



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Efecto del COVID19 sobre la fisiología gustativa-olfativa

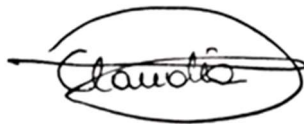
Alumno: Claudia Cobo López

Junio, 2021



Trabajo Fin de Grado

Efecto del COVID19 sobre la fisiología gustativa-olfativa



Alumno: Claudia Cobo López

Jaén, junio, 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. SARS-CoV-2	5
1.2 El sentido del olfato y el gusto	7
1.2.1 <i>El olfato</i>	8
1.2.2 <i>El gusto</i>	9
1.3. Alteraciones en el gusto y el olfato	12
1.3.1 <i>Generalidades y clasificación</i>	12
1.3.2 <i>Causas de la disfunción olfativa-gustativa</i>	13
1.3.3 <i>Diagnóstico de la disfunción olfativa-gustativa</i>	15
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
2.1 HIPÓTESIS	15
2.2 OBJETIVOS	16
2.2.1 <i>Objetivo general</i>	16
2.2.2 <i>Objetivos específicos</i>	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	16
4. RESULTADOS	16
4.1 Mecanismos de unión e invasión del COVID-19	17
4.2 Origen de la ageusia y anosmia causada por COVID-19	22
4.3. Tratamiento frente a la anosmia/ageusia causada por COVID-19	23
4.3.1 <i>Tratamiento convencional farmacológico</i>	23
4.3.2 <i>Terapias alternativas</i>	23
4.5. Estudios de casos asociados a la disfunción olfativa-gustativa	24
4.6. Prevalencia a nivel mundial de la disfunción olfativa-gustativa en pacientes con COVID-19	30
5. DISCUSIÓN	31

6. CONCLUSIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Actualmente nos encontramos inmersos en una pandemia global causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, cuya infección en el ser humano provoca el COVID19. Cada vez existen más evidencias científicas que apuntan la pérdida de olfato/ gusto a un síntoma más causado por el COVID19, por ello es necesario conocer las distintas características virales, mecanismos de invasión como la prevalencia, pronóstico y tratamiento de la anosmia. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos. Diversos estudios coinciden que el mecanismo por el que se origina esta disfunción no está del todo claro, pero se habla de una afinidad entre distintos tipos celulares que expresan en sus membranas receptores ACE2 y TMPRSS2 con las proteínas S virales, siendo el principal mecanismo de entrada del virus. De esta forma se dice que la cavidad nasal es un importante reservorio para el virus. Además, se plantean una prevalencia mayor en pacientes jóvenes y mujeres. Finalmente, se concluye una posible relación entre la anosmia y el COVID19, aunque se deberá investigar más a fondo, en estudios futuros.

Palabras Clave: Disfunción olfativa/gustativa, anosmia, COVID-19, ACE2.

ABSTRACT

We are currently immersed in a global pandemic caused by a new coronavirus SARS-CoV-2, whose infection in humans beings causes COVID19. There is increasing scientific evidence that points to the loss of smell /taste as one of the symptoms caused by COVID19. Therefore, it is essential to know the different viral characteristics, invasion mechanisms such as the prevalence, prognosis, and treatment of anosmia. In this paper, a bibliographic review has been carried out using different databases. Several studies agree that the mechanism by which this dysfunction originates is not entirely clear, but there is talk of an affinity between different cell types that express ACE2 and TMPRSS2 receptors on their membranes with viral S proteins, being the main mechanism of entry of the virus. In this way, the nasal cavity is said to be an important reservoir for the virus. In addition, there is a higher prevalence in young patients and women. Finally, a possible relationship between anosmia and COVID19 has been identified, although it should be further investigated in future studies.

Key Words: Olfactory / gustatory dysfunction, anosmia, COVID-19, ACE2.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. SARS-CoV-2

1. Características generales.

Es un virus perteneciente al reino *orthornavirae*, filo *Psiviricota*, clase *psiviricetes*, orden *Nidovirales* y la familia *Coronaviridae*, que infectan a humanos y otros animales causando infecciones respiratorias que van desde un resfriado común hasta un síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). Entre sus características según Cañete et al. (2020) destacamos:

- Virus con presencia de una envoltura por glicoproteínas S, cuyas proyecciones en la superficie le da un aspecto característico de corona como podemos observar en la Figura 1.1
- Forma más o menos redondeada con un tamaño aproximado de 80-160 nm
- Relevancia del átomo de zinc en su estructura, y consumidor de este para su replicación.
- Presenta neurotropismo, provocando alteraciones cerebrales más o menos graves
- El genoma del virus es ARN monocatenario (+) con una longitud aproximada de 30 Kb, este genoma codifica para cuatro proteínas estructurales, S (glicoproteína de la espícula) M (proteína de envoltura en la cápside), E (proteína pequeña de envoltura), N (nucleoproteína unida al genoma formando la nucleocápside siendo reguladora de la síntesis del ARN).
- Proteína S es la vía de entrada del virus, ya que se une al receptor de membrana de la célula hospedadora.

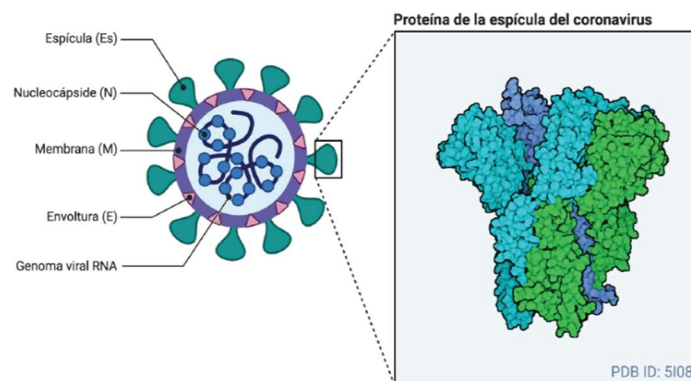


Figura 1.1. Estructura del Coronavirus (izquierda) y observación de una proteína de una espícula (derecha). Adaptación de Ezpeleta et al. (2020).

En humanos la replicación de SARS-CoV-2 tiene lugar en las células epiteliales del tracto respiratorio superior, esta entrada requiere de la unión de la proteína S estructural del virus con receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) situados en las membranas de las células huésped. La proteína S presenta dos subunidades, de forma que la subunidad 1 se une al receptor consiguiendo la entrada del virus por un mecanismo de endocitosis, mientras que la subunidad 2 gracias a la acción de la enzima TMPRSS2 (proteasa de serina 2) y un pH ácido permite la fusión de la membrana viral y la membrana de la célula huésped, facilitando la entrada del virus al citoplasma de esta. Consecuentemente comienza la traducción del ARN viral generando proteínas mediante el ARN polimerasa dependiente de ARN, además se producen ARNm para la síntesis de proteínas estructurales. La fusión de los distintos componentes genera una progenie viral madura liberada a través del retículo endoplasmático en vesículas, siendo transportadas hasta las membranas celulares donde finalmente son liberadas para infectar a otras células adyacentes. Ruiz-Bravo et al. (2020).

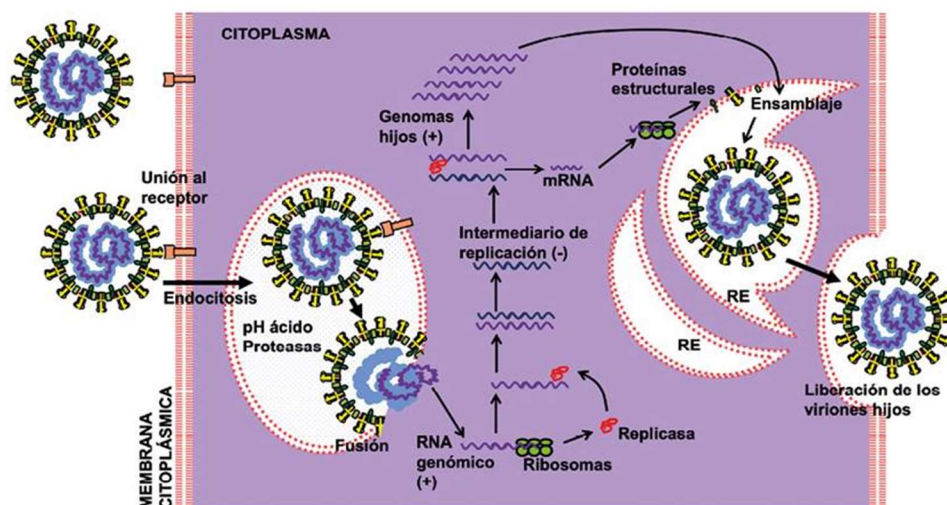


Figura 1.2: Replicación del genoma viral de SARS-CoV-2. Adaptación de Ruiz-Bravo et al. (2020).

Sintomatología.

La sintomatología de infección presenta muchas similitudes con la gripe y resfriado común, con un periodo de incubación estimado entre 4-5 días, pudiendo alargarse hasta 14 días tras contagiarse.

Entre los síntomas más frecuentes y menos graves de COVID-19 encontramos: fiebre, tos seca, debilidad, fatiga, cansancio, falta de apetito, dolor muscular, pérdida del olfato

y el gusto, disnea, y entre los menos frecuentes: náuseas, diarrea, mareos, dolor de garganta, y congestión nasal. Estos síntomas suelen remitir tras unos 10-14 días aproximadamente. En los casos más graves puede aparecer neumonías generando un síndrome respiratorio agudo que puede desembocar en una sepsis, y fallo multiorgánico provocando la muerte del infectado.

Los factores de riesgo relacionados con síntomas más graves son entre otros: la presencia de otras patologías previas como las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, diabetes, hipertensión, cáncer, obesidad, VIH, enfermedades renales o hepáticas. (Cañete et al. (2020)

Mecanismos de transmisión, potencial infeccioso.

Debido a sus características genéticas y moleculares el SARS-CoV-2 le confiere una gran capacidad infectiva, mediante un contacto interpersonal cercano con una distancia aproximada de 1 metro, por la transmisión de secreciones mucosas o salivales a través del estornudo, tos o mientras hablamos. También se habla de otros mecanismos de transmisión como aerosoles o el contacto de objetos contaminados con las manos que pueden llegar a nuestra boca, ojos, oídos o nariz como vías principales de entrada del virus, siendo esta última la vía más frecuente como entrada a los pulmones.

El mayor potencial infeccioso del virus ocurre antes de la aparición de los primeros síntomas, pues la carga viral es más alta pudiendo llegar a contagiar a un mayor número de personas.

Otro hecho que lo hace muy infeccioso es la presencia de personas asintomáticas siendo un caso frecuente en personas jóvenes de forma que se convierte en un transmisor invisible de contagio.

En los casos menos graves y en asintomáticos puede contagiar hasta un periodo de 10 días mientras que en los casos más graves puede seguir contagiando pasado los 30 días. (Cañete et al. (2020)

1.2 El sentido del olfato y el gusto

Ambos sentidos se encuentran muy asociados entre sí, la sensación gustativa está limitada a los 7 sabores fundamentales, el resto de sabores corresponden a la

detección conjunta del sabor por parte de las papilas gustativas como la determinación de olores a través de las vías sensitivas de la nariz. Los estímulos químicos son transmitidos al SNC (sistema nervioso central), en el cerebro, se interpreta la información recibida y se lleva a cabo la identificación e interpretación de un sabor y olor específico. Fried-Marvin (2020).

Estos dos sentidos se caracterizan por presentar conexiones muy estrechas con el sistema límbico evocando recuerdos ante una sensación olfativa/gustativa. Además, presenta otras funciones como la regulación en la ingesta de alimentos y el apetito, alertar ante una situación de peligro e incluso es importante en la reproducción.

1.2.1 El olfato

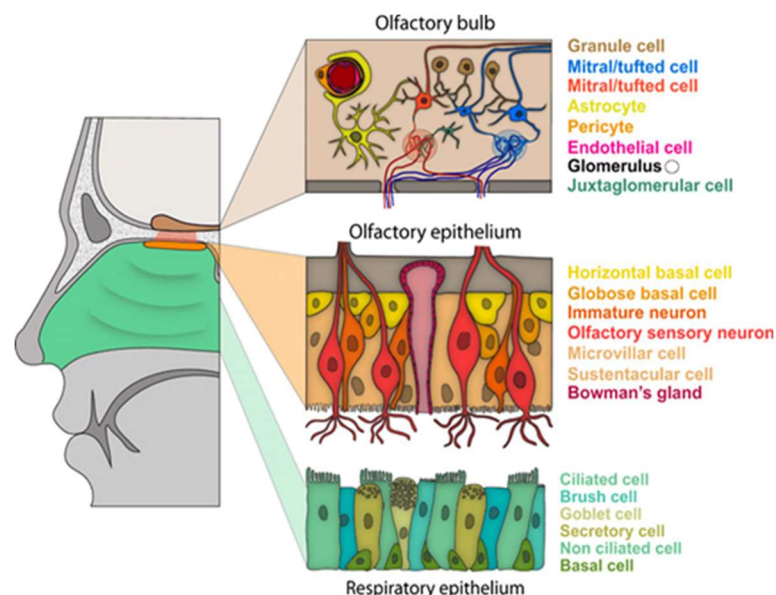


Figura 1.3: Anatomía del bulbo olfatorio, epitelio olfatorio y epitelio respiratorio. Adaptación de Brann et al. (2020)

Anatomía general del olfato:

El sistema del olfato se divide en dos vías principales: una central constituida por el bulbo olfatorio y una periférica formada por la mucosa olfatoria y la lámina cribosa.

A nivel periférico encontramos la mucosa olfatoria en el techo de la cavidad nasal con quimiorreceptores. Esta mucosa olfatoria está constituida principalmente por neuronas bipolares (su función es receptora y traductora), células de sostén, glándulas de Bowman (generadoras de la mucosa capaz de disolver las sustancias odoríferas, células basales indiferenciadas y una capa de moco (en ella encontramos a los quimiorreceptores en concreto en los cilios de las neuronas bipolares, en esta capa

es necesario la disolución de las sustancias odoríferas previa a la unión con el receptor). Por encima de esta aparece la lámina cribosa del etmoides a partir de la cual salen axones formando el primer par craneal (nervio olfatorio) estableciendo conexiones con la vía central.

En la vía central encontramos el bulbo olfatorio conectado a la vía periférica mediante el nervio olfatorio, el cual establece conexiones axodendríticas con las células mitrales del bulbo olfatorio contenidas en glomérulos, la presencia de una sustancia odorífera genera un impulso nervioso que viaja a través del tracto olfatorio formado por los axones de las células mitrales hacia la corteza primaria olfatoria (en el lóbulo temporal) y corteza orbitofrontal (en el lóbulo frontal) donde la sensación olorosa se vuelve consciente. Esta transmisión de información no queda aquí, sino que se dirige al sistema límbico donde esa información activa la sensación emocional que provoca la sustancia odorífera, y al hipotálamo donde se lleva a cabo la regulación de la ingesta alimentaria, apetito y se encuentra la memoria a largo plazo.

Mecanismo de acción generador del impulso nervioso y detección sensorial del olor

Cuando la sustancia odorífera es captada por los quimiorreceptores de la mucosa, es necesario que se produzca un potencial de acción para que la información se haga consciente en la corteza olfatoria primaria. Como consecuencia se activa la formación de segundos mensajeros como el AMPc el que genera un aumento de permeabilidad de sodio haciendo con las neuronas sufra una despolarización y con ello la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico estableciendo conexión con las dendritas de las células mitrales del bulbo olfatorio, a través de las cuales se genera otro impulso nervioso que es conducido hacia las vías centrales.

(Costanzo et al. (2011) y Welge-Lüssen et al. (2014).

1.2.2 El gusto

Anatomía general del gusto:

El botón gustativo es el órgano sensorial capaz de detectar sabores, se encuentra en varias localizaciones, como la faringe, laringe, lengua, paladar y zona superior del esófago. Anatómicamente cada botón gustativo está formado por células epiteliales unidas mediante conexiones densas a las células ciliadas (I, II, III), de las que sólo estas últimas contienen quimiorreceptores. A su vez estos botones se encuentran recogidos en las llamadas papilas gustativas, situadas a nivel de la lengua, que puede

ser de diferentes tipos de acuerdo con la forma que presentan: papilas caliciformes (forma de cáliz), fungiformes, foliadas (forma de hoja), involucradas en la sensación táctil de la lengua.

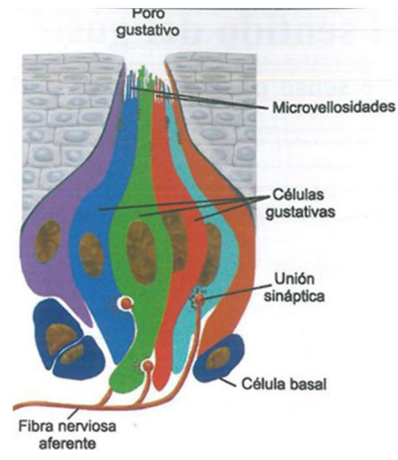


Figura 1.4: Esquema general del botón gustativo. Adaptación de Székely y Csillag (2005)

Receptores gustativos:

Son localizados en las células ciliadas tipo III, concretamente en los cilios. Tras la disolución de la sustancia sávida se produce su unión con su receptor específico generando un impulso nervioso a través de una serie de mecanismos aún no muy claros, hasta el cerebro donde la información es recogida.

Vía gustativa:

La información captada por parte de los receptores de las papilas gustativas es seguidamente recogida por el nervio facial (par craneal VII) en los dos tercios anteriores de la lengua y por el nervio glossofaríngeo (par IX) en el tercio posterior, mientras que en otras zonas como la faringe y laringe lo hacen mediante el nervio vago (par X). Todos estos nervios terminan uniéndose en el bulbo raquídeo generando conexiones nerviosas con el núcleo del tracto solitario. Posteriormente esa información es recogida por el tálamo y finalmente es transmitida a la corteza cerebral, concretamente a la circunvolución postrolándica.

Sabores básicos:

Denominamos sabor, a aquella percepción sensorial experimentada mientras comemos o bebemos algo, y que requiere no solo del gusto, sino también de otros sistemas sensoriales involucrados como el olfato, la vista, tacto, temperatura y oído.

Podemos distinguir 7 sabores básicos:

1. Amargo: generado por compuestos alcaloides, localizados en algunos tipos de plantas como las xantinas (contenida en el café, té, cacao), cocaína, nicotina.
2. Ácido/ agrio: entre los que encontramos el ácido cítrico contenido en el limón o el acético que puede dar indicios sobre alimentos en mal estado.
3. Dulce: provocado por los alimentos que contienen glúcidos.
4. Salado: generado principalmente por cloruro de sodio.
5. Adiposo: es producido por los lípidos.
6. Umami: provocado por el glutamato, contenido en carnes, queso, soja, tomate...
7. Amiláceo: es producido por alimentos ricos en carbohidratos como son el pan, patatas, arroz, harinas...

Estos sabores básicos que detectan nuestras papilas gustativas se combinan con la detección de olores en la mucosa olfatoria haciendo que podamos diferenciar cientos de sabores distintos como la naranja, el café, limón, vainilla...

(Costanzo et al. (2011) y Welge-Lüssen et al. (2014).

1.2.3 Umbrales, adaptación, discriminación, potenciación y enmascaramiento en el olfato y el gusto

Los umbrales de detección de sabores/olores son variables debido a factores como el tipo de sabor/olor, concentración, temperatura, capacidad de discriminación del paciente, edad, sexo, y la localización del quimiorreceptor.

Nos referimos a un **umbral mínimo** como la menor cantidad de sustancia que se necesita para reconocer un determinado sabor/olor, en este caso se conoce sustancias como el metilmercaptano o la estriquina (carácter amargo y tamaño pequeño) que se requieren en pocas cantidades para su detección, sin embargo, la glucosa requiere cantidades mayores debido a su mayor tamaño. En el caso de un **umbral diferencial** es aquel que nos permite detectar un cambio en la intensidad del sabor/olor a partir de una determinada concentración.

La **adaptabilidad** es referida al mecanismo por el que nuestro sistema gustativo/olfativo es capaz de disminuir la sensación producida por una sustancia debido a su presentación continua, como consecuencia el umbral diferencial aumenta

requiriendo una mayor concentración para detectar la sustancia. En una adaptación cruzada, lo que ocurre es que la presencia prolongada de una sustancia genera una disminución de sensibilidad, aumentando el umbral de otras sustancias.

La **potenciación** consiste en un aumento de la sensación provocado por ese sabor/olor. En el caso de una potenciación cruzada una sustancia provoca una alta sensibilidad disminuyendo el umbral de detección de otra sustancia.

Por último, el **enmascaramiento** está basado en la percepción de un único olor/sabor en un momento dado, de forma que un olor/sabor más fuerte esconderá a uno más débil.

(Costanzo et al. (2011) y Welge-Lüssen et al. (2014).

1.3. Alteraciones en el gusto y el olfato

1.3. 1 Generalidades y clasificación

La pérdida generalizada del olfato (anosmia) recibe el nombre de disfunción olfatoria, y guarda una estrecha relación con la pérdida en el gusto (ageusia), pues la percepción de sabores requiere de ambos sentidos. Este tipo de alteraciones puede afectar no solo a la calidad de vida de los pacientes, sino a su propia seguridad al no poder percibir determinadas sustancias que en condiciones normales nos alertarán de un posible peligro.

Existen varios trastornos olfatorios/gustativos que podemos clasificar según Izquierdo-Domínguez et al. (2020), atendiendo a la intensidad con la que percibimos una sustancia (trastornos cuantitativos) o de acuerdo con una percepción subjetiva de un determinado sabor/olor (trastornos cualitativos)

- TRASTORNOS CUANTITATIVOS→anosmia (pérdida total de la capacidad olfativa/gustativa), hiposmia/hipogeusia (supone una pérdida más parcial), hiperosmia/hiperageusia (aumento de la sensibilidad a determinados olores/sabores, esto suele ocurrir en algunas etapas como el embarazo o la menopausia)
- TRASTORNOS CUALITATIVOS→Se caracterizan por ser más difíciles de diagnosticar por ser muy subjetivos, además suelen estar relacionados en muchos casos con trastornos psíquicos, entre ellos destacamos: fantosmia/fantogeusia (detección de un olor/sabor sin aparecer dicho

olor/sabor) parosmia/parageusia (percepción de un olor/sabor de forma distorsionada respecto al real) e intolerancia olfativa/gustativa (alta sensibilidad frente a los olores/sabores)

También podemos clasificar los trastornos olfatorios/gustativos según sean:

- **NASOSINUSALES:** aquellos trastornos que acontecen en la cavidad nasal. Ejemplo: Rinitis es una patología caracterizada por la inflamación de la mucosa nasal generando un trastorno olfativo/gustativo que puede ser temporal o volverse crónico, cuyos síntomas principales son estornudos y obstrucción nasal. El origen de esta patología puede ser:
 - Infeccioso e inflamatorio: Rinitis viral o bacteriana
 - No infeccioso e inflamatorio: Rinitis alérgica o rinitis provocada por medicamentos como la aspirina.
 - No inflamatorio y no infecciosas: rinitis hormonal (Ej. Embarazo), rinitis gustativa y rinitis provocada por esnifar drogas como la cocaína.
- **NO NASOSINUSALES:** Se incluyen trastornos post-infecciosos, postraumáticos, trastornos por inhalación de sustancias tóxicas, congénitos, tumorales, idiopáticos (no se conoce el grado de la lesión) o trastornos tras una operación.

También podemos dividir estos trastornos según el origen de la alteración:

- Lesiones en la región **CENTRAL:** tálamo, mesencéfalo, o tronco cerebral
- Lesiones a nivel **PERIFÉRICO:** daños en el nervio vago o en el glosofaríngeo

1.3.2 Causas de la disfunción olfativa-gustativa.

Podemos clasificar las causas de dos formas posibles según Sepúlveda et al. (2020):

Una primera clasificación referida a trastornos cuantitativos debido a:

- Factores **genéticos:** como es la anosmia congénita con muy poca incidencia en la población sobre 1 de cada 10.000 habitantes (Waissbluth (2018) provocando una pérdida de la capacidad olfatoria, debido a una disminución o ausencia de los bulbos olfatorios
- Enfermedades **infecciosas** causadas por un resfriado común o gripe.

- Enfermedades **inflamatorias** obstructivas como la rinitis o los pólipos nasales, provocando que los olores no sean captados por los quimiorreceptores de la mucosa olfatoria o una degeneración del neuroepitelio.
- Enfermedades **neurodegenerativas**: como son el Parkinson o Alzheimer
- Accidentes encefalocraneales que como consecuencia puede provocar una **lesión física** cerebral en la región sensorial afectando así al olfato y al gusto.
- Edad avanzada

Otra forma de clasificación es de acuerdo con: etiologías **conductivas** referidas a fallos en la anatomía que impiden la correcta entrada de las sustancias odoríferas al neuroepitelio olfatorio o etiologías **neurosensorial** debidas a una alteración del sistema nervioso central, en otros casos se habla de una etiología mixta en la que está implicada los dos anteriores. Las distintas enfermedades incluidas en las diferentes etiologías vienen recogidas en la Figura 1.5

Etiologías conductivas y/o traumáticas	Etiologías sensorineurales
Enfermedades obstructivas nasales: <ul style="list-style-type: none"> - Pólipos nasals - Rinitis alérgica - Tumores nasales y de base de cráneo - Meningioma, glioma, adenocarcinoma, estesioblastoma, papiloma invertido Traumatismo craneal: <ul style="list-style-type: none"> - Contusiones - Hematoma - Cizallamiento del nervio y/o tracto olfatorio Posquirúrgica: <ul style="list-style-type: none"> - Traqueostomía - Laringectomía total 	Posinfección respiratoria alta Presbiosmia Congénita: <ul style="list-style-type: none"> - Anosmia congénita aislada - Síndrome de Kallman Enfermedades neurodegenerativas: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Alzheimer - Enfermedad de Parkinson Enfermedades endocrinas: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Cushing - Hipotiroidismo - Pseudohipoparatiroidismo - Insuficiencia adrenocortical Medicamentos <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina - Bloqueadores de canales de calcio - Estatinas - Quimioterapia Factores ocupacionales y ambientales: <ul style="list-style-type: none"> - Metales (plomo, cadmio, manganeso), - Productos químicos (acetona, sulfuro de hidrógeno, acrilato, metacrilato) - Pesticidas (clorpirifós y neonicotinoides) - Tabaco
Mixta o mecanismo indeterminado	
Rinosinusitis crónica Posquirúrgica <ul style="list-style-type: none"> - Septoplastia - Cirugía endoscópica nasal Deficiencias nutricionales Neuropsiquiátricas Idiopática Enfermedades crónicas y autoinmune: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Miasma gravis</i> - Enfermedad inflamatoria intestinal - Enfermedad de Behçet - Insuficiencia renal o hepática - Diabetes <i>mellitus</i> 	

Figura 1.5. Causas de la disfunción olfatoria de acuerdo con tres tipos de etiologías posibles: conductivas, neurosensoriales o mixtas. Adaptación de Sepúlveda et al. (2020)

1.3.3 Diagnóstico de la disfunción olfativa-gustativa

Entre las técnicas usadas como diagnóstico según Izquierdo-Domínguez et al. (2020), se usan:

Técnicas subjetivas Este tipo de pruebas se basan en la evaluación del paciente respecto al reconocimiento de olores, umbral diferencial, y diferenciación con respecto a otras sustancias. Características del paciente como la edad, sexo, ámbito laboral, tabaco, alcohol... pueden influir en su interpretación. Una de las técnicas más usadas es el UPSIT (test de identificación olfatoria de la universidad de Pensilvania), esta prueba nos permite evaluar el nivel de gravedad de la patología desde una anosmia/ageusia leve a grave. Puede ser medido mediante dos formas: una cualitativa haciendo referencia a las características de un determinado olor y ser capaz de diferenciarlo de otros. En el caso cuantitativo, el paciente es valorado de acuerdo con su capacidad para detectar un olor por su concentración y cantidad.

Técnicas objetivas: son aquellas en las que las características del paciente no van a influir en los resultados, para ello usamos una serie de técnicas tales como la resonancia magnética (permite detectar posibles daños a nivel nervioso (en el cerebro), inflamatorio o vascular mediante la observación del bulbo olfatorio, con cambios en su volumen), tomografía computarizada (permite determinar procesos inflamatorios a nivel nasal), resonancia magnética de tipo funcional (en este caso detectamos lesiones en las distintas áreas cerebrales al exponer al paciente a un determinado olor) o mediante potencial eléctricos al sistema olfativo (consiste en usar electrodos colocados externamente a la cavidad nasal, que permitan el registro de potencial eléctrico en el bulbo olfatorio).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La disfunción olfativa/gustativa es un síntoma más en pacientes infectados por SARS-CoV-2, suponiendo su diagnóstico una mejor forma de controlar la propagación del virus. Por ello a través de esta revisión bibliográfica se dará a conocer toda la información actual sobre anosmia y COVID-19, confirmando así nuestra hipótesis.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general

Se pretende realizar una búsqueda bibliográfica sobre toda la información conocida hasta la fecha de las repercusiones del COVID-19 en el olfato y/o gusto.

2.2.2 Objetivos específicos

- Describir las principales características, sintomatología, mecanismos de transmisión del COVID-19.
- Conocer la fisiología y alteraciones en los sentidos del olfato y gusto.
- Determinar los mecanismos de invasión viral que puedan provocar alteraciones olfativas/gustativas.
- Describir los posibles factores de riesgo asociados a la anosmia, prevalencia, tratamiento y pronóstico de la disfunción olfativa.
- Finalmente, ofrecer información actualizada sobre los distintos estudios experimentales de anosmia causada por COVID-19.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica para la búsqueda de estudios relacionados con el efecto del COVID-19 en la fisiología del gusto y el olfato. Las búsquedas se llevaron a cabo en distintas bases de datos, principalmente: PubMed, Google Scholar, MedlinePlus, Manual Merck de información médica y Web of Science, sin acotar el año de publicación ni el idioma del escrito. Cabe destacar que se incluyeron principalmente: revisiones sistemáticas, estudios descriptivos, estudios de casos y controles, estudios de cohorte y experimentales. La mayoría de los estudios se encuentran publicados entre los años 2019, 2020 y 2021, debido a la actualidad del tema. En cuanto a las palabras clave que se usaron para la búsqueda destacamos: COVID-19, SARS-CoV-2, gusto, olfato, disfunción olfativa y/o gustativa, anosmia y ageusia.

4. RESULTADOS

En base a los resultados de búsqueda obtenidos, podemos decir que los diferentes artículos científicos incluidos se encuentran muy actualizados ya que el tema que se

trata es muy novedoso. Además, se abarcan estudios de diferentes países, dando lugar a un enfoque global y objetivo del tema en cuestión. Tras la revisión de la bibliografía encontrada se procede a analizar los resultados englobados en los apartados de unión/invasión del virus, teorías de la producción de anosmia/ageusia, tratamiento, estudios de casos y prevalencia.

4.1 Mecanismos de unión e invasión del COVID-19

Este virus es capaz de penetrar en su célula huésped debido a la presencia en su envoltura de proteínas estructurales S (glicoproteínas de la espícula) capaces de establecer conexiones con los receptores de membrana de la célula, ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y la TMPRSS2 (proteasa de serina 2). Castellón, et al. (2020).

La enzima convertidora de angiotensina II, es un receptor localizado en las membranas celulares de la mucosa, cavidad nasal y oral (lengua) principalmente, aunque también aparecen en el sistema nervioso, corazón, parénquima pulmonar, e intestino delgado. La ACE-2 regula negativamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al convertir Ang II (con acción vasoconstrictora al unirse al receptor AT1) en Ang 1-7 (vasodilatadora al unirse al receptor AT2). Tras la unión del SARS-CoV-2 a ACE-2, hay un cambio en el equilibrio ACE / ACE-2 hacia un predominio de ACE, lo que resulta en un aumento de los efectos proinflamatorios y daño tisular. Choi et al. (2020)

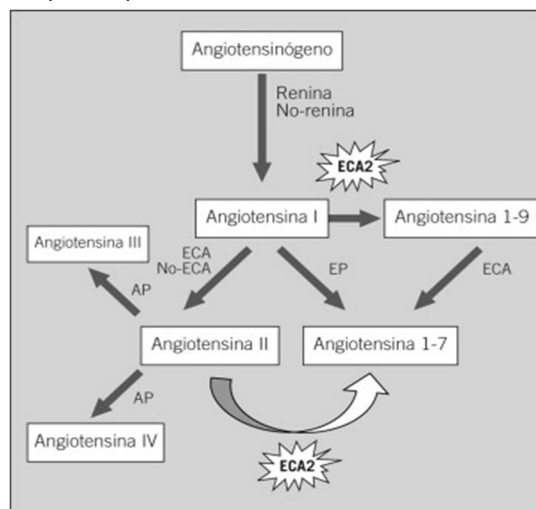


Figura 4.6: Representación gráfica del papel de ACE-2 sobre el funcionamiento del sistema SRAA. Soler et al. (2008).

La unión viral al receptor ECA2 provoca cambios en el sistema renina angiotensina-aldosterona, además de generar daños en los tejidos donde principalmente se expresa este receptor.

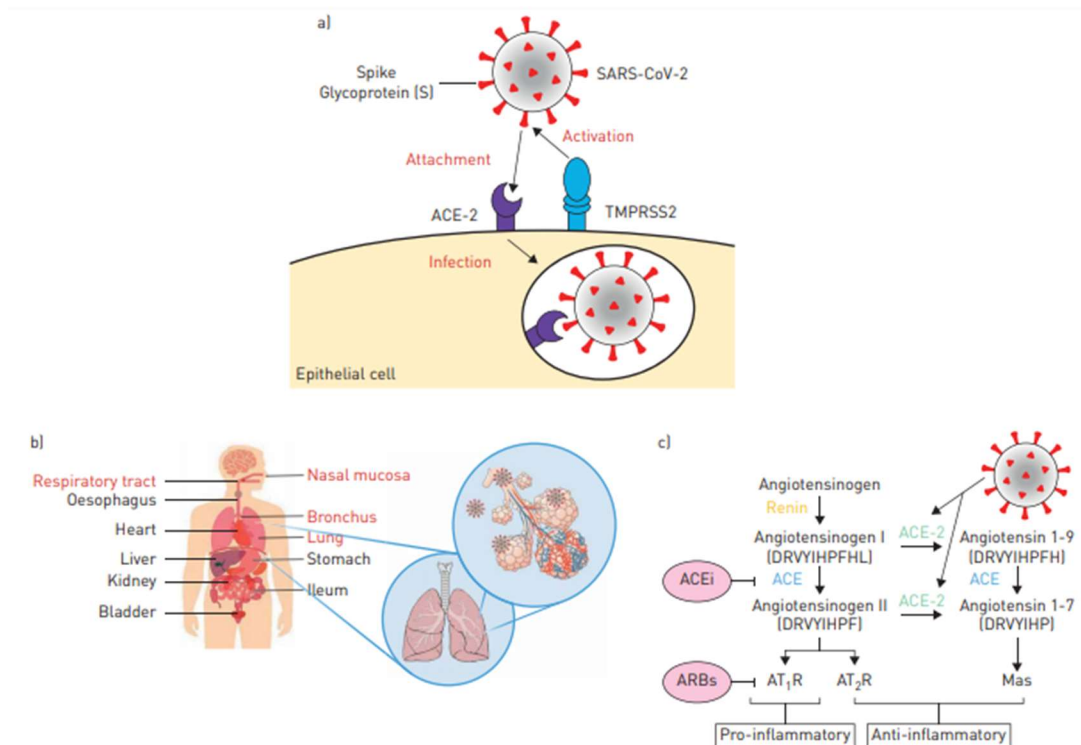


Figura 4.7: Representación esquemática a) SARS-CoV-2 se une al ACE-2 después de la activación de la proteína S por la TMPRSS2, que conduce a la endocitosis y la infección. B) Órganos humanos que muestran la expresión de ACE2 c) Tras la unión del SARS-CoV-2 a ACE-2, hay un cambio en el equilibrio ACE / ACE-2 hacia un predominio de ACE, lo que resulta en un aumento de los efectos proinflamatorios y daño tisular. Adaptación de Leung et al. (2020)

El SARS-CoV-2 se caracteriza por su gran apetencia al ataque de células pulmonares, provocando algunos de los síntomas más característicos del cuadro, síndrome respiratorio agudo. Esta invasión se puede producir por la entrada del virus tanto al SNC como al SNP (sistema nervioso periférico), provocando en este último una alteración en el gusto y el olfato.

Romero-Gameros et al. (2020) proponen varias **teorías de invasión viral al sistema nervioso** a partir de los conocimientos previos sobre otros virus con características muy similares a este como es el SARS-CoV y el MERS-CoV. La primera teoría propone una invasión viral a través del torrente sanguíneo, donde el virus interactúa con los receptores ECA2 y TMPRSS2 de la membrana de células endoteliales localizadas en la barrera hematoencefálica permitiendo así, una entrada al sistema

nervioso central directa. Una segunda teoría propone una entrada directa al sistema olfatorio, en este caso con la presencia de los receptores ECA2 y TMPRSS2 en la cavidad nasal. La penetración viral directa se puede producir mediante la unión del virus a los receptores de la mucosa olfatoria, tras la cual llevando a cabo un proceso replicativo es capaz de invadir el SNC a través un transporte axónico retrógrado. Por último, una tercera teoría plantea que una alteración en el sentido del gusto puede deberse a una penetración directa del virus a través de la boca, el cual es capaz de unirse a los receptores ECA2 provocando una rotura de las neuronas sensoriales aferentes, impidiendo una propagación del impulso nervioso, desde el órgano sensorial al sistema nervioso central.

Por otro lado, Romero-Gameros et al. (2020), plantea que las alteraciones en el olfato y el gusto no son debidas a una invasión del sistema nervioso, sino que está implicada tanto la tormenta de citoquinas como el sistema cinina/calicreína. La unión de SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) y la interacción de la subunidad S viral con TMPRSS2, provoca la lisis proteica de esta subunidad por parte de TMPRSS2, ocasionando la inhibición en el proceso de degradación de angiotensina II y des-Arg9-bradicinina (DABK). Esto va a generar un aumento de los niveles de angiotensina II, y de DABK. Consecuentemente el aumento de DABK genera la activación de la tormenta de citoquinas.

De acuerdo con Triana-Bedoya, et al. (2020), la tormenta de citoquinas provoca un desequilibrio de la respuesta inmunológica, a través de una respuesta inflamatoria exagerada, con un aumento de citoquinas proinflamatorias (interleucinas 6, 8, 1 beta y TNF-alfa) ocasionando complicaciones en el cuadro clínico como daños pulmonares (Síndrome respiratorio agudo) o fallo multiorgánico. Su activación puede deberse a células dendríticas capaces de estimular las citoquinas proinflamatorias que promueven la activación de los linfocitos T mediante la presentación del antígeno, aumentando la permeabilidad al torrente sanguíneo y a la mucosa olfatoria como principales mecanismos de entrada del virus, capaces de unirse a células que presenten el receptor ECA2, generando una respuesta inflamatoria en esas regiones atrayendo a su vez a otras células que aumentan los niveles de células inmunes.

Un estudio publicado por Brann et al. (2020) identifica mediante una secuenciación masiva de ARN, distintos tipos celulares tanto en el epitelio olfatorio como el bulbo

olfatorio de ratón y humano, la presencia de receptores ACE2 y TMPRSS2 que permiten la entrada del SARS-CoV-2. En concreto, la expresión de estos receptores se encontró en células no nerviosas, células madre, pericitos y células de soporte, siendo los principales contribuyentes a la aparición de la anosmia en pacientes con COVID-19. Sin embargo, no se detectó la presencia de estos receptores en células neuronales sensoriales olfativas (OSN).

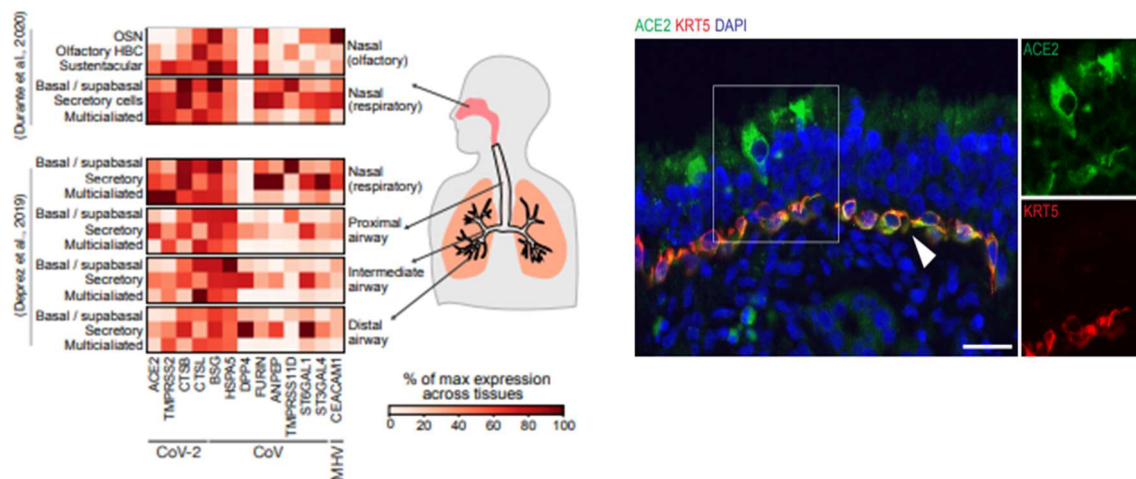


Figura 4.8: a) Expresión génica en distintos tipos celulares de tejidos respiratorios b) Mucosa olfatoria humana, se muestra expresión de ACE2 en células sustentaculares (en verde) y KRT5 (en rojo) en células basales, núcleos teñidos en azul con DAPI. Brann et al. (2020)

Un estudio experimental publicado por Netland-J. et al. (2008) muestra el neurotropismo del SARS-CoV en ratones transgénicos para el receptor humano ACE2. El objetivo, por tanto, es demostrar que el cerebro es un órgano crucial en la infección viral en este tipo de ratones modificados genéticamente, siendo el bulbo olfatorio la principal vía de propagación viral a diferentes regiones cerebrales.

En el ensayo se trabaja con tres líneas de ratones modificados genéticamente, potencialmente susceptibles al SARS-CoV. Estas líneas se diferencian entre sí, en el número de copias del gen insertado y ARNm del receptor humano ACE2, esto hace que los que presentan un mayor número de copias del gen inicien antes la sintomatología de la enfermedad mientras que los que tengan un menor número de copias, la sintomatología aparece unos días después. En cuanto a la inoculación viral se usa tanto la vía intracraneal como la intranasal a diferentes dosis para comprobar el nivel de daño que sufren las neuronas en función de la carga viral administrada. Una vez ocurrida la infección, se procede a la extracción de los órganos afectados y

mediante inmunohistoquímica (con uso de anticuerpos) se permite detectar el virus SARS-CoV en los diferentes tejidos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- En las tres líneas se producía la muerte, debido a la alta carga viral en los pulmones y SNC.
- En concreto, en el SNC pudo comprobarse que las zonas más afectadas por la replicación del virus fueron el tronco encefálico, cerebro y el tálamo
- El daño neuronal era mayor en aquellos ratones en los se había inyectado el virus a nivel nasal e intracraneal con dosis altas respecto a los que se les había inyectado intracranealmente, pero a dosis bajas.

Estos resultados pueden ser extrapolados en humanos en la que numerosos estudios como Xu et al. (2005) y Ding et al. (2004) revelan la presencia de SARS-CoV en los cerebros de pacientes fallecidos, así como trastornos neuronales asociados en aquellos que sobrevivieron a la infección.

En conclusión, este estudio es capaz de comprobar que el SARS-CoV se infiltra en el SNC a través del bulbo olfatorio causando importantes daños neuronales, siendo la principal causa de muerte, mientras que se descarta una muerte por infección pulmonar ya que es una consecuencia más de la infección del SNC.

Por último, Bilinska y colaboradores (2020) muestran que ACE2 y la proteasa TMPRSS2 se expresan en células sustentaculares del epitelio olfatorio, pero no en las neuronas receptoras olfativas. También muestran que la expresión de las proteínas de entrada aumenta en animales de edad avanzada.

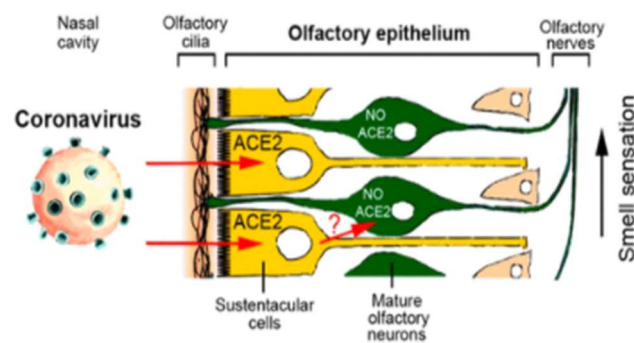


Figura 4.9: Mecanismo de unión e invasión de SARS-CoV-2 en la cavidad nasal. Adaptación de Bilinska et al. (2020)

4.2 Origen de la ageusia y anosmia causada por COVID-19

Origen de la anosmia

Brann et al. (2020) plantearon varias **teorías a partir de las cuales se producía la anosmia**. Una primera teoría, en la que la entrada viral a través de las células de soporte del bulbo y las células vasculares desencadenaría una respuesta inflamatoria generando una alteración en las neuronas olfativas incapaces de transmitir la información olorosa al cerebro para hacerse consciente. Una segunda teoría propone que el daño en las células de soporte causada por la infección podría contribuir a una alteración en la conexión de las neuronas sensoriales olfativas con el cerebro. La tercera teoría propone alteraciones en las células de la glándula de Bowman y en células sustentaculares que podrían generar la apoptosis de las células sensoriales olfativas y consecuentemente la pérdida de olfato. Finalmente se propone un deterioro vascular a causa de la infección que podría generar una inflamación y provocar cambios en el bulbo olfativo.

Origen de la ageusia:

Vaira et al. (2020) plantea distintas **hipótesis** de cuál puede ser el **origen de la ageusia** aún poco claras por lo que se requiere de más conocimiento en este campo.

Una de las regiones donde aparecían los receptores ACE2 era en la cavidad oral por lo que se está estudiando el mecanismo de acción por el que determinadas sustancias inhibitoras de ACE2, causan la pérdida puntual del gusto. La aplicación de una terapia con sustancias inhibitoras bloquea los canales de sodio y las proteínas G presentes en los receptores ACE2 de la cavidad oral, causando una pérdida de sensibilidad gustativa transitoria. Estas sustancias bloqueantes nos podrían ayudar a entender cuál es el mecanismo por el que el virus causa daños en la sensación del gusto.

Otros estudios referidos al MERS, permitió descubrir su estrecha relación con los receptores del ácido siálico, un monosacárido vital en la saliva, que forma parte de las glucoproteínas, localizado en los poros gustativos, cuya función es disolver las sustancias sápidas, y cuyos receptores son encargados de la transmisión de información sensorial al cerebro donde se hace consciente. Esta información fue extrapolada para SARS-CoV-2 planteando la hipótesis de la unión viral a quimiorreceptores del ácido siálico impidiendo la transmisión de la información de las partículas gustativas al cerebro. Vaira et al. (2020).

Otras explicaciones podrían darse por la estrecha relación con el sistema olfativo, pues ambos hacen conscientes su información quimiosensorial en el cerebro, y además determinados sabores para ser detectados requiere no sólo del sentido del gusto, sino del olfato, por lo que una disfunción olfativa puede desencadenar la pérdida del gusto.

4. 3. Tratamiento frente a la anosmia/ageusia causada por COVID-19

4. 3.1 Tratamiento convencional farmacológico

En este apartado se plantean los posibles tratamientos farmacéuticos usados para la disfunción olfativa-gustativa causada por el SARS-cov-2.

Zinc: se estudia la administración de zinc como posible mejora de alteraciones en el gusto y el olfato, (Truong-Tran et al. 2001), pues se demuestra que, es un metal fundamental en nuestro cuerpo con efecto antioxidante, cuyas principales funciones son:

- Coordinador de una buena respuesta inmunitaria
- Contribuye a mejorar las enfermedades cardiovasculares
- Antivírico
- Protector del tejido epitelial pulmonar
- Regulador de la enzima caspasa-3

Sin embargo, se siguen estudiando posibles efectos adversos ante su administración como deficiencia de minerales como el hierro o cobre o cambios en el sistema inmune.

Otros posibles tratamientos según Izquierdo-Domínguez et al. (2020)

Citrato de sodio mediante aplicación nasal capaz de regular los procesos de transcripción-transducción de los receptores olfativos

Omega 3: actuando como antiinflamatorio o neuroregenerador

Vitamina A: neuroregenerador.

4.3.2 Terapias alternativas

Otras fuentes de tratamiento mucho más eficaces son entre otras la terapia de rehabilitación del olfato y el gusto, pues el 89% presentó mejoría respecto al trastorno **Castellón et al. (2020)**. Esta técnica consiste en fortalecer nuestro olfato tras haber

sufrido una anosmia post-viral de carácter persistente. Se usan distintos olores, con una composición diferenciada, se procede a oler cada una de las sustancias durante unos 10-20 segundos aproximadamente, tras el cual se realiza una pequeña parada de no más de 12 segundos para continuar con el siguiente olor. Esta técnica deberá realizarse dos veces al día con una duración mínima de seis meses para que sea eficaz.

Yan et al. (2020) plantean nuevo tratamiento para la disfunción olfativa usando plasma rico en plaquetas (PRP). Este plasma consiste en un preparado biológico obtenido de sangre centrifugada del propio paciente. Además, el PRP, contiene distintos factores dotándolo de efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. A través de un estudio piloto se trató de evaluar la función de PRP en la neuroregeneración olfatoria sobre pacientes que habían sufrido una pérdida olfativa persistente, a través de una serie de pruebas olfativas tras el tratamiento. El estudio piloto consta de siete pacientes mujeres con edades comprendidas entre 32-66 años, con disfunción olfativa, de más de 6 meses, pero no más de 12 meses y sin enfermedades inflamatorias nasosinusales. Estas pacientes recibieron una aplicación de plasma rico en plaquetas por vía nasal, a través de una inyección submucosa, en cada hendidura olfatoria. Después las pacientes fueron sometidas a pruebas olfativas “Sniffin Sticks” a intervalos de 1 mes y 3 meses tras el tratamiento para evaluar la capacidad de discriminación e identificación de olores. Además, se les realizó una endoscopia nasal tras el procedimiento para observar el estado de la mucosa nasal. Los resultados mostraron en todos los casos una mejoría inmediata tras la inyección, al cabo de 3 meses del tratamiento, 2 pacientes con anosmia no presentaron mejoría, 5 con hiposmia si mejoraron, y, por último, el 60% consiguieron una función olfatoria normal al cabo de los 3 meses de control. Según los resultados obtenidos, Yan CH y colaboradores, afirma una utilización segura y eficaz de PRP para el tratamiento de la pérdida olfativa, concretamente para pacientes con una pérdida olfativa moderada persistente, sin embargo, aún queda por conocer la duración óptima y la frecuencia del tratamiento.

4.5. Estudios de casos asociados a la disfunción olfativa-gustativa

En base a hechos experimentales este apartado va a referido a los estudios conocidos hasta la fecha sobre la disfunción olfativa/gustativa causada por el COVID-19.

Tomando como referencia el estudio publicado por **Lee Y. et al (2020)**. Tiene como objetivo conocer los factores que influyen en el tiempo de recuperación durante pérdida del gusto y olfato a través de pacientes infectados por COVID-19. La duración de recogida de datos se llevó a cabo durante el mes de marzo de 2020. En la unidad muestral se seleccionaron un total de **3191 pacientes** confirmados por COVID-19 mediante una PCR.

En cuanto al procedimiento, a través de la asociación médica de Daegu, **en Corea del Sur**, profesionales en medicina realizaron entrevistas telefónicas. En estas entrevistas se recogían los datos del paciente como su sexo, edad, la presencia de patologías previas (cáncer diabetes, afección pulmonar crónica, problemas de hipertensión, uso de inmunodepresores, problemas renales o cardiacos), evaluación de la gravedad causada por el virus, alteraciones en el olfato y/o gusto y en estos casos la duración del síntoma a través de posteriores entrevistas. Seguidamente estos datos fueron procesados a través de un análisis estadístico.

Los resultados mostraron que, de un total de 3191 pacientes, 488 presentaban síntomas de anosmia y/o ageusia (**15%**). De estos 488 pacientes, 152 eran hombres mientras que en mujeres eran 336. En cuanto a la media de edad con este tipo de patología se encuentra alrededor de los 36.5 años, y solo el 14% eran pacientes con más de 60 años. Respecto al tiempo de recuperación comprendía entre los 6-7 días. En la mayoría de los casos con anosmia y/o ageusia no presentaban enfermedades previas, en el que de hipertensos sólo el 7,8% lo padecían, mientras que otras patologías no superan el 5% de los 488 pacientes.

A continuación, se muestran distintas figuras, que muestran densidad poblacional con anosmia y ageusia respecto al tiempo de recuperación (días) (Figuras 4.10 y 4.11, respectivamente) y, la duración de anosmia (días) respecto a diferentes rangos de edad (Figura 4.12)

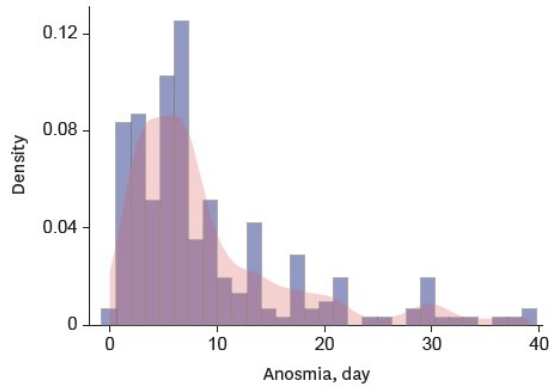


Figura 4.10: Adaptación de Lee Y.et al. (2020).

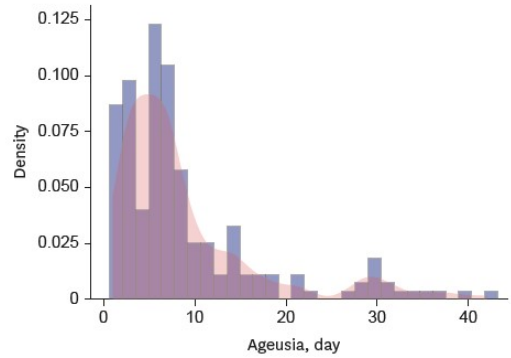


Figura 4.11: Adaptación de Lee Y.et al. (2020).

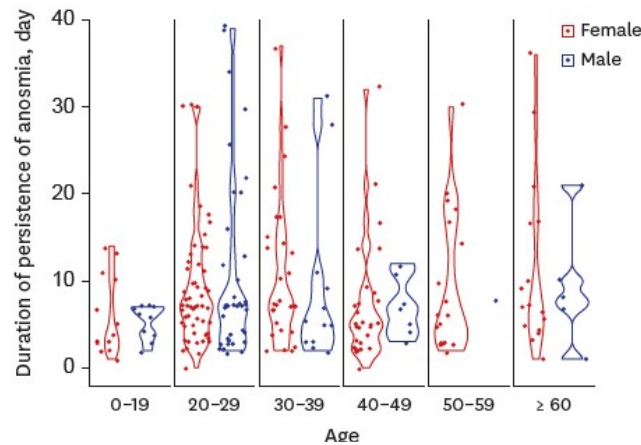


Figura 4.12: Adaptación de Lee Y.et al. (2020).

El estudio concluye que existen diferencias significativas en el número de mujeres y jóvenes que padecen anosmia y/o ageusia con respecto a los hombres. El tiempo de recuperación medio en la población tanto en la disfunción olfativa como gustativa es de 7 días aproximadamente, en el caso de la persistencia de anosmia es mucho mayor el segundo grupo de edad entre los 20-29, siendo más significativo en hombres, mientras que en el caso del grupo mayor de 60 años presenta una tendencia inversa, con persistencia mayor en mujeres que en hombres.

En un segundo estudio tomado de **Levinson et al. (2020)** se analiza el efecto del COVID-19 en **42 pacientes**, con sintomatología leve, aislados en un hospital de **Israel**, de los cuales un tercio presentan alteraciones olfativas y/o gustativas, estudiando varios parámetros como el tiempo de aparición, la prevalencia, así como el periodo que dura la anosmia. La unidad experimental abarcaba desde adolescentes

(15 años) hasta ancianos (80 años), en la que aproximadamente la mitad eran hombres y la otra mujeres. El historial médico recogió datos de los pacientes en cuanto a la edad, sexo y patologías previas. Estos pacientes recibieron cada 3 días una prueba para comprobar los distintos parámetros mencionados. Los resultados concluyeron que la media con la que se iniciaron los síntomas gustativos y/o olfativos era de 3 días aproximadamente desde el comienzo de la enfermedad, con una semana máxima de persistencia para la ageusia mientras que la anosmia se prolongaba hasta un máximo de dos semanas. Respecto a la prevalencia entre los distintos grupos de sexo, edad, o peso corporal o patologías previas, solo 6/42, no se relacionaba con una mayor o menor agravación de los síntomas. Aunque podemos mencionar que en el caso de la disfunción olfativa presentaba una mayor duración en pacientes mayores de 40. Finalmente, de acuerdo con otros síntomas recogidos, la anosmia y ageusia se agravan en pacientes con dolor de garganta.

En un tercer estudio publicado por **Lechien et al. (2020)** se pretende detectar cambios en el sentido del gusto y el olfato en personas infectadas por COVID-19 con síntomas leves o moderados, la mayoría de origen **europeo**.

Se tomaron datos de **417** pacientes con diferentes rangos de edad, sexo, patologías adyacentes y raza. En estos pacientes se midió los signos clínicos de la enfermedad más prevalentes, problemas nasofaríngeos que podrían estar asociados a la pérdida del olfato y/o gusto, además de ser sometidos a cuestionarios aquellos que creían padecer alguna disfunción quimiosensorial.

Los resultados mostraron 357 pacientes **con disfunciones olfativas (85%)**, considerado como signo temprano en un 11% de la cohorte, respecto a cambios en el gusto se registraron un total 343 infectados con **ageusia (88%)**.

El estudio concluyó que el tiempo de recuperación de anosmia y ageusia oscilaban entre la primera y segunda semanas posteriores a superar la enfermedad, no había una asociación entre patologías previas y pérdidas quimiosensoriales, se mostraba una clara relación entre la anosmia y la ageusia, pues muchos pacientes notificaron una pérdida de ambos sentidos, además se mostró una asociación entre la presencia de fiebre con anosmia, y finalmente se comprobó que no había relación entre la pérdida de olfato y una congestión nasal.

Un estudio publicado por **Mao et al. (2020)** tiene como objetivo conocer las alteraciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Los datos se recogieron durante un mes en diferentes hospitales, formando parte **214 pacientes** hospitalizados. Estos datos fueron clasificados según el tipo de afección neurológica a nivel del SNC (mareos, dolor de cabeza, pérdida de conciencia...) SNP (trastornos en gusto, olfato, y visión) y a nivel del músculo esquelético (daño muscular). La unidad experimental presentó niveles distintos de gravedad, edad media 52,7 años y con un 40,7% de la muestra formada por hombres.

Los resultados mostraron que un 36,4% de los pacientes presentaban alteraciones neurológicas, con una mayor prevalencia en alteraciones del SNC con un 24,8% respecto al SNP (8,9%) y el músculo esquelético (10,7%). En el caso del SNC el síntoma más prevalente fueron los mareos con un 16,8%. Además, es importante destacar que en los pacientes con alteraciones del SNP presentaban con mayor frecuencia trastornos **en el gusto y el olfato con un 5,6% y 5,1%** respectivamente.

Izquierdo-Domínguez et al. (2020) a través de un estudio transversal multicéntrico tratan de estudiar la frecuencia y gravedad de la disfunción olfativa/gustativa en pacientes con COVID-19, además de relacionar distintas características de los pacientes con la disfunción. En este estudio se incluyeron **846 pacientes infectados** por SARS-CoV-2 y un **grupo control** con **143 pacientes** procedentes de 15 hospitales de España. Los datos sobre la disfunción olfativa/gustativa fue recogida a través de encuestas realizadas a los grupos experimentales, además, se recogieron diferentes datos como el tiempo de aparición y recuperación, ingresos, presencia de neumonía, otras enfermedades previas, consumo de tabaco y sintomatología de los pacientes.

Los resultados mostraron:

- La disfunción olfativa/gustativa era dos veces más frecuente en pacientes infectados que en los del grupo control.
- Pacientes hospitalizados por COVID-19 tenían una edad mayor, y presentaban una menor frecuencia de disfunciones olfativas/gustativas y si las padecían su recuperación era más rápida que en pacientes ambulatorios.

- Un **53,7%** de pacientes con COVID-19 presentaban una pérdida de olfato severa, o un **52,2%** pérdida gusto, por lo que olfato y gusto estaba afectado en más del **90%** de casos.
- Una edad superior a las 60, la hospitalización y un aumento de la proteína C reactiva se relacionaron con un mejor sentido del olfato/gusto.
- Tras dos semanas de la infección, los pacientes informaron de una mejora de olfato y gusto del **45,6%** y **46,1%** respectivamente.

Tras estos resultados se concluye que la disfunción en olfato y gusto es un síntoma común durante el COVID-19, con una mayor prevalencia en personas jóvenes y no hospitalizadas.

Un estudio publicado por **Speth et al. (2020)** muestra los posibles factores asociados a la disfunción olfativa causada por SARS-CoV-2. Los resultados mostraron una asociación negativa entre la edad avanzada y la disfunción olfativa y una asociación positiva entre el sexo femenino y la disfunción olfativa, sin embargo, otras características como fumar, rinitis alérgica o asma no mostraban una relación significativa.

Por último, **Galluzzi et al. (2021)** tratan de conocer la prevalencia y factores de riesgo relacionados con la disfunción olfativa y/o gustativa en pacientes infectados por SARS-CoV-2. En este caso se incluyeron **376 pacientes** ingresados en un hospital italiano, la duración del estudio fue de 5 meses y se utilizaron cuestionarios telefónicos para conocer la edad, sexo, consumo de tabaco y síntomas clínicos que presentaban los pacientes. Los resultados reflejaron una prevalencia en la pérdida de olfato de **33,5%** y **35,6%** en el gusto, en cuanto a los factores de riesgos se relacionaron de forma directa el consumo de tabaco y los antecedentes de alergia respiratoria con la disfunción olfativa, mientras que pacientes de 60 años o más y el ingreso hospitalario presentaban una relación inversa con el riesgo de padecer pérdida de olfato/gusto. El estudio concluyó que pacientes infectados por COVID-19 que fumaban y/o tuvieran alergias respiratorias aumentaba el riesgo de padecer una disfunción olfativa/gustativa, sin embargo, a mayor edad y hospitalización disminuye el riesgo de disfunción olfativa/gustativa, planteando así, la pérdida de olfato/gusto una sintomatología típica de una infección menos grave.

4.6. Prevalencia a nivel mundial de la disfunción olfativa-gustativa en pacientes con COVID-19

La mayoría de los casos en la disfunción olfativa y/o gustativa son reportados en Europa (**Lechien et al. 2020**). Estudios actualmente en curso proponen que las diferencias geográficas encontradas en la prevalencia de las disfunciones olfativas-gustativas entre Europa y Asia puede deberse a la sensibilidad viral por unos u otros individuos al igual que los tejidos de entrada al hospedador. Concretamente algunos estudios proponen la existencia de variantes del ACE2 que puede disminuir la probabilidad de unión entre el receptor y la proteína S viral, la cual también puede llegar a sufrir mutaciones (**Li et al. (2020)**), por lo que, según el gradiente diferencial de expresión del receptor en determinados tejidos e individuos y las mutaciones que pueda sufrir la proteína S viral, hará que aparezca determinados síntomas, siendo algunos de ellos más prevalentes y graves en determinadas regiones geográficas.

Una revisión publicada por **Wong et al. (2020)** tuvo como objetivo recopilar información en diferentes fuentes bibliográficas para conocer la incidencia de las alteraciones en gusto y olfato causada por el SARS-CoV-2, así como el momento de aparición de los síntomas y los factores de riesgos asociados a estas disfunciones. Tras la revisión de 16 estudios, los resultados obtenidos a nivel mundial en cuanto a la prevalencia de la alteración en gusto y olfato en pacientes con COVID-19 mostraron una mayor frecuencia en Europa (34-86%), América Norte (19-71%) y Oriente Medio (36-98%), sin embargo, la frecuencia era significativamente menor en Asia.

Esta revisión concluyó una alta frecuencia de los trastornos olfativos/gustativos en Europa, América Norte y Oriente Medio, mientras que Asia destacaba por su baja incidencia.

Saniasiaya, et al. (2021) realizaron una revisión sistemática para conocer la prevalencia a nivel mundial de la disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19. Se incluyeron 83 estudios de 27 países distintos con un total de **27492 pacientes** con un 61,4% representado por mujeres. Los resultados mostraron una prevalencia a nivel global de la pérdida de olfato en pacientes infectados de un **47,85%**. De forma detallada se mostró una disfunción olfativa/gustativa menor en Australia (**10,71%**) y Asia (**31,39%**), mientras, lugares como Europa y Norteamérica la prevalencia aumenta

a un **54,40%** y **51,11%** respectivamente. El estudio concluyó una importante asociación entre la disfunción olfativa/gustativa y el COVID-19.

Klopfenstein, et al. (2020) en Francia, mostró como de un total de **114 pacientes** hospitalizados, un **47%** (54/114) presentaban anosmia y el **85%** (46/54) disgeusia.

Vaira et al. (2020) muestran cómo a partir de los datos clínicos recogidos sobre el COVID-19 tanto a nivel de Europa como América, se han podido conocer la frecuencia con la que se produce las **alteraciones en el olfato y el gusto**, con un valor del **19,4%** al **88%** de los casos reportados.

De acuerdo con estos estudios, algunas de las razones que podrían explicar estos cambios en la incidencia de la disfunción olfativa entre países según Forster et al. (2020) son:

- 1) Mutaciones en el genoma del virus, **Forster et al. (2020)** realizaron un análisis de la red filogenética de los genomas del virus, descubriendo 3 variantes principales (A, B y C). En este caso las variantes A y C presentan un predominio mayor en Europa y EE. UU., mientras que la variante B aparece con más frecuencia en el este de Asia. Se propone que las variantes A y C son de mayor patogenicidad en la cavidad nasal, lo que explicaría la mayor frecuencia de disfunciones olfativas en Europa y EE. UU.
- 2) Diferentes razas humanas, pueden verse afectadas de forma distinta por el virus, en este caso aún no se han encontrado datos que verifiquen esta posibilidad.
- 3) Primer brote de COVID-19 en China, la falta de conocimiento sobre la disfunción olfativa como uno de los síntomas de la enfermedad, hizo que no se tuviera en cuenta en el diagnóstico.

5. DISCUSIÓN

De acuerdo con los mecanismos de unión e invasión viral artículos como **Castellón, et al. (2020)** ponen de manifiesto la capacidad viral de establecer conexiones con los receptores celulares ECA2 y TMPRSS2 y sus proteínas S virales. Algunos artículos como **Romero-Gameros et al. (2020)** proponen teorías de invasión viral directa al sistema nervioso central (SNC), a través del sistema olfatorio con capacidad para invadir el SNC, o por vía oral provocando alteraciones en el gusto.

Estudios anteriores como los publicados por **Netland-J. et al (2008)**, **Xu et al. (2005)** y **Ding et al. (2004)** ya comprobaron la capacidad del SARS-CoV de invadir el SNC a través del bulbo olfatorio. Estudios recientes como los de **Brann et al. (2020)** y **Bilinska et al. (2020)** proponen que receptores ACE2 y TMPRSS2 aparecen en células sustentaculares del epitelio olfatorio, pero no en las neuronas receptoras olfatorias. La acción viral sobre los receptores de estas células puede ocasionar la pérdida del olfato y en consecuencia alterar las neuronas olfatorias.

Tras analizar los estudios de casos asociados a la disfunción olfativa/gustativa, la mayoría de ellos ponen de manifiesto la existencia de diferencias significativas en mujeres que presentan pérdida de olfato/gusto con respecto a hombres (**Lee et al. (2020)**), con una mayor prevalencia en personas jóvenes y no hospitalizadas, siendo la disfunción olfativa/gustativa un síntoma típico de infección leve (**Izquierdo-Domínguez et al. (2020)**). Además, los síntomas se iniciaban 3 días tras contagiarse por SARS-CoV-2, y el pronóstico de la enfermedad presentaba una recuperación entre 7-14 días, en la mayoría de los pacientes. **Levinson et al. (2020)** y **Lechien et al. (2020)**

De acuerdo con la presencia de otras patologías previas y hábitos, el estudio publicado por **Galluzzi et al. (2021)** consideran a pacientes con alergias respiratorias y fumadores, infectados por COVID19, más aptos para sufrir pérdida de olfato/gusto, sin embargo, **Speth et al. (2020)**, considera que características como fumar, rinitis alérgica o asma no presentaban una relación significativa con la pérdida olfativa/gustativa. Además, otros estudios también concluyen que no había una asociación entre patologías previas y la disfunción olfativa/gustativa **Lechien et al. (2020)** y **Levinson et al. (2020)**

En cuanto a la incidencia a nivel mundial en la disfunción olfativa/gustativa causada por COVID-19, autores como **Lechien et al. 2020**, plantean que la mayoría de casos de anosmia son reportados en pacientes europeos, mientras que, en países como Asia, su incidencia es mucho menor, con respecto a países como Europa, Norte América y Oriente Medio, con una mayor frecuencia de casos. **Wong et al. (2020)**. Otros estudios, además incluyen a Australia como país de menor incidencia junto con Asia, mientras que, Europa y Norteamérica presentan una prevalencia mayor y similar entre ellas. **Saniasiaya et al. (2021)**

Por último, la distinta información examinada nos plantea distintas líneas de investigación futuras como:

- ❖ Ampliar las cohortes de pacientes para conocer con más certeza los efectos del COVID-19 en la fisiopatología gustativa-olfativa con respecto a los síntomas más frecuentes y el periodo de recuperación.
- ❖ Comprobar la relación de la carga viral localizada en cavidad nasal con posteriores alteraciones olfativas que puedan darse.
- ❖ Establecimiento de un consenso para la elección de un cuestionario más adecuado y específico en la detección de la disfunción olfativa/gustativa **Saniasiaya et al. (2021)**
- ❖ Estudios que realicen evaluaciones objetivas para corroborar la pérdida de olfato/gusto, ya que los métodos subjetivos por sí solos no son muy exactos. **Saniasiaya et al. (2021)**
- ❖ Estudios que analicen tanto la patología como la fisiología del olfato en mono rhesus infectados por SARS-CoV-2, debido a su similitud con los humanos. **Meng et al. (2020).**

6. CONCLUSIONES

- ✓ Una autoevaluación de la disfunción olfativa-gustativa en pacientes puede conducir a un signo previo en la presencia del SARS-Cov-2, permitiendo controlar de forma más rápida su propagación disminuyendo además el colapso sanitario.
- ✓ La cavidad nasal puede ser un reservorio importante del virus
- ✓ La anosmia suele venir sin obstrucción nasal y puede aparecer como único signo clínico de la enfermedad.
- ✓ La detección de los posibles tipos celulares capaces de ser infectados de forma directa por SARS-CoV-2 como consecuencia de la expresión de receptores ACE2 y TMPRSS2, permite conocer los procesos a partir de los cuales se desencadena la disfunción olfativa-gustativa. **Brann et al. (2020)**
- ✓ Según varios estudios publicados como los de **Lee, Y. et. al (2020)**, la pérdida de olfato y gusto muestra una prevalencia mayor en mujeres y en jóvenes

- ✓ De acuerdo con estudios como **Wong et al. (2020)** y **Speth et al. (2020)** se observa una asociación negativa de la disfunción olfativa/gustativa con la edad avanzada.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. AGUILAR RAMÍREZ, P., ENRIQUEZ VALENCIA, Y., QUIROZ CARRILLO, C., VALENCIA AYALA, E., DE LEÓN DELGADO, J., y PAREJA CRUZ, A. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horizonte Médico* (Lima), 20(2).
2. BAGHERI, S. H., ASGHARI, A., FARHADI, M., SHAMSHIRI, A. R., KABIR, A., KAMRAVA, S. K., JALESSI, M., MOHEBBI, A., ALIZADEH, R., HONARMAND, A. A., GHALEHBAGHI, B., SALIMI, A., y DEHGHANI FIROUZABADI, F. (2020). Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 62.
3. BARÓN-SÁNCHEZ, J., SANTIAGO, C., GOIZUETA-SAN MARTÍN, G., ARCA, R., y FERNÁNDEZ, R. (2020). Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19. *Neurología (English Edition)*, 35(9), 633-638.
4. BILINSKA, K., JAKUBOWSKA, P., VON BARTHELD, C. S., y BUTOWT, R. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS chemical neuroscience*, 11(11), 1555-1562.
5. BRANN DH, TSUKAHARA T, WEINREB C ET AL. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*, 6(31)
6. CAÑETE VILLAFRANCA, R., NODA ALBELO, A. L., FERREIRA MORENO, V., BRITO PÉREZ, K., y GARCÍA HERRERA, A. L. (2020). SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. *Revista Médica Electrónica*, 42(3), 1862-1881.
7. CASTELLÓN, R. L., DEL BUSTO, J. E. B., y PÉREZ, L. C. V. (2020). Disfunción olfatoria y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2), 817.
8. CHOI, M., AIELLO, E. A., ENNIS, I. L., y VILLA-ABRILLE, M. C. (2020). El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertensión y riesgo vascular*, 37(4), 169-175.

9. CHRISTIAN RENZO, A. C. (2020). La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID-19. *Revista Cubana de Estomatología*, 57(3).
10. COSTANZO, L. (2011). *Fisiología* (4ªed.). Elsevier.
11. DE TOMÁS, J. F. A. (2020). Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento. *LEIOA, BIZKAIA, PAIS VASCO, SALUSPLAY*.
12. DELGADO-MURCIA, L. G., ÁLVAREZ-MORENO, C., y GRANADOS-FALLA, D. (2020). Citoquinas pro y anti-inflamatorias en la infección por SARS-CoV-2, en población de Colombia. *Infectio*, 25(2), 94-100.
13. DING, Y., HE, L., ZHANG, Q., HUANG, Z., CHE, X., HOU, J., WANG, H., SHEN, H., QIU, L., LI, Z., GENG, J., CAI, J., HAN, H., LI, X., KANG, W., WENG, D., LIANG, P., y JIANG, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of pathology*, 203(2), 622–630
14. DOTY R. L. (2019). Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handbook of clinical neurology*, 164, 3-13.
15. Ezpeleta, D., y García Azorín, D. (2020). Manual COVID-19 para el neurólogo general. *Sociedad Española de Neurología*. Ediciones SEN.
16. FORSTER, P., FORSTER, L., RENFREW, C., y FORSTER, M. (2020). Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(17), 9241-9243.
17. FRIED MARVIN, Introducción al olfato y al gusto. Revisión 2020. *Manuales MSD*. Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.
18. GALLUZZI, F., ROSSI, V., BOSETTI, C., y GARAVELLO, W. (2021). Risk Factors for Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Neuroepidemiology*, 55(2), 154-161.
19. GENGLER, I., WANG, J. C., SPETH, M. M., y SEDAGHAT, A. R. (2020). Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 5(3), 354–359.

20. HEIDARI, F., KARIMI, E., FIROUZIFAR, M., KHAMUSHIAN, P., ANSARI, R., MOHAMMADI ARDEHALI, M., y HEIDARI, F. (2020). Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology*, 58(3), 302–303.
21. IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ A, ROJAS-LECHUGA MJ, CHIESA-ESTOMBA C, CALVO-HENRÍQUEZ C, NINCHRITZ-BECERRA E, SORIANO-REIXACH M, POLETTI-SERAFINI D, VILLARREAL IM, MAZA-SOLANO JM, MORENO-LUNA R, VILLARROEL PP, MATEOS-SERRANO B, AGUDELO D, VALCARCEL F, DEL CUVILLO A, SANTAMARÍA A, MARIÑO-SÁNCHEZ F, AGUILAR J, VERGÉS P, INCIARTE A, SORIANO A, MULLOL J, ALOBID I (2020). Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*, 30(5), 346–357.
22. IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, A., ROJAS-LECHUGA, M. J., MULLOL, J., y ALOBID, I. (2020). Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Medicina Clínica*. 155(9), 403-408.
23. KLOPFENSTEIN, T., KADIANE-OUSSOU, N. J., TOKO, L., ROYER, P. Y., LEPILLER, Q., GENDRIN, V., Y ZAYET, S. (2020). Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et Maladies infectieuses*, 50(5), 436-439.
24. LECHIEN JR, CHIESA-ESTOMBA CM, DE SIATI DR, HOROI M, LE BON SD, RODRIGUEZ A, DEQUANTER D, BLECIC S, EL AFIA F, DISTINGUIN L, CHEKKOURY-IDRISSI Y, HANS S, DELGADO IL, CALVO-HENRIQUEZ C, LAVIGNE P, FALANGA C, BARILLARI MR, CAMMAROTO G, KHALIFE M, LEICH P, SOUCHAY C, ROSSI C, JOURNE F, HSIEH J, EDJLALI M, CARLIER R, RIS L, LOVATO A, DE FILIPPIS C, COPPEE F, FAKHRY N, AYAD T, SAUSSEZ S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261.

25. LEE, Y., MIN, P., LEE, S., y KIM, S. W. (2020). Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *Journal of Korean medical science*, 35(18).
26. LEUNG, J. M., NIIKURA, M., pA, C. W. T., AND SIN, D. D. (2020). COVID-19 and COPD. *European Respiratory Journal*, 56(2).
27. LEVINSON R., ELBAZ M., BEN-AMI R., SHASHA D., LEVINSON T., CHOSHEN G. y PARAN, Y. (2020). Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*.
28. LI, Y. C., BAI, W. Z., y HASHIKAWA, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552–555.
29. MAO, L., JIN, H., WANG, M., HU, Y., CHEN, S., HE, Q., CHANG, J., HONG, C., ZHOU, Y., WANG, D., MIAO, X., LI, Y., y HU, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690.
30. MATHESON, N. J., y LEHNER, P. J. (2020). How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science (New York, N.Y.)*, 369(6503), 510–511.
31. MENG, X., DENG, Y., DAI, Z., y MENG, Z. (2020). COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American journal of otolaryngology*, 41(5), 102581.
32. MIZRAJI, M., INGVER, C., KOLENC, F., y SAN MILLÁN, J. (2011). El sentido del gusto. *Actas Odontológicas (Publicación discontinuada)*, 8(2), 5-14.
33. MSC, J. D. M. M., y BETANCOURT, J. L. (2020). COVID-19: su neurotropismo, actividad ECA2 y posibles efectos del cinc como terapia. Una deducción justificada.
34. NETLAND, J., MEYERHOLZ, D. K., MOORE, S., CASSELL, M., y PERLMAN, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of virology*, 82(15), 7264-7275.
35. NINCHRITZ-BECERRA, E., SORIANO-REIXACH, M. M., MAYO-YÁNEZ, M., CALVO-HENRÍQUEZ, C., DE APODACA, P. M. R., SAGA-GUTIÉRREZ, C., y ALOBID, I. (2020). Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del

- gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. *Medicina Clínica*.
36. PARRA-IZQUIERDO, V., FLÓREZ-SARMIENTO, C., y ROMERO-SÁNCHEZ, C. (2020). Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 35(1), 21-29.
 37. PÉREZ ABREU, M. R., GÓMEZ TEJEDA, J. J., y DIEGUEZ GUACH, R. A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2).
 38. ROMERO-GAMEROS, C. A., LÓPEZ-MORENO, M. A., ANAYA-DYCK, A., FLORES-NAJERA, S. S., MENDOZA-ZUBIETA, V., MARTÍNEZ-ORDAZ, J. L., y WAIZEL-HAIAT, S. (2020). Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2. Análisis preliminar. *CONTENIDO CONTENTS*, 65(3), 147.
 39. RUBIO, J. L. C., MILLÁN, I. A., HIGUERAS, M. M., MEDINA, L. M., LÓPEZ, M. L., y TORRES, Á. C. (2020). Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 55(5), 286-288.
 40. RUIZ-BRAVO, A., y JIMÉNEZ-VALERA, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79.
 41. SANIASIAYA, J., ISLAM, M.A. y ABDULLAH, B. (2021), Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *The Laryngoscope*, 131(4), 865-878.
 42. SEPÚLVEDA, V., WAISSBLUTH, S., y GONZÁLEZ, C. (2020). Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 80(2), 247-258.
 43. SOLER, M. J., LLOVERAS, J., y BATLLE, D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica*, 131(6), 230-236.
 44. SPETH, M. M., SINGER-CORNELIUS, T., OBERLE, M., GENGLER, I., BROCKMEIER, S. J., y SEDAGHAT, A. R. (2020). Olfactory Dysfunction and

Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(1), 114–120.

45. SZÉKELY, A. D., y CSILLAG, A. (2005). The organ of taste. In *Atlas of the Sensory Organs* (pp. 187-198). Humana Press.
46. TORTOLERO, M. B. (2012). Aspectos generales de la percepción gustativa en humanos. *Revista electrónica portalesmédicos.com*, Vol. VII; nº 8; 378.
47. TRIANA-BEDOYA, G., y LEÓN-CARDONA, L. (2020). Tormenta de citoquinas y SARS-CoV-2: El desafío inmunológico. *Salutem Scientia Spiritus*, 6(1), 161-166.
48. TRUONG-TRAN, A., CARTER, J., RUFFIN, R., y ZALEWSKI, P. (2001). New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium. *Inmunology and Cell Biology*, 79(2), 170-177.
49. VAIRA, L. A., SALZANO, G., FOIS, A. G., PIOMBINO, P., y DE RIU, G. (2020). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International forum of allergy and rhinology*, 10(9), 1103–1104
50. WAISSBLUTH, S., MÜLLER, K., CRUZ, J. P., ARAYA, M., OGRODNIK, R., y GONZÁLEZ, C. (2018). Anosmia congénita aislada: Reporte de un caso clínico. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 78(3), 314-317.
51. WEE, L. E., CHAN, Y., TEO, N., CHERNG, B., THIEN, S. Y., WONG, H. M., WIJAYA, L., TOH, S. T., y TAN, T. T. (2020). The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2389–2390.
52. WELGE-LÜSSEN, A., HUMMEL, T., y ABOLMALI, N. (2014). *Management of Smell and Taste Disorders: a Practical Guide for Clinicians*. Thieme Verlag, Stuttgart.

53. WONG, D., GENDEH, H. S., THONG, H. K., LUM, S. G., GENDEH, B. S., SAIM, A., y SALINA, H. (2020). A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *The Medical journal of Malaysia*, 75(5), 574–581.
54. XU, J., ZHONG, S., LIU, J., LI, L., LI, Y., WU, X., LI, Z., DENG, P., ZHANG, J., ZHONG, N., DING, Y., y JIANG, Y. (2005). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(8), 1089–1096.
55. YAN, CH, MUNDY, DC y PATEL, ZM (2020). The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 5(2), 187–193.
56. ZHU, J., JI, P., PANG, J., ZHONG, Z., LI, H., HE, C., ZHANG, J., y ZHAO, C. (2020). Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1902–1914.