

Potencial Afectación de las Glándulas Salivales en la Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Potential Affection of the Salivary Glands in Infection By SARS-CoV-2 (COVID-19)

Andrés Melián Rivas¹ & Camila Boin Bakit²

MELIÁN, R. A. & BOIN, B. C. Potencial afectación de las glándulas salivales en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Int. J. Odontostomat.*, 15(2):320-324, 2021.

RESUMEN: La nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es la última patología de preocupación internacional. Originada en Wuhan, China, se extendió rápidamente a nivel mundial, razón por la cual fue declarada una emergencia de salud pública. Producida por SARS-CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus junto con SARS-CoV y MERS-CoV. Se ha demostrado que SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) como receptor para el ingreso en una célula huésped. Diversos estudios han demostrado la expresión de este receptor en diversos órganos y tejidos, dentro de los cuales se han reportado la cavidad oral y las glándulas salivales, los cuales han recibido vital importancia en el último tiempo dada su importancia como potencial reservorio de este virus. El objetivo de esta revisión es conocer el rol de las glándulas salivales como potencial reservorio de SARS-CoV-2 y sus manifestaciones asociadas.

PALABRAS CLAVE: Glándula salival, COVID -19, SARS-CoV-2, ACE2.

INTRODUCCIÓN

COVID-19 se ha extendido rápidamente en todo el mundo desde que se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Causada por el virus del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), la enfermedad ha sido declarada pandemia. Esta nueva enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado una crisis sanitaria mundial sin precedentes más de 19 millones de personas han sido infectadas y aproximadamente 728,013 han perdido la vida en todo el mundo (Halboub *et al.*, 2020). Esta enfermedad fue declarada emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), que es la sexta vez que la OMS declara una ESPII desde que entró en vigor el Reglamento Sanitario Internacional en 2005 (Peng *et al.*, 2020).

Los coronavirus son viriones de ARN envueltos, que pertenecen a la familia de los Coronaviridae y causan una enfermedad respiratoria leve en los seres

humanos; sin embargo, el SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) explorados en 2002-2003 y en 2012, respectivamente, causaron enfermedades respiratorias graves fatales, donde SARS-CoV-2 comparte aproximadamente el 80 % de identidad de aminoácidos con el SARS-CoV. (Wang *et al.*, 2020) y con una tasa de mortalidad que oscila entre el 3 % y el 12 % (Brandão *et al.*, 2021).

COVID-19 a menudo se presenta primero con síntomas, que incluyen tos, rinorrea, dolor de garganta, disnea, anosmia y disgeusia, sin embargo, casi el 14 % presenta signos y síntomas de una enfermedad grave, que requiere hospitalización con soporte de oxígeno y el 5 % necesita ser ingresado en unidades de cuidados intensivos (Herrera *et al.*, 2020). Por otra parte, se ha reconocido un número creciente de infecciones asintomáticas y presentaciones atípicas, que

¹ Pasante del servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

² Cirujana Dentista, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

incluyen molestias gastrointestinales, neurológicas y dermatológicas. Varios informes publicados han señalado a la cavidad oral como la principal vía de infección (Pedrosa *et al.*, 2020). Además, estudios más recientes han informado manifestaciones clínicas orofaciales en pacientes COVID-19 positivos, en las que se reportan lesiones vesículo ulcerativas, inflamatorias, hiposalivación y sialoadenitis aguda (Halboub *et al.*). Esta última ha sido reportada en pocos casos y su conocimiento es fundamental por parte de médicos de urgencia y odontólogos, de manera de poder clasificar a los pacientes de forma segura para prevenir la transmisión de la enfermedad y manejar de manera correcta las posibles complicaciones asociadas.

GLANDULAS SALIVALES COMO POTENCIAL RESERVORIO

El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor importante para la entrada en las células diana y la replicación (Pedrosa *et al.*). La infectividad del SARS-CoV-2 depende de la capacidad de este virus para ingresar a las células, y existe una clara evidencia de que la proteína transmembrana de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) es el receptor principal y la puerta de entrada de este virus a la célula (Herrera *et al.*). El SARS-CoV-2 depende de la proteína Spike (S) de la superficie viral para unirse a ACE2 en la superficie de las células de los tejidos y se ha reportado que la afinidad de SARS-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor que la del virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), donde probable que la estructura trimétrica de la proteína S de SARS-CoV-2 tenga un papel importante en esta afinidad a la proteína ACE2 en la superficie celular. Es por esto que el nivel de expresión de ACE2 puede ser de gran valor para predecir la invasión de tejidos para SARS-CoV-2 (Han *et al.*, 2020).

Se ha encontrado la presencia de ACE2 en diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano, dentro de los cuales se encuentran pulmones, intestinos, corazón y riñones; sin embargo, la evidencia reciente también ha demostrado su presencia en células de diferentes mucosas y tejidos relacionados con la cavidad oral, específicamente, se ha reportado que el receptor ACE2 se ha identificado en células endoteliales, epiteliales, células T y B, en fibroblastos de la cavidad oral, así como en tejido tiroideo y glandular (Xu *et al.*, 2020a; Lechien *et al.*, 2021). Han *et al.* realizaron un estudio con relación al transcriptoma de RNAseq de

las bases de datos GTEX y HPA de la fuente de datos públicos de la Universidad de California Santa Cruz (UCSC) con un total de 7.356 casos, donde se analizó la expresión de ACE2 en diferentes órganos y se encontró una alta expresión en testículo, riñón, corazón, tiroides, tejido adiposo y glándulas salivales sin predilección por sexo. De la misma forma Chen *et al.* (2020) estudiaron el RNAseq de las bases de datos GTEX, FANTOM5, HPA y Consensus enfocando su estudio a glándulas salivales, en este, los resultados mostraron que ACE2 se expresa en gran medida en el sistema gastrointestinal, los testículos, los riñones y los músculos cardiacos, con una expresión a nivel de glándulas salivales relativamente baja, sin embargo, en este mismo estudio se realizó una recolección de saliva de pacientes infectados con SARS-CoV-2 directamente del conducto excretor de glándulas salivales sublinguales y encontraron presencia ácido nucleico perteneciente a SARS-CoV-2, reforzando la idea de reservorio glandular del SARS-CoV-2; en este mismo estudio se incluyeron trece casos que dieron positivo en ácido nucleico por hisopado orofaríngeo entre 31 pacientes con COVID-19, y cuatro de fueron positivos en saliva. Tres casos de estos cuatro eran pacientes en estado crítico los cuales requirieron asistencia ventilatoria, lo que sugiere que el ácido nucleico SARS-CoV-2 positivo en la saliva originada en las glándulas salivales es un indicador de la gravedad de la infección por COVID-19, debido a cargas virales elevadas o glándulas salivales destruidas en la etapa tardía de la enfermedad. (Pedrosa *et al.*; Chen *et al.*).

En un análisis realizado por Xu *et al.* (2020b), se encontró que la expresión del receptor ACE2 fue mayor en glándulas salivales menores que a nivel pulmonar, lo que sugiere al tejido glandular como un área de reservorio para el SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos, además se ha reportado que en los primeros 10 días después de la transmisión, cuando el paciente generalmente permanece asintomático y altamente contagioso, el virus se acumula en la mucosa nasal, oral y faríngea, y solo más tarde se acumulará más en los pulmones (Xu *et al.*, 2020b). En años anteriores, Liu *et al.* (2011) estudiaron la distribución de las células ACE2 en el tracto respiratorio de los macacos Rhesus chinos, imitando la situación humana mediante técnicas inmunohistoquímicas y encontraron que ACE2 se expresó en las células morfológicamente compatibles con epitelio que recubren los conductos de las glándulas salivales menores. Este mismo grupo también estableció mediante la inoculación intranasal de pseudovirus funcionales que las células epiteliales de los conductos

de las glándulas salivales menores que presentaban el receptor ACE2 son células hospedadoras dianas tempranas del virus SARS-CoV 48 horas después de la infección. Usami *et al.* (2020) en un análisis inmunohistoquímico realizado a tejido glandular humano, observó la expresión de ACE2 en la membrana celular de los componentes ductales de glándulas salivales menores, incluidos los conductos excretores interlobulillares y los conductos interlobulillares, dentro de este mismo estudio, se observó expresión de ACE2 en nivel de los conductos principales de la glándula submandibular.

Por otra parte, se ha demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped mediada por la proteína spike (S) requiere dos pasos: primero, la subunidad S1 permite la unión viral a la superficie extracelular uniéndose a ACE2. Posteriormente, la proteína S debe ser escindida en los sitios S1 / 2 y S2 por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) para permitir la fusión viral con membranas celulares (Hoffmann *et al.*, 2020). Por lo tanto, ACE2 y TMPRSS2 deben expresarse simultáneamente para permitir la infección por SARS-CoV-2 (Pascolo *et al.*, 2020). La expresión de TMPRSS2 fue identificada inicialmente en las células de la mucosa nasal siendo posteriormente también identificadas en el tejido de glándulas salivales (Lechien *et al.*, 2021). Song *et al.* (2020) en su estudio evidenció que TMPRSS2 se expresa más en la glándula salival submandibular que en la glándula parótida y que se expresó en gran medida en las células ductales y acinares de las glándulas parótidas mientras que, en las glándulas submandibulares, se expresó en gran medida en las células ductales y mioepiteliales. Estas observaciones indicaron que TMPRSS2 se expresa en la superficie de las células de las glándulas salivales, por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede potencialmente ingresar a las glándulas salivales.

SIALOADENITIS AGUDA NO SUPURATIVA ASOCIADA A SARS-CoV-2

Esencialmente, el SARS-CoV-2 usa receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para acceder a las células, principalmente las del sistema respiratorio inferior, sin embargo, en su ruta hacia ese destino, el SARS-CoV-2 puede infectar las células de la mucosa nasal, oral y como se mencionó anteriormente células glandulares, sin embargo, el mecanismo por el cual coloniza el tejido controversial. La transmisión viral a las glándulas salivales ocurre más comúnmente a través de la diseminación hematógena,

aunque la migración ductal retrógrada puede ocurrir con disminución del flujo salival en el paciente deshidratado (Chern *et al.*, 2020).

Se ha reportado síntomas relacionados con alteración glandular asociados a pacientes con COVID-19, similares a una parotiditis. La literatura ha reportado síntomas comunes en los distintos reportes, los cuales involucran dolor en región auricular, que se ha presentado de forma principalmente unilateral seguido por tumefacción facial y/o cervical dolorosa progresiva retromandibular o preauricular, asociado a la inflamación de las glándulas parótidas y submandibulares sin eritema, induración ni fluctuación acompañados en algunos casos de trismus (Lechien *et al.*, 2020; Halboub *et al.*; Chern *et al.*; Fisher *et al.* 2021). Todos los casos reportados informaron que los pacientes afectados padecieron de síntomas generales, los que incluyen anorexia, artralgia, mialgia, dolor de cabeza, fatiga, obstrucción nasal, rinorrea, goteo nasal, dolor de garganta, y pérdida del olfato y el gusto, donde el diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante pruebas de PCR con transcripción inversa en muestras de hisopos nasofaríngeos y se descartó la presencia de otros virus como citomegalovirus o paramixovirus (Lechien *et al.*, 2020; Halboub *et al.*; Wang *et al.*). Lechien *et al.* (2020) reportaron que los síntomas parecidos a la parotiditis se produjeron al inicio de la enfermedad en 2 pacientes y durante el curso clínico de la enfermedad en el paciente restante, lo que supone que es una manifestación que puede presentarse al inicio o durante el transcurso de la enfermedad. A nivel intraoral se ha reportado ausencia de supuración purulenta al masaje glandular por parte del conducto parotídeo en todos los casos reportados, al igual que ausencia de dolor dental o parálisis facial. En todos los casos las manifestaciones se resolvieron a los pocos días del diagnóstico en todos estos casos con tratamiento sintomático (Lechien *et al.*, 2020; Wang *et al.*; Halboub *et al.*; Capaccio *et al.* 2020; Fisher *et al.*).

A nivel imagenológico, los estudios complementarios en base a resonancia nuclear magnética arrojaron en todos los casos linfadenitis intraparotídea donde se observó aumento de volumen glandular con múltiples nodos linfáticos intraglandulares unilaterales o bilaterales sin alguna connotación patológica a nivel glandular, lo que apoyaría la hipótesis propuesta por Lechien *et al.* (2020) de que los síntomas parecidos a la parotiditis podrían atribuirse al agrandamiento de los nodos linfáticos intraparotídeos, que es diferente de una parotiditis primaria (Lechien *et al.*, 2020; Wang *et al.*; Capaccio *et al.*).

También se ha reportado boca seca en pacientes COVID-19, la que se manifiesta en una proporción relativamente alta de pacientes, sin embargo, estos reportes se han dado en pacientes mayores de 50 años con múltiples comorbilidades de base, por lo cual no se puede suponer que las alteraciones cuantitativas y cualitativas salivales sean producto de la infección misma por SARS-CoV-2 (Pedrosa *et al.*). Sin embargo, se especula de la existencia de una potencial destrucción inflamatoria de las glándulas salivales con la consecuente hiposecreción de saliva asociada a la reparación fibrosa del daño de las células acinares (Wang *et al.*). Por otra parte, no hay que olvidar del rol que está adquiriendo la saliva donde la tasa positiva de COVID-19 en la saliva de los pacientes puede alcanzar el 91,7 %, y las muestras de saliva también pueden cultivar el virus vivo (Xu *et al.*, 2020c; To *et al.*, 2020). Esto sugiere que el COVID-19 transmitido por una infección asintomática puede originarse a partir de saliva infectada y refuerza el concepto de que las glándulas salivales son potenciales reservorios generadores de saliva infectada.

CONCLUSION

A pesar de que se necesitan más estudios e investigaciones que permitan dilucidar y comprender por completo el papel real de las glándulas salivales en el contexto de pandemia por SARS-CoV-2, la literatura actual sugiere que la expresión concomitante del receptor ACE2 y de TMPRSS2 a nivel glandular facilitarían una infección eficiente de estos órganos por SARS-CoV-2, siendo un potencial reservorio de SARS-CoV-2 y un potencial agente causante de alteraciones glandulares inflamatorias no supurativas.

MELIÁN, R. A. & BOIN, B. C. Potential affection of the salivary glands in infection by SARS-CoV-2 (COVID-19). *Int. J. Odontostomat.*, 15(2):320-324, 2021.

ABSTRACT: The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the latest pathology of international concern. Originating in Wuhan, China, it spread rapidly globally, which is why it was declared a public health emergency. Produced by SARS-CoV-2 it belongs to the genus of betacoronaviruses together with SARS-CoV and MERS-CoV. SARS-CoV-2 has been shown to use angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor for entry into a host cell. Various studies have demonstrated the expression of this receptor in various organs and tissues, within which the oral cavity and salivary glands have been reported, which have received vital importance in recent times due to their importance as a

potential reservoir for this virus. The objective of this review is to understand the role of the salivary glands as a potential reservoir for SARS-CoV-2 and its associated manifestations.

KEY WORDS: Salival gland, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brandão, T. B.; Gueiros, L. A.; Melo, T. S.; Prado-Ribeiro, A. C.; Nesrallah, A. C. F. A.; Prado, G. V. B.; Santos-Silva, A. R. & Migliorati, C. A. 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.*, 131(2):e45-e51, 2021.
- Capaccio, P.; Pignataro, L.; Corbellino, M.; Popescu-Dutruit, S. & Torretta, S. Acute parotitis: a possible precocious clinical manifestation of SARS-CoV-2 infection? *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 163(1):182-3, 2020.
- Chen, L.; Zhao, J.; Peng, J.; Li, X.; Deng, X.; Geng, Z.; Shen, Z.; Guo, F.; Zhang, Q.; Jin, Y.; *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif.*, 53(12):e12923, 2020.
- Chern, A.; Famuyide, A. O.; Moonis, G. & Lalwani, A. K. Sialadenitis: a possible early manifestation of COVID-19. *Laryngoscope*, 130(11):2595-7, 2020.
- Fisher, J.; Monette, D. L.; Patel, K. R.; Kelley, B. P. & Kennedy, M. COVID-19 associated parotitis. *Am. J. Emerg. Med.*, 39:254.e1-254.e3, 2021.
- Halboub, E.; Al-Maweri, S. A.; Alanazi, R. H.; Qaid, N. M. & Abdulrab, S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz. Oral Res.*, 34:e124, 2020.
- Han, T.; Kang, J.; Li, G.; Ge, J. & Gu, J. Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann. Transl. Med.*, 8(17):1077, 2020.
- Herrera, D.; Serrano, J.; Roldán, S. & Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin. Oral Investig.*, 24(8):2925-30, 2020.
- Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T. S.; Herrler, G.; Wu, N. H.; Nitsche, A.; *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2):271-280.e8, 2020.
- Lechien, J. R.; Chetrit, A.; Chekkoury-Idrissi, Y.; Distinguin, L.; Ciciu, M.; Saussez, S.; Berradja, N.; Edjlali, M.; Hans, S. & Carlier, R. Parotitis-like symptoms associated with COVID-19, France, March-April 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 26(9):2270-1, 2020.
- Lechien, J. R.; Radulesco, T.; Calvo-Henriquez, C.; Chiesa-Estomba, C. M.; Hans, S.; Barillari, M. R.; Cammaroto, G.; Descamps, G.; Hsieh, J.; Vaira, L.; *et al.* ACE2 & TMPRSS2 expressions in head & neck tissues: a systematic review. *Head Neck Pathol.*, 15(1):225-35, 2021.
- Liu, L.; Wei, Q.; Alvarez, X.; Wang, H.; Du, Y.; Zhu, H.; Jiang, H.; Zhou, J.; Lam, P.; Zhang, L.; *et al.* Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J. Virol.*, 85(8):4025-30, 2011.
- Pascolo, L.; Zupin, L.; Melato, M.; Tricarico, P. M. & Crovella, S. TMPRSS2 and ACE2 coexpression in SARS-CoV-2 salivary glands infection. *J. Dent. Res.*, 99(10):1120-1, 2020.
- Pedrosa, M. S.; Sipert, C. R. & Nogueira, F. N. Salivary glands, saliva and oral findings in COVID-19 infection. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clin. Integr.*, 20(Suppl. 1):e0104, 2020.

- Peng, X.; Xu, X.; Li, Y.; Cheng, L.; Zhou, X. & Ren, B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral Sci.*, 12:9, 2020.
- Song, J.; Li, Y.; Huang, X.; Chen, Z.; Li, Y.; Liu, C.; Chen, Z. & Duan, X. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.*, 92(11):2556-66, 2020.
- To, K. K.; Tsang, O. T.; Yip, C. C.; Chan, K. H.; Wu, T. C.; Chan, J. M.; Leung, W. S.; Chik, T. S.; Choi, C. Y.; Kandamby, D. H.; *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.*, 71(15):841-3, 2020.
- Usami, Y.; Hirose, K.; Okumura, M.; Toyosawa, S. & Sakai, T. Brief communication: Immunohistochemical detection of ACE2 in human salivary gland. *Oral Sci. Int.*, 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/osi2.1085>
- Wang, C.; Wu, H.; Ding, X.; Ji, H.; Jiao, P.; Song, H.; Li, S. & Du, H. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med. Hypotheses*, 140:109789, 2020.
- Xu, H.; Zhong, L.; Deng, J.; Peng, J.; Dan, H.; Zeng, X.; Li, T. & Chen, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.*, 12(1):8, 2020a.
- Xu, J.; Li, Y.; Gan, F.; Du, Y. & Yao, Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J. Dent. Res.*, 99(8):989, 2020b.
- Xu, R.; Cui, B.; Duan, X.; Zhang, P.; Zhou, X. & Yuan, Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int. J. Oral Sci.*, 12(1):11, 2020c.

Dirección para correspondencia:

Andrés Melián Rivas
Hospital San Juan de Dios
AV. Portales 3239
Santiago
CHILE

E-mail: andresmelianrivas@yahoo.es