies. Clin Infect Dis. [Internet] 2020. [Consultado el 10 de enero de 2022]; 73(1):252-255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499514/pdf/ciaa1246.pdf>.

54. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. Cell Prolife. [Internet] 2020 [consultado el 8 de enero de 2022]; 53(12):12923. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7645955/>

55. Brandini D, Takamiya A, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi A. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association?. Rev Med Virol. [Internet] 2021 [consultado el 8 de enero de 2022]; 31(6):2226. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014590/>

56. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?. Br Dent J. [Internet] 2020 [consultado el 8 de enero de 2022]; 228(12):971-975. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319209/>