






## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Disfunciones quimiosensoriales del olfato y el gusto provocadas por el SARS-CoV-2

## Chemosensory dysfunctions of taste and smell caused by SARS-CoV-2

## Disfunções quimiossensoriais de olfato e paladar causadas pelo SARS-CoV-2

Aracelis García-Pérez<sup>I\*</sup> , Yordanka Sánchez-Figueras<sup>II</sup> , Marlene Isabel Hernández-Navarro<sup>III</sup> ,  
Alejandro Javier Sánchez-García<sup>IV</sup> , Fidel Sánchez-García<sup>V</sup> 

<sup>I</sup> Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Educación Médica y en Atención Integral a la Mujer. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Guantánamo, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica y en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Educación Médica. Profesora Auxiliar. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

<sup>IV</sup> Doctor en Medicina. Residente de Primer Año en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Asdrúbal López Vázquez". Guantánamo, Cuba.

<sup>V</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Asistente. Policlínico Universitario "Asdrúbal López Vázquez". Guantánamo, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [aragg@infomed.sld.cu](mailto:aragg@infomed.sld.cu)

Recibido: 27 de febrero de 2021

Aprobado: 10 de marzo de 2021

## RESUMEN

**Introducción:** múltiples reportes de la literatura científica avalan, que los trastornos del olfato y el gusto son cada vez más frecuentes desde el inicio de la COVID-19, ofreciendo diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar estas alteraciones. **Objetivo:** sistematizar las evidencias científicas disponibles, relacionadas con alteraciones del olfato y gusto producidas por SARS-CoV-2. **Método:** se desarrolló una revisión bibliográfica basada en el análisis documental, la sistematización y contrastación de la información científica realizada sobre el tema. Las búsquedas se realizaron en bases de datos disponibles (SciELO, Medline, Scopus, Medscape), con el buscador Google Académico. **Desarrollo:** la información se estructuró en aspectos morfofuncionales de los sistemas del

olfato y el gusto; estructura y replicación del SARS-CoV-2; interacción del virus con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, su afinidad por el receptor enzima convertidora; mecanismos fisiopatológicos de estas disfunciones. **Conclusiones:** aunque se describen las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes con COVID-19, no están totalmente esclarecidos los mecanismos fisiopatogénicos relacionados con estas disfunciones quimiosensoriales. No obstante, su aparición en ausencia de otras enfermedades respiratorias, debe alertar al personal de salud sobre la posibilidad de infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; anosmia; disgeusia



## ABSTRACT

**Introduction:** multiple scientific reports certified that disorders of taste and smell are more frequent since COVID-19 onset, reporting various pathophysiological mechanisms to explain these alterations. **Objective:** to methodize the available scientific evidence related to smell and taste disorders caused by SARS-CoV-2. **Method:** a bibliographic review, based on the documentary analyses, systematization and contrasting view of scientific information on the topic, was carried out. Search was conducted on available databases (SciELO, Medline, Scopus, Medscape), using the web search engine Academic Google. **Development:** information gathered was performed based on taste and smell morphofunctional aspects; structure and replication of SARS-CoV-2; virus interaction with renin-angiotensin-aldosterone system and its affinity for the converting enzyme receptor; pathophysiological mechanisms of these dysfunctions. **Conclusions:** although alterations of smell and taste are described in patients with COVID-19, the pathophysiological mechanisms associated with these chemosensory dysfunctions are not totally clarified. However, the onset of these symptoms in absence of other respiratory illnesses should alert health care personnel concerning to a possible SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; anosmia; dysgeusia; pathophysiological mechanisms

## RESUMO

**Introdução:** diversos relatos da literatura científica sustentam que os distúrbios do olfato e do paladar são cada vez mais frequentes desde o início da COVID-19, oferecendo vários mecanismos fisiopatológicos para explicar essas alterações. **Objetivo:** sistematizar as evidências científicas disponíveis relacionadas às alterações de olfato e paladar produzidas pelo SARS-CoV-2. **Método:** foi desenvolvida uma revisão bibliográfica a partir da análise documental, da sistematização e do contraste das informações científicas realizadas sobre o assunto. As buscas foram realizadas nas bases de dados disponíveis (SciELO, Medline, Scopus, Medscape), com a ferramenta de busca Google Scholar. **Desenvolvimento:** a informação foi estruturada em aspectos morfofuncionais dos sistemas olfativo e gustativo; estrutura e replicação de SARS-CoV-2; interação do vírus com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sua afinidade pelo receptor enzima conversora; mecanismos fisiopatológicos dessas disfunções. **Conclusões:** embora as alterações do olfato e do paladar sejam descritas em pacientes com COVID-19, os mecanismos fisiopatogênicos relacionados a essas disfunções quimiosensoriais não estão totalmente esclarecidos. No entanto, seu aparecimento na ausência de outras doenças respiratórias deve alertar o pessoal de saúde para a possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; anosmia; disgeusia; mecanismos fisiopatológicos

### Cómo citar este artículo:

García-Pérez A, Sánchez-Figueras Y, Hernández-Navarro MI, Sánchez-García AJ, Sánchez-García F. Disfunciones quimiosensoriales del olfato y el gusto provocadas por el SARS-CoV-2. Rev Inf Cient [Internet]. 2021 [citado día mes año]; 100(2):e3411. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3411>



## INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2019, la humanidad sufre las trágicas consecuencias de un brote epidémico de origen viral, aparecido en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en China. Inicialmente se consideró un evento local, pero el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial (OMS) lo declarada como pandemia con urgencia internacional, y se establece la denominación taxonómica oficial para el nuevo virus: coronavirus (CoV) tipo 2, asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (SARS-CoV-2), y a la enfermedad que causa, COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).<sup>(1,2,3,4)</sup>

Hasta el 4 de febrero de 2021, en el mundo se reportaron 190 países con casos de COVID-19, 105 millones 190 mil 695 personas confirmadas; 2 millones 285 mil 506 fallecidos y una letalidad del 2,17 %. En Las Américas 47 millones 213 mil 664 están contagiados, ha fallecido 1 millón 090 mil 150 personas, para una letalidad de 2,30 %.<sup>(5)</sup>

Los países que aportan más a estas cifras son: Estados Unidos, India, Brasil, Rusia, Reino Unido, Francia y España. En Cuba, el acumulado de casos confirmados por COVID-19, asciende a 31 mil 190 pacientes, de ellos, ingresados para vigilancia clínica epidemiológica 5 mil 544 enfermos y han fallecido de 229 personas hasta el cierre del día antes mencionado. Las provincias de La Habana, Santiago de Cuba y Guantánamo presentan las más altas tasas de incidencia por cada 100 mil habitantes.<sup>(5)</sup>

Los síntomas asociados a la COVID-19 son muy variados. En el informe de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes en 55 924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen fiebre, tos seca, astenia, expectoración, disnea, dolor de garganta, cefalea, mialgias o artralgias, escalofríos, náuseas o vómitos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis y congestión conjuntival.<sup>(6)</sup>

Se reporta en pacientes diagnosticados con la enfermedad alteraciones del sistema nervioso, donde las de los sistemas del olfato y el gusto no están exentas.<sup>(6,7,8,9)</sup>

Múltiples reportes de la literatura científica que incluyen los servicios clínicos y de Otorrinolaringología, avalan que las alteraciones del olfato (AO) y las alteraciones del gusto (AG) se han incrementado desde el inicio de la pandemia, y ofrecen diversos mecanismos fisiopatológicos que lo explican.<sup>(6-9)</sup>

Martínez en su estudio<sup>(8)</sup> hace referencia al realizado por Lechien y otros, en abril de 2020 en doce países europeos, donde se investigó la aparición de disfunciones olfativas y gustativas en pacientes portadores de COVID-19.

Investigaciones de Corea del Sur aportan que el 30 % de los pacientes con COVID-19 desarrollaron hiposmia y anosmia.<sup>(10,11)</sup> En Alemania se reporta que 2 de cada 3 casos confirmados tienen anosmia.<sup>(10)</sup>

En China e Italia, se presenta un número significativo de pacientes enfermos afectados con estos síntomas, al igual que en el área de Las Américas. También se reportan casos de anosmia en pacientes con COVID-19 sin otros síntomas asociados y, se ha observado, que pacientes menores de 40 años tienen mayor predisposición de desarrollar la enfermedad, manifestada únicamente por hiposmia, anosmia o alteraciones del gusto.<sup>(10,11)</sup>



En Cuba, existen publicaciones de autores cubanos relacionadas con COVID-19<sup>(8,9)</sup>, los investigadores de este estudio encontraron solo un trabajo de revisión narrativa relacionado con disfunciones del olfato y el gusto<sup>(10)</sup>, que no permite contrastar datos estadísticos del país con los reportados a nivel internacional.

El objetivo de este artículo es sistematizar las evidencias científicas disponibles, relacionadas con las alteraciones del olfato y el gusto producidas por el SARS-CoV-2.

## MÉTODO

El análisis documental, la sistematización y contrastación de la información científica realizada, a partir de una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, permitieron sistematizar las evidencias científicas disponibles, relacionadas con las alteraciones del olfato y el gusto producidas por SARS-CoV-2, así como sus mecanismos fisiopatológicos.

Para obtener la información deseada se realizaron búsquedas desde la Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo, en idioma español e inglés, en bases de datos disponibles que incluyeron: SciELO, Medline, Scopus, Medscape, con el buscador Google Académico, a partir de descriptores: SARS-Cov-2, COVID-19, anosmia, disgeusia, mecanismos fisiopatológicos.

## DESARROLLO

### Aspectos morfofisiológicos de los sistemas quimiosensoriales del olfato y el gusto

Los sistemas quimiosensoriales del olfato y el gusto permiten distinguir los alimentos indeseables o incluso mortales, de aquellos otros que resultan agradables y nutritivos. Los sabores de muchos alimentos son, en gran parte, una combinación de su gusto y olor; por eso algunos alimentos se sienten insípidos o saben distintos cuando una persona padece obstrucción nasal, a causa de un resfriado o gripe.<sup>(12)</sup>

Estos sentidos, desencadenan respuestas fisiológicas que intervienen en la digestión y en la preferencia de los alimentos, por este motivo son clasificados como sentidos viscerales; por su vínculo estrecho con la función digestiva.<sup>(18)</sup> Ambos se encuentran íntimamente relacionados a funciones emocionales y conductuales primitivas del sistema nervioso. Sus receptores son quimiorreceptores estimulados por moléculas disueltas en el moco nasal y la saliva, y exteroceptores ya que los estímulos tienen origen externo.<sup>(12)</sup>

El olfato es el menos conocido de los órganos sensoriales debido, en parte, a que constituye un fenómeno subjetivo que no puede estudiarse con facilidad en animales inferiores y está poco desarrollado en los seres humanos. Su naturaleza afectiva es mayor que la del gusto. Además de su importancia en la selección del alimento, es un excitante del impulso sexual.<sup>(13,14)</sup>



Los receptores olfatorios se localizan en una zona especializada de la mucosa del techo de la cavidad nasal, que presenta epitelio pseudoestratificado cilíndrico formado por tres tipos de células: olfatorias o sensoriales, sustentaculares o de sostén y células basales pequeñas. Su otro componente es el moco.<sup>(13)</sup>

En animales macrosmáticos (perros y otros con sentido del olfato muy fino) el área que abarca la membrana olfatoria es de mayor tamaño; en los animales microsmáticos como los seres humanos, es pequeña, ocupando un área de 5 cm<sup>2</sup> en el techo de la cavidad nasal. La mucosa olfatoria es el lugar del cuerpo donde el sistema nervioso se encuentra más cerca del mundo externo.<sup>(9,13)</sup>

Cada neurona olfatoria posee una dendrita corta y gruesa que se proyecta hacia la cavidad nasal, donde termina formando una perilla que contiene 10 a 20 cilios. Los cilios son prolongaciones no mielinizadas que poseen receptores específicos para los distintos olores (receptores odorantes). Últimamente el sistema olfatorio ha sido motivo de gran interés por el enigma biológico referido a que un órgano tan sencillo como el epitelio olfatorio, su representación cortical y carecer de alto grado de complejidad, discrimine más de 10 000 olores distintos, parte de la respuesta está en que existen numerosos receptores odorantes.<sup>(12,14)</sup>

Se han definido siete olores primarios: alcanforados, almizclados, florales, mentolados, etéreos, picantes y pútridos.<sup>(20)</sup> Las anomalías en la detección de los olores son la anosmia o ceguera para los olores (incapacidad para oler), hiposmia o hipoestesia (menor sensibilidad del olfato), hiperosmia (mayor sensibilidad olfatoria) y la disosmia o parosmia (sentido del olfato distorsionado).<sup>(12,14)</sup>

Por su parte, el sistema sensorial gustativo, tiene una peculiar índole afectiva, pues los sabores se reconocen como agradables o desagradables, lo cual tiene importancia para distinguir los alimentos apetecibles, nutritivos, de aquellos que puedan provocar daños al organismo.<sup>(15)</sup>

En la mucosa de la epiglotis, paredes de las papilas linguales (fundamentalmente caliciformes y fungiformes), paladar blando, faringe y parte proximal del esófago existen papilas gustativas que contienen los botones o corpúsculos gustativos (aproximadamente 10 mil), los cuales están formados por células sustentaculares Tipo I, Tipo II, sensoriales o Tipo III, y basales o Tipo IV.<sup>(12-14)</sup>

Este sistema discrimina las sensaciones gustativas primarias: agrio, salado, dulce, amargo y "umami"<sup>(13,14)</sup>, esta última deriva de una palabra japonesa que significa delicioso; agregada recientemente a los cuatro sabores clásicos, y es agradable y dulce, pero difiere del sabor dulce tradicional.<sup>(12-14)</sup>

Las alteraciones de este sistema provocan la ageusia o ceguera para el gusto, hipogeusia o disminución de la percepción del sabor, y disgeusia o paragusia que es la distorsión de la percepción del sabor, o se percibe sabor sin ingerir nada, sobre todo por efecto secundario de algunos medicamentos.<sup>(12,14)</sup>

Los autores refuerzan la idea de León y otros<sup>(9)</sup> que, si bien los enfoques actuales frente a la pandemia están concentrados en la búsqueda de opciones urgentes para salvar la vida de los enfermos, el desarrollo científico técnico de la medicina en los últimos tiempos ha obligado a los científicos a identificar marcadores biológicos en diferentes afecciones, como expresión del comportamiento

fisiológico o patológico de los mismos o para evaluar la eficacia de los ensayos clínicos, por lo que las AO y AG pudieran constituir marcadores preclínicos de la COVID-19.

## Estructura y replicación del SARS-CoV-2. Afinidad por el receptor enzima convertidora de angiotensina II

Para entender las AO y AG es necesario primeramente abordar parte de la estructura y replicación del SARS-CoV-2.

En la taxonomía de los virus, los coronavirus corresponden a la subfamilia de *Orthocoronavirinae*, que está incluida dentro de la familia *Coronaviridae*. Se componen de cuatro géneros, según su estructura genética: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género Betacoronavirus, de la familia *Coronaviridae*, orden Nidovirales, que contiene en su interior un genoma de ARN de cadena única.<sup>(15,16)</sup>

El término coronavirus se debe al peculiar aspecto en forma de corona de su envoltura, visible por microscopía electrónica, que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula. Son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kilobases. El genoma completo se aisló de nueve enfermos de Wuhan y contiene elementos específicos, que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales.<sup>(2,16,17)</sup>

Su cadena de ARN de 29 903 pares de bases, guarda relación en un 88 % con dos Betacoronavirus aislados en murciélagos, que según estudios filogenéticos estos animales fueron huésped original y reservorio.<sup>(3)</sup> Su envoltura, de diámetro entre 60 y 140 nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica.<sup>(2,16)</sup>

La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 comparte una homología del 96,2 y el 89 %, respectivamente, con los coronavirus RaTG13 y ZXC21 del murciélago, y un 82 % con el SARS-CoV.<sup>(16)</sup> Una de las teorías plantea que probablemente el pangolín sea el huésped intermediario, a través del cual, el SARS-CoV-2 llega al ser humano. Su genoma tiene un número variable de marcos de lectura abierta (ORF, del inglés: *open reading frame*), que son secuencias de ARN comprendidas entre dos codones, uno de inicio de la traducción y otro de terminación.

El de mayor tamaño se llama ORF 1a/b y codifica dos poliproteínas llamadas: poliproteínas 1a (pp1a) y poliproteínas 1b (pp1b). El resto de los ORF codifican otras proteínas accesorias y estructurales.<sup>(16)</sup>

El genoma restante codifica cuatro proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa de este virus: glucoproteína S de superficie, proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune<sup>(16)</sup>

La glucoproteína S está situada en la superficie externa de la envoltura y conforma una estructura tridimensional en el “dominio que se liga al receptor” de la célula huésped y facilita el anclaje del virus.





Consta de dos subunidades: S1, que determina el tropismo por el receptor específico y, S2, que interviene en el proceso de fusión de las membranas celular y viral.<sup>(17)</sup>

El virus SARS-CoV-2 utiliza básicamente dos proteínas de la superficie de las células para entrar en ellas: ACE2 (*angiotensin converting enzyme II*) y TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*), además como se mencionó la proteína S (*spike*), clave en la superficie celular, funciona como una llave que se une a la proteína ACE2, (receptor o “cerradura”). Cuando esto ocurre, entra en acción la proteasa TMPRSS2, enzima que corta la proteína S en sus dos subunidades (S1 y S2), y permite la incursión del virus mediante el proceso de endocitosis. Una vez que el virus entra en las células, forma una cubierta con la membrana celular como si fuese un escudo que la sujeta, “agarrándose” a los receptores ACE2.<sup>(18,19,20,21)</sup>

El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor, es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ECA2. Tras la unión, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada del ARN genómico al compartimento intracelular.<sup>(22)</sup>

Ya en el interior celular, se activa un proceso de traducción de poliproteínas que, a su vez, se escinden por proteólisis en proteínas menores hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. Se trata de un proceso muy dinámico en el que, después, las ARN polimerasas sintetizan ARN mensajeros subgenómicos que, a su vez, se traducirán en proteínas víricas. El ensamblaje final del ARN genómico y proteínas víricas esenciales en viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Los viriones son transportados en vesículas y, finalmente, liberados para infectar a otras células en un nuevo ciclo.<sup>(23)</sup>

La depleción del receptor de la ECA2 de la membrana celular hace que los efectos dañinos de la angiotensina II se multipliquen y, en consecuencia, se produzca un deterioro agudo de la función donde se exprese dicho receptor para la enzima. Es por esto, que la población hipertensa y diabética fundamentalmente, que enferma de COVID-19, sea muy vulnerable a las complicaciones, debido al aumento de la angiotensina II. Una hipótesis pendiente de confirmar postula que el empleo de los inhibidores de la ECA, habitualmente usados en dichos pacientes, conduciría a un aumento de la expresión de ECA2, lo que haría a las células más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.<sup>(19,24)</sup>

Además, existen concentraciones elevadas de citoquinas y quimiocinas en el plasma de estos pacientes, como interleucinas, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonia de macrófagos, proteína interferón inducida por gamma, proteína quimiotáctica de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de necrosis tumoral alfa.<sup>(15)</sup>

El sistema de inmunidad adquirida actúa en un segundo momento, y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, denominada tormenta de citocinas, que recuerda al síndrome de linfocitosis hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales, todo lo anterior genera alteraciones en la coagulación y fallo multiorgánico.<sup>(25,26)</sup>



Algunos autores sugieren que el virus puede infectar el sistema nervioso central (SNC), donde el nivel de expresión de ECA2 es muy bajo.<sup>(9,19,24,27)</sup> Aunque queda mucho por esclarecer la etiopatogenia de las disfunciones del sistema nervioso y de los sistemas nerviosos sensoriales como parte de este y, muy particularmente, del olfato y el gusto; una infección directa a estas mucosas por el virus, provocaría alteraciones de las modalidades y submodalidades sensoriales que procesan estos sistemas, teniendo en cuenta que la mucosa olfatoria, particularmente, es el lugar del cuerpo donde el sistema nervioso se encuentra más cerca del mundo externo, como se expresó anteriormente.<sup>(9,13)</sup>

### **Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción del olfato y el gusto en pacientes con COVID-19**

La anosmia y, secundariamente, la ageusia y otros trastornos del olfato y gusto, son frecuentes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, pudiendo aparecer de forma súbita.<sup>(28,29,30,31)</sup>

Ya es conocido que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 como puerta de entrada celular y que la proteína S de la superficie de los coronavirus permite la unión al receptor celular; así como, también, que el virus requiere a la serina proteasa TMPRSS2 para la preparación de la proteína S y subsiguiente fusión de las membranas virales y celulares.<sup>(32)</sup>

El neuroepitelio olfatorio expresa ACE2 y TMPRSS2; sin embargo, ni las neuronas sensoriales olfatorias ni las neuronas del bulbo olfatorio expresan genes ACE2 y TMPRSS2, que sí se expresan en las células de sostén o de soporte, las células madre y perivasculares. Estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 de células no neuronales conduce a la anosmia.<sup>(33)</sup>

Se han considerado varias vías principales para explicar las alteraciones del olfato en pacientes con COVID-19:<sup>(34)</sup>

- Una vía normal, donde las moléculas odorantes se unen a la neurona receptora olfatoria (NRO), esta transmite la información a través de la placa cribiforme (hueso) a la célula mitral en el bulbo olfatorio del cerebro. El epitelio olfatorio también contiene células de soporte (células sustentaculares SuC) y células madre que pueden regenerar SuC y NRO.
- Una obstrucción/congestión nasal y rinorrea, donde es posible que los olores no lleguen a la neurona receptora olfatoria, por aumento de moco, produciendo obstrucción inflamatoria de las hendiduras olfatorias como causa conductiva, o anosmia posviral con alteración del neuroepitelio olfatorio como causa sensoroneural.
- La pérdida de neuronas receptoras olfativas con el bloqueo del proceso de codificación de la información por daño y/o muerte de la NRO.
- La infiltración cerebral que afectan a los centros olfatorios, que afecta la modalidad sensorial, porque el virus afecta las neuronas del cerebro.
- El daño de las células de soporte en el epitelio olfatorio que afecta la transmisión de la información del olor, porque la SuC (que ayuda a la NRO con el procesamiento de olores) está dañada por el virus.



La expresión neuronal de ACE2/TRMPSS2 facilitaría la infección cerebral a través del transporte axonal anterógrado a lo largo del nervio olfatorio, mientras que la expresión no neuronal de ACE2/TRMPSS2 pudiera establecer el epitelio olfatorio de la cavidad nasal como reservorio viral. Las SuC normalmente participan en el procesamiento de los odorantes endocitosando el complejo proteico que se une a estos, manteniendo los cilios de las neuronas receptoras olfativas maduras (mORN) y manteniendo la integridad epitelial. Una vez que penetre el coronavirus y se acumula en las SuC (que expresan abundantemente las proteínas ACE2 y TMPRSS2), se altera la sensación olfativa ya que se interrumpen las funciones esenciales de las mismas.<sup>(34)</sup>

Se desconoce si el virus puede transferirse de la SuC a neuronas receptoras olfativas maduras que carecen de las proteínas ACE2 y TMPRSS2, pero tienen axones que se extienden hasta el cerebro. Tanto la célula SuC como las mORN pueden ser reemplazadas por células madre, el reemplazo de SuC es mucho más rápido que el de mORN.<sup>(34)</sup>

Por lo tanto, la recuperación funcional después de la anosmia suele ser más rápida que el tiempo necesario para el reemplazo neuronal, maduración de los cilios y crecimiento de los nuevos axones desde el epitelio olfatorio, a través de la placa cribiforme para formar sinapsis en el bulbo olfatorio.<sup>(35,36)</sup>

La evolución temporal de los eventos celulares que pueden provocar la pérdida del olfato y su recuperación en pacientes con COVID-19 se describen a continuación: el día 0 de la infección, muerte de célula sustentacular; los días 1 y 2 los cilios de las neuronas receptoras olfativas se desintegran, los olores (odorantes) no se mezclan y la consecuencia es la anosmia; los días 3-7 se regeneran las células madre; el octavo día las células sustentaculares apoyan el crecimiento de los cilios; y los días 9 y 10 los odorantes se unen a los cilios y el sentido del olfato se recupera.<sup>(34)</sup>

La pérdida del gusto no se ha estudiado tan a fondo <sup>(34)</sup> como la pérdida del olfato. La fisiopatología exacta de la anosmia y ageusia en la infección por coronavirus no está totalmente esclarecida. Las células receptoras gustativas se regeneran a partir de las células precursoras o basales cada 10-14 días, por tanto, es previsible que el gusto se recupere antes que el olfato.<sup>(7, 31,37)</sup>

Los receptores de la enzima ECA-2, que utiliza el SARS-CoV-2 para unirse y penetrar en la célula, se expresan ampliamente en las células epiteliales de la mucosa oral, faringe, lengua y glándulas salivales; por lo que el virus utiliza el receptor ACE2 en el epitelio gustativo como puerta de entrada celular. Igual que para el olfato, la proteína S permite la unión al receptor celular SARS-CoV-2 y requiere, también, de la serina proteasa TMPRSS2 para separar a la proteína S, y la subsiguiente fusión de las membranas virales y celulares relacionadas con el gusto. Una vez instaurada la enfermedad, el virus tendrá la capacidad de alterar el equilibrio de la microbiota oral e inmunosuprimir al paciente, lo que permite la posible aparición de infecciones oportunistas.<sup>(7,31,37)</sup>

Otra posible respuesta para comprender la disgeusia es que durante el brote del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012, se evidenció que este coronavirus tenía afinidad con los receptores del ácido siálico, lo cual podría darse en el SARS-CoV-2. El ácido siálico es un componente fundamental de la mucina salival y protege las glucoproteínas que transmiten moléculas gustativas dentro de los poros gustativos durante la digestión. De esta manera, el SARS-COV-2 podría ocupar los sitios de unión del



ácido siálico en las papilas gustativas, provocando alteraciones en la percepción del gusto. Una reducción de ácido siálico en la saliva se asocia con un aumento en el umbral gustativo.<sup>(7, 31,37)</sup>

Se postula, además, que el virus puede tener la capacidad de infectar no solo las células receptoras del gusto, sino también a los nervios craneales relacionados con la información gustativa, vasos sanguíneos circundantes y células del sistema nervioso central; esto último, en espera de teorías más confirmatorias.<sup>(7,10)</sup> Si bien las AO pueden conllevar a las AG, es posible que no siempre se presenten a la vez, ya que poseen mecanismos neurales periféricos y centrales diferentes; sin embargo, debido a la estrecha correlación entre ambos sistemas, una puede conllevar a la otra.

Las papilas gustativas de la lengua identifican los sabores y las terminaciones nerviosas de la nariz (receptores olfatorios), identifican el olor. Ambas señales se transmiten al cerebro, el cual integra la información para que los sabores puedan ser reconocidos y apreciados. Algunos sabores, tales como el salado, amargo, dulce y ácido, se pueden reconocer sin el sentido del olfato, no así otros más complejos, que requieren la intervención de ambos sistemas. Se ha demostrado en modelos de ratones la penetración transneuronal a través del bulbo olfativo del SARS-CoV.<sup>(7,31,37)</sup>

Muchos han sido los reportes y variabilidad de estudios de las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes con SARS-CoV-2, ya que los métodos utilizados para describir los hallazgos clínicos han sido distintos. Por ejemplo, el primer estudio europeo realizado por Giacomelli y colaboradores en Italia, evaluaron a 59 pacientes hospitalizados por COVID-19 a través de una entrevista, de los cuales el 33,9 % refirió alguna alteración del olfato y/o gusto, y el 18,6 % ambos síntomas, ningún paciente relató anosmia únicamente.<sup>(28)</sup>

Otro estudio realizado en Francia por Klopfenstein, *et al.* (2020), en 114 pacientes también hospitalizados, arrojó que el 47 % (54/114) refirió anosmia y el 85 % (46/54) disgeusia.<sup>(38)</sup>

En Europa la investigación multicéntrica realizada por Lechien, *et al.* (2020) con 417 enfermos en 12 hospitales de Francia, Bélgica, Italia y España, confirmó que 357 (85,7 %) y 357 pacientes (88,8 %) manifestaron trastornos del olfato y del gusto, respectivamente.<sup>(39)</sup>

Levinson y colaboradores en Israel evaluaron en un estudio de cohorte a 42 pacientes hospitalizados con síntomas leves, reportando que el 35,7 % presentó anosmia y el 33,3 %, disgeusia; 14 pacientes presentaron anosmia con disgeusia, y solo 1 paciente presentó anosmia sin disgeusia. En promedio, las alteraciones aparecieron 3,3 días después del inicio de la enfermedad y duraron 7,1 días (mediana) para la disgeusia y 7,6 días (mediana) para la anosmia.<sup>(33)</sup>

En un estudio retrospectivo de 214 pacientes hospitalizados, llevado a cabo por Mao y un equipo de investigadores (2020) en China, confirmó que sólo el 5,1 % (11/214) de los pacientes presentó AO y el 5.6 % (12/214) AG.<sup>(40)</sup>

En Estados Unidos Yan, *et al.*, incluyeron un total de 1 480 pacientes con síntomas similares a los del virus de la influenza a los que se les realizó la PCR para SARS-CoV-2. Se informó pérdida de olfato y gusto



en el 68 y 71 %, respectivamente, de los pacientes COVID-19 positivo (n=59), en comparación, con el 16 y el 17 % de los pacientes con COVID-19 negativo (n=203) ( $p < 0,001$ )<sup>(41)</sup>

Otros investigadores reportan estudios donde utilizaron la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) que demostró que el 98 % de los pacientes con COVID-19 (n=60) presentaba algún tipo de AO, con un 33 % de pérdida grave y un 58 % de anosmia.<sup>(42)</sup> En Italia se utilizó la olfatometría *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC), encontrando una AO del 73,6 % (53 pacientes) de los enfermos con COVID-19 (n=72).<sup>(42)</sup> Vaira, *et al.* En Italia, también, informaron una frecuencia de anosmia del 19,4 % en 320 casos de COVID-19; sin embargo, el estudio no proporciona información sobre el método de medición de la pérdida del olfato.<sup>(7)</sup>

A partir de la sistematización de las evidencias científicas disponibles relacionadas con el tema de investigación, es una realidad en la situación epidemiológica actual, que la anosmia y la disgeusia de reciente comienzo, deben ser consideradas como síntomas de alerta temprana de infección por SARS-CoV-2, incluso en ausencia de otros síntomas respiratorios; sobre todo en países donde la utilización de pruebas objetivas electrofisiológicas sean limitadas, y se apele más a la subjetividad del paciente, a partir del umbral olfativo individualizado.

## CONCLUSIONES

Las disfunciones quimiosensoriales del olfato y del gusto provocadas por el SAR-CoV-2 pueden considerarse como excelentes predictores de la infección, sin embargo, no están totalmente esclarecidos los mecanismos fisiopatogénicos relacionados con estas alteraciones, a pesar de los grandes esfuerzos que realiza la comunidad científica internacional. Futuras investigaciones deben esclarecer si los mecanismos patogénicos guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados a la neurovirulencia por el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el sistema nervioso central y al neurotropismo del virus, al afectar tanto a neuronas como a células gliales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. [Internet]. 2020 [citado 24 Enero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020]
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable at origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar [citado 22 Ene 2021]; 579(7798):270-273. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 22 Ene 2021]; 17:181-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
4. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, *et al.* Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: A meta analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 92(10):1902-1914. DOI: <http://www.doi.org/10.1002/jmv.25884>



5. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Parte de cierre del día 4 de febrero de 2021 a las 9:00 am. [Internet]. 2021 [citado 4 Feb 2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=5681>
6. Maiz CL, Rodríguez ON. Aspectos clínicos de la Covid. Medicina Respiratoria. [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 13(2):25-35. Disponible en: <https://www.neumologíaysalud.es/descargas/R13/R132-4.pdf>
7. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. The Laryngoscope [Internet]. 2020 [citado 24 Ene 2021]; 130(7):1787. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.28692>
8. Martínez PS. Impacto de la COVID-19 en Otorrinolaringología. Rev Cubana Otorrinol Cirug Cabeza Cuello [Internet]. 2020 [citado 24 Ene 2021]; 4(3):[aproximadamente 4 p.]. Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/149>
9. León CR, Bender del BJE, Velázquez PLC. Disfunción olfatoria y COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 24 Ene 2021]; 10(2). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/download/817/837>
10. Sepúlveda CV, Waissbluth AS. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? Rev Cubana Otorrinol Cirug Cabeza Cuello [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 80:247-258. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v80n2/0718-4816-orl-80-02-0247.pdf>
11. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. ENT UK [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>
12. Ganong. Fisiología Médica 23 edic. México: McGraw Hill Companies; 2010. p. 219-226.
13. Damiani JS, Dovale A. Sentidos Químicos. En: Colectivo de autores. Morfofisiología II. 2da ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2015. p. 129-135.
14. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13 ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U; 2016. p. 1686-1700.
15. Rodríguez RLC, Núñez LV. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (Covid 19). FUNDACIÓN BENAİM [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 30(Número Especial):8. Disponible en: <http://raq.fundacionbenaim.org.ar/notas-especial-covid/3-FISIOPATOLOGIA-Y-MANIFESTACIONES.pdf>
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al*. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 395(10224):565-74. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30251-8/fulltext)
17. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med [Internet]. 2020 Mar [citado 21 Ene 2021]; 14:185-192. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
18. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 367(6485):1444-1448. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>



19. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *BioRxiv* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 202(5):756-759. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462411/>
20. Kuhn J.H., Li W., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: A functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2004 [citado 21 Ene 2021]; 61(21):2738–2743. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079798/>
21. Qian Z., Travanty E.A., Oko L., Edeen K., Berglund A., Wang J. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2013 [citado 21 Ene 2021]; 48(6):742-748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727876/>
22. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV –a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009 [Internet]. 2009 [citado 21 Ene 2021]; 7:226-36. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak –an update on the status. *Mil Med.* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 7:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
24. Lu G., Hu Y., Wang Q., Qi J., Gao F., Li Y. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* [Internet]. 2013 [citado 21 Ene 2021]; 500:227–231. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature12328>
25. Dávila PAE. Infección por SARS-CoV2, epidemiología, manifestaciones clínicas, inmunología: tratando de entender la enfermedad. *RIUS ISSN 2683-7544 (impresa)//ISSN 2683-8001* [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 2:15-23. Disponible en: <http://publicaciones.uap.edu.ar/index.php/revistaRUIS/article/download/908/838>
26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 382:1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
27. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 92(6):552-555. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
28. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [citado 21 Ene 2021]; 71(15):889-890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cia330>
29. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 92(7):705-706. DOI: <http://doi:10.1002/jmv.25828>
30. Barón SJ, Santiago GC. Goizueta-San Martín, Arca R, Fernández R. Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurología* [Internet]. 2020 Nov-Dic [citado 22 Ene 2021]; 35(9):633-638. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386364/>
31. Nemeth KME, Carolina Paz Matus AC, Carrasco SRR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomat* [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 14(4):555-560. Disponible en: <http://www.ijodontostomatology.com/es/articulo/manifiestaciones-orales-de-la-infeccion-por-covid-19/>





32. Z Hou P, Y Ang X, W Ang X, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 579: 270-273. DOI: <http://doi:10.1038/s41586-020-2012-7>
33. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, *et al.* Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Med Rxiv* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]. DOI: <http://doi:10.1101/2020.04.11.20055483>
34. Butowi R, Von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 1073858420956905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488171/>
35. Bryche B, StAlbin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, ArGouilh M, y otros. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 89:579-586. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332942/>
36. Liang F. Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 11(5):493. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291085/>
37. Aquino-Canchari CR. La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID-19. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2020 [citado 22 Ene 2021]; 57(3):e3369. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3369>
38. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gen-drin V, *et al.* Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 50(5):436-439. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
39. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR, Horoi M, le Bon SD, Rodriguez A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 277:2251-2261. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
40. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 77(6):683-690. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
41. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, De Conde AS. Association of chemo-sensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 10(7):806-813. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/>
42. Izquierdo DA, Rojas LMJ, Mullold J, Alobidd I. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [citado 21 Ene 2021]; 155(9):403-408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290212/>

#### Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.





**Contribución de los autores:**

AGP, YSF y MIHN participaron en la conceptualización, metodológica, revisión bibliográfica y redacción de la versión final del artículo.

AJSG y FSG contribuyeron a la búsqueda bibliográfica y a la redacción del artículo.

Todos los autores revisaron, hicieron lectura crítica y aprobaron la versión final.

