

Disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19. Posible mecanismo fisiopatogénico.

Olfactory dysfunction in patients with COVID-19. Possible physiopathogenic mechanism

Samantha Llera Iglesias

Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Medicina. "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba .

RESUMEN

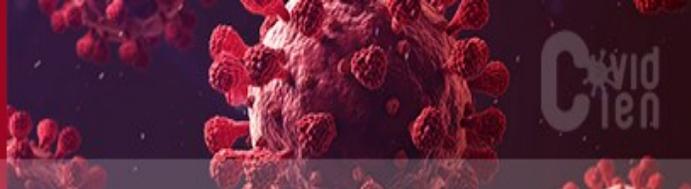
Con el propósito de analizar las posibles causas que justifican la aparición de la disfunción olfatoria en pacientes con la enfermedad COVID-19, se realizó una revisión de los artículos publicados acerca del tema; se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y se emplearon las bases de datos Pubmed , Scielo, y Medscape. Se describieron los mecanismos fisiopatogénicos planteados, tanto la causa conductiva (obstrucción inflamatoria con edema transitorio de las hendiduras olfatorias ,congestión nasal y rinorrea) como la causa sensorineural (daño y/o muerte de la neurona receptora olfatoria, de las células de soporte, de las células madre olfativas y las células de Bowman, pérdida de los cilios de las neuronas sensoriales; desestructuración de las láminas regulares del epitelio olfativo por apoptosis; diseminación del virus al bulbo olfativo e infiltración a las neuronas

del cerebro). Se consideró que la principal teoría está relacionada con una causa sensorineural.

ABSTRACT

In order to analyze the possible causes that justify the appearance of olfactory dysfunction in patients with COVID-19 disease, a review of the articles published on the subject was carried out; The Google Scholar search engine was used and the Pubmed, Scielo, and Medscape databases were used. The proposed physiopathogenic mechanisms were described, both the conductive cause (inflammatory obstruction with transient edema of the olfactory clefts, nasal congestion and rhinorrhea) and the sensorineural cause (damage and / or death of the olfactory receptor neuron, of the supporting cells, of the olfactory stem cells and Bowman cells, loss of the cilia of sensory neurons; destructuring of the regular sheets of the olfactory epithelium by apoptosis; spread of the virus to the olfactory bulb and infiltration to brain neurons). The main theory was considered to be related to a sensorineural causes

Key Words: Olfactory system, Olfactory dysfunction, Coronavirus COVID-19 infections



INTRODUCCION:

Muchas enfermedades pueden estar asociadas con disfunción olfatoria, incluyendo las causas congénitas, los trastornos postinfecciosos, las enfermedades rinosinuales, el traumatismo craneoencefálico, las enfermedades neurodegenerativas, entre otras.¹⁻³

Las infecciones víricas del sistema respiratorio constituyen un problema de salud pública. Los virus respiratorios que afectan al ser humano con mayor frecuencia son el de la gripe, el ortopneumovirus (virus respiratorio sincitial), el metaneumovirus humano y el coronavirus. Los coronavirus infectan principalmente a las aves y los mamíferos, pero pueden infectar a los humanos y causar enfermedades en diversos grados, desde un resfriado común hasta un síndrome respiratorio agudo severo. Se conocen dos coronavirus, SARS-CoV que fue descubierto en 2002, y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) descubierto en 2012, que han sido capaces de producir enfermedades respiratorias graves con epidemias importantes.^{4,5}

En diciembre de 2019, aparece un brote epidémico de origen viral, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en China. Inicialmente se consideró un evento local, la Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y posteriormente, el 11 de marzo de 2020 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, enfermedad por Coronavirus, COVID-19 (coronavirus disease 2019). El alto potencial de transmisión interhumana de SARS-CoV-2 llevó rápidamente a una epidemia en China y la consecuente pandemia global.^{4, 6-10}

Los síntomas asociados a la COVID-19 son muy variados. Incluyen fiebre, tos seca, en algunos casos producción de esputo, astenia, anorexia, expectoración, disnea, dolor de garganta, cefalea, mialgias o artralgias, escalofríos, mareos, dolor abdominal, náuseas o vómitos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis y congestión conjuntival, alteraciones del olfato y del gusto, también se ha reportado síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad severa o neumonía crítica y falla multiorgánica o *shock*.^{2,4, 6, 7, 11-16}

En este sentido, las disfunciones quimiosensoriales del olfato, provocadas por el SAR-CoV-2 se han incrementado, aunque no están totalmente esclarecidos sus mecanismos fisiopatogénicos.

Siendo el propósito del trabajo analizar las posibles causas que justifican la aparición de la disfunción olfatoria en pacientes con la enfermedad COVID-19

Para la realización del trabajo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico, la revisión se dirigió a los artículos publicados en revistas especializadas médicas que están certificadas para ese fin. Se emplearon las bases de datos Pubmed, Scielo y Medscape.

DESARROLLO:

El sistema olfatorio

El sistema olfatorio tiene subdivisiones periféricas (neuroepitelio olfatorio y los fascículos nerviosos) y centrales (bulbo olfatorio y sus conexiones centrales). El neuroepitelio olfatorio, se sitúa en el techo de cada cavidad nasal, específicamente en la lámina cribiforme, y ocupa un área de aproximada de 1,5 a 2,5 cm². El neuroepitelio olfatorio consta de dos capas: la mucosa olfatoria y la lámina propia.^{1, 2,4, 16-24}

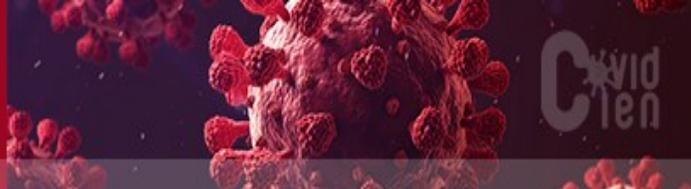
En base al criterio anatómico e inmunohistoquímico, pueden ser identificadas varios tipos celulares: neuronas sensoriales ciliadas bipolares, células de soporte, células con microvellosidades, células basales globosas, células basales horizontales y células de los ductos de las glándulas submucosas o de Bowman.^{1, 2,4, 15-23} Las neuronas ciliadas bipolares actúan como receptoras y transductoras, sobre la superficie ciliada existen proteínas de unión específica son capaces de captar olores que se han introducido en la película mucosa del epitelio olfatorio. Las moléculas odoríferas desencadenan la formación de segundos mensajeros, los que se observan en la cascada de transducción que se activa a nivel distal de los receptores acoplados a las proteínas G.^{1, 2,4, 16-24}

Las glándulas de Bowman son capaces de producir el líquido mucoso que disuelve las sustancias odoríferas. La capa de moco consiste en una solución acuosa de mucopolisacaridos, inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), proteínas antimicrobianas (lisozima y lactoferrina) y diversas enzimas. Además, el moco contiene diversas macromoléculas, algunas trasudadas del plasma y otras de síntesis local. Las funciones generales del moco están relacionadas con la inactivación de tóxicos, virus y bacterias inhalados y con el transporte y la modificación de diversos estímulos olfativos y feromonas. La secreción mucosa está regulada por el sistema nervioso vegetativo que afecta tanto a la secreción de las glándulas de Bowman y de las células de sostén, como a la sensibilidad de las mismas células sensoriales.²²

En diferentes partes del sistema olfatorio (mucosa nasal, células sustentaculares, bulbos olfatorios) se expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 o ECA2) y TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2), así como la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2 o ECA-2)^{6,7,25}

Las células olfatorias, entre 10 y 15 millones en cada fosa nasal del adulto, se reproducen continuamente por mitosis, y se pierden por descamación. El ciclo dura aproximadamente 3 meses.¹

Los axones de las neuronas olfatorias se agrupan en cerca de 20 fascículos, que luego formarán los nervios olfatorios



par craneal I, que entrarán a la cavidad craneal a través de la lámina cribiforme del etmoides, continuando hacia el bulbo olfatorio. Las sinapsis de las neuronas sensoriales se realizan, en el bulbo, en los glomérulos olfatorios, compuestos por la terminal axónica de dichas células y por las dendritas de las células mitrales y las células en penacho, que son células que están presentes en el bulbo.^{1, 2, 4, 16-24}

Los axones de las células mitrales y “en penacho” abandonan el bulbo, formando el tracto olfatorio que penetra en el encéfalo a nivel de la unión anterior entre el mesencéfalo y el cerebro; allí se divide en dos vías, una que sigue en sentido medial hacia el área olfatoria medial del cerebro, y la otra en sentido lateral hacia el área olfatoria lateral, estas proyecciones olfatorias, con sinapsis sucesivas en el núcleo olfatorio anterior y tubérculo olfatorio, terminan en el paleocórtex (corteza prepiriforme, entorrinal, sistema límbico e hipotálamo), donde se producen los fenómenos de discriminación olfatoria, de emoción asociada a los olores y de regulación conductual y neuroendocrina, y al neocórtex (corteza orbitofrontal) vía núcleos de relevo talámicos, donde se producen los fenómenos de percepción consciente del olor y otros de discriminación.^{22, 23}

Coronavirus. Coronavirus (CoV) tipo 2, asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (SARS-CoV-2).

Los coronavirus 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 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. Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, llamados alfa, beta, delta y gamma coronavirus.^{4, 9, 10, 24} Los coronavirus son agentes causales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y, ocasionalmente, neurológicas. Tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden afectar al ser humano y otras especies (aves y mamíferos, incluyendo murciélagos, felinos, roedores y al ganado porcino).^{4, 26} Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan al ser humano: alfacoronavirus 229E y NL63, y betacoronavirus HKU1, OC43, coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).^{4, 9, 10}

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN. Su envoltura, cuyo diámetro oscila entre 60 y 140 nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica. Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales. El genoma consta de un ARN de cadena única de 29.903 pares de bases que guarda una estrecha relación (88%) con dos betacoronavirus aislados en murciélagos.^{4, 9, 10} El SARS-CoV-2 saltó al ser humano a través de un huésped intermedio, probablemente el pangolín. Su genoma tiene un número variable de marcos de lectura abierta, que son secuencias de ARN comprendidas entre dos codones, uno de inicio de la traducción y otro de terminación. El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II ((ACE2 o ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor.^{9, 10, 27} El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ACE2 o ECA2.^{9, 10} 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. Una vez en el interior celular, se activa un proceso de traducción de poliproteínas, hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. El ensamblaje final del ARN genómico y proteínas víricas esenciales en viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.^{4, 9, 10, 28} Una vez que el SARS-COV-2 accede a las células y subsecuentemente libera su material genético (ARN), es reconocido por receptores de la inmunidad innata localizados de manera intracelular, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), RIG-1 y MDA 5, activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de IFN tipo I (α y β) cuyo objetivo es interferir en la replicación viral. Por otra parte, los antígenos virales pueden ser procesados por las células presentadoras de antígeno mediante su MHC-I al TCR del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la liberación de sus enzimas proteolíticas (citotoxicidad). Al mismo tiempo, comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios (tormenta de citocinas) como: IL-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos) y TNF-α (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR).^{9, 10}

Fisiopatología de la disfunción olfatoria

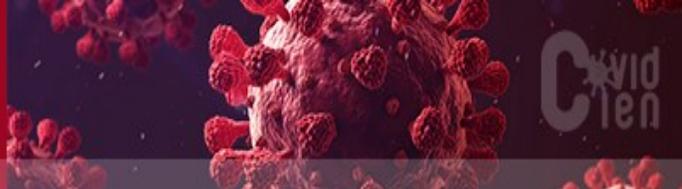
Las alteraciones del olfato comprenden un variado espectro de disfunciones en la capacidad olfativa y se pueden clasificar teniendo en cuenta varios criterios.^{1, 2, 18, 29}

Desde el punto de vista cuantitativo, en cuanto a la intensidad de la alteración, se clasifican en:

Anosmias/Hiposmias: Los términos de anosmias e hiposmias, se definen como la pérdida total de capacidad olfativa, así como el aumento cuantitativo del umbral olfativo, respectivamente. A su vez, las anosmias pueden clasificarse en anosmias de transmisión o conducción y neurosensorial. Las anosmias de transmisión son provocadas por una obstrucción a nivel nasal, impidiéndose de esta manera la llegada de moléculas odoríferas al epitelio ciliado de las fosas nasales, lugar donde se encuentran los receptores. Las anosmias neurosensoriales se desarrollan cuando la lesión se localiza en cualquier punto de la vía nerviosa entre el epitelio olfativo y la corteza cerebral. Este tipo de patología se divide en tres grupos dependiendo de su localización. De esta manera, si la lesión afecta al epitelio sensorial, ésta se denomina anosmia epitelial; si la lesión se localiza en los fascículos del primer par craneal, corresponde a anosmia retroepitelial. En cambio, si la lesión afecta al bulbo olfatorio, el tracto olfatorio lateral, las áreas paleocorticales, el neocórtex olfatorio o sus interconexiones, se denomina anosmia central.

- **Hiperosmia:** Corresponde a una alteración en la cual produce una disminución del umbral olfativo aumentando la sensibilidad olfatoria. Se considera un trastorno poco frecuente, que puede estar asociado a condiciones tales como embarazo y enfermedad de Basedow- Graves.

Desde el punto de vista cualitativo, en cuanto a la calidad de la alteración, entendidas como la incapacidad de identificar correctamente los olores, se clasifican en:



Revisión Bibliográfica

- Disosmias (cacosmia y la parosmia)
Parosmia: percepción alterada de un olor cuando el estímulo está presente. Corresponde a una interpretación de un olor agradable como desagradable o viceversa. Suelen aparecer en cuadros psicóticos, tumores y epilepsia.
Cacosmia: Corresponde a percepción de un olor desagradable ocasionado en el organismo sin que exista moléculas olorosas en el ambiente.

- Fantosmia: Sensación olfatoria sin presencia de estímulo. También se le denomina alucinación olfatoria.
Se ha reportado en la literatura, una gran cantidad de pacientes con anosmia durante la infección con SARS-CoV-2.^{2, 4-7, 11-16, 18, 19, 21, 29, 30, 31} Hay que señalar que la anosmia/hiposmia ya ha sido relacionada previamente con la infección por coronavirus, reportándose hasta en un 40% de los casos. La fisiopatología de base es la congestión primaria de la mucosa, que lleva a obstrucción nasal y pérdida olfativa del tipo obstructiva. En la mayoría de los casos la anosmia desaparece una vez que resuelve el cuadro clínico y la obstrucción, pero algunos pacientes permanecen con anosmia debido a la afección neuronal inducida por el virus. Se cree que uno de los mecanismos sería la disrupción de las neuronas olfatorias. Por otro lado, se ha observado que entre 32% y 66% de los pacientes con anosmia posviral tienen recuperación espontánea a 1 y 3 años plazo respectivamente.^{3, 16}
Aunque los síntomas olfatorios asociados con COVID-19 comúnmente han sido descritos como una pérdida súbita del olfato o gusto, existen una amplia gama de manifestaciones de disfunción quimiosensitiva. Estos incluyen al olfato orthonasal o retronasal alterado, gusto alterado, parosmia, parageusia y fantosmia. Además de los distintos tipos de alteraciones, también existen distintos niveles de gravedad, como la hiposmia, anosmia, hiperosmia, hipogeusia y ageusia.^{2, 5, 6, 7, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 25}

La fisiopatología exacta de la disfunción olfatoria posviral continúa en estudio. No hay síntomas específicos de las vías respiratorias superiores que permitan distinguir la COVID-19 de manera confiable de otros tipos de infecciones respiratorias virales. Podría corresponder a una causa conductiva o una causa sensorioneural.⁵

Con respecto a la causa conductiva se ha planteado que es producida por una obstrucción/congestión nasal y rinorrea, donde es posible que los olores no lleguen a la neurona receptora olfatoria,¹⁶ por aumento de moco, produciendo obstrucción inflamatoria con un edema transitorio de las hendiduras olfatorias.

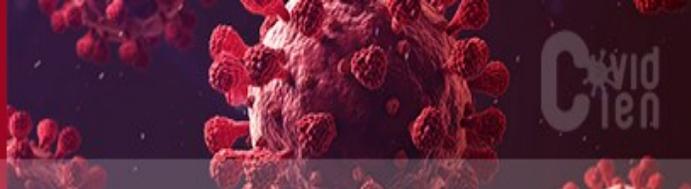
Sin embargo algunos autores no están de acuerdo con este mecanismo por cuanto plantean que las clásicas manifestaciones clínicas nasales, secundarias a la infección viral aguda de las vías respiratorias superiores, tales como obstrucción nasal, rinorrea y prurito, se encuentran ausentes en los pacientes con COVID-19⁵, otros reportan en sus hallazgos que la disfunción olfatoria apareció antes (11,8%), después (65,4%) o al mismo tiempo (22,8%), que los síntomas locales en oído, nariz y garganta, con la particularidad de no estar asociada a la rinorrea.^{6, 7, 15, 25, 30, 31}

Actualmente muchos abogan que la principal teoría de la patogénesis de la pérdida del olfato en la COVID-19 hay que relacionarla con una causa sensorioneural, por alteraciones en cualquier punto de la vía nerviosa entre el epitelio olfativo y la corteza cerebral (anosmia epitelial, retroepitelial y central). Planteándose alteración del neuroepitelio olfatorio con el bloqueo del proceso de codificación de la información por daño y/o muerte de la neurona receptora olfatoria. El daño de las células de soporte en el epitelio olfatorio que afecta la transmisión de la información del olor, porque las células sustentaculares, ayudan a la neurona receptora olfatoria con el procesamiento de olores; se ha propuesto además, que la pérdida del olfato en los pacientes infectados puede deberse al impacto directo no solo en las células de soporte, sino también en las células madre olfativas y las células de Bowman. Se sugiere que los cilios de las neuronas sensoriales se pierden tras la infección viral; la alteración de la integridad del epitelio olfativo vinculada a la apoptosis, el epitelio está organizado en láminas regulares, que son desestructuradas por la infección por coronavirus; diseminación del virus al bulbo olfativo, que es la primera estación de relevo cerebral del sistema olfativo y la infiltración cerebral que afectan a los centros olfatorios centrales porque el virus infecta a las neuronas del cerebro.^{2, 4, 5, 6, 7, 11-16, 18, 19, 21, 25, 30, 31}

Se ha reportado que los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal, y, en ciertas circunstancias que todavía no se comprenden bien, podrían atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC). La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. El virus podría interactuar en la microcirculación cerebral mediante la proteína de espícula S con los receptores de la ECA2 expresados en el endotelio capilar, infectar a las células del endotelio y replicarse en su interior, y, una vez causado daño endotelial, propagarse a las neuronas.

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). El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 como puerta de entrada celular y la proteína S de la superficie de los coronavirus permite la unión al receptor celular; el virus requiere a la serina proteasa TMPRSS2 para la preparación de la proteína S y subsiguiente fusión de las membranas virales y celulares.^{14, 15, 25, 26, 29} 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 pudiera conducir a la anosmia. La pérdida consecuente del trofismo del epitelio conduce además a la pobre renovación de las células basales, lo que evidencia la mayor duración de esta disfunción incluso a veces de meses después de la curación. Estas células también regeneran las neuronas olfativas, ya que este es un receptor tipo I. La expresión neuronal de ACE2/TRMPSS2 facilitaría la infección cerebral a través del transporte axonal anterógrado a lo largo del nervio olfatorio, provocando diseminación de la corteza olfatoria, mientras que la expresión no neuronal de ACE2/TRMPSS2 pudiera establecer el epitelio olfatorio de la cavidad nasal como reservorio viral. Las células olfativas dañadas liberan factores inflamatorios que conducen a alteraciones del microambiente y de-terioro de las neuronas. Los astrocitos lesionados suelen liberar moduladores inflamatorios y citocinas (neuroprotektoras y neurotóxicas) y varios factores neurotróficos.^{25, 27} En todos los sitios del sistema olfatorio se ha detectado inflamación persistente y aumento de células inmunitarias.^{2, 4, 5, 11-16, 18, 19, 21, 25, 30, 31}

Página 4

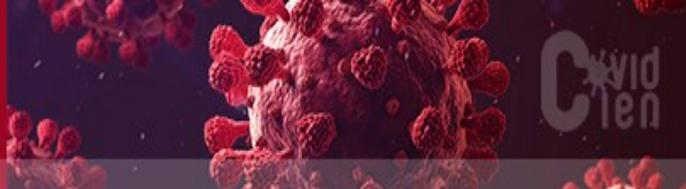


CONCLUSIONES:

No están totalmente esclarecidos los mecanismos fisiopatogénicos de la disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19. La principal teoría de la patogénesis de la pérdida del olfato está relacionada con una causa sensorineural, por alteraciones en cualquier punto del sistema olfatorio tanto a nivel periférico (neuroepitelio olfatorio y los fascículos nerviosos) como centrales (bulbo olfatorio y sus conexiones centrales): alteración del neuroepitelio olfatorio por daño y/o muerte de la neurona receptora olfatoria, de las células de soporte (células sustentculares), de las células madre olfativas y las células de Bowman. Pérdida de los cilios de las neuronas sensoriales; desestructuración de las láminas regulares del epitelio olfativo por apoptosis; diseminación del virus al bulbo olfativo e infiltración a las neuronas del cerebro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Carrillo B, Carrillo V, Astorga A, Hormachea D. Diagnóstico en la patología del olfato: Revisión de la literatura. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. [Internet]. 2017; [Consultado 15/9/2021]; 77: 351-360. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162017000300351
2. Sepúlveda V, Waissbluth S, González C. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. [Internet]. 2020; [Consultado 23/9/2021]; 80(2): 247-258. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000200247&lang=pt
3. Mullol J., Mariño-Sánchez F., Valls M., Alobid I., Marin C. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. [Internet]. 2020; [Consultado 15/9/2021]; 145:773-776. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145875>
4. Carod-Artal F.J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID 19. Rev Neurol. [Internet]. 2020; [Consultado 15/9/2021]; 70 (9): 311-322. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020179>
5. Waizel-Haiat S, Waizel-Bucay J. La pérdida del olfato, un indicador preliminar de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. [Internet]. 2021; [Consultado 15/9/2021]; 59 (1):4-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33666408> <https://www.redalyc.org/journal/4577/457766370004/html/>
6. Halabe-Cherem J, Salado-Burbano JC y Nellen-Hummel H. Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2. Gac Med Mex. 2021; [Consultado 20/12/2021]; 157: 657- 659. Disponible en <http://www.gacetamedicademexico.com> DOI: <http://www.dx.doi.org/10.24875/GMM.21000624>
7. Pérula de Torres LA, González-Lama J, Jiménez García C, Sánchez Montero R, Rider Garrido F, Ortega López Y et al. Frecuencia de aparición y validez predictiva de la disfunción olfatoria y del gusto en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2021; [Consultado 20/12/2021]; 156(12):595-601. Disponible en: <http://www.elsevier.es/medicinaclinica> <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.005>
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020]
9. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. Neumol Cir Torax. [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 79 (3): 185-196. Disponible en: <https://www.revistanct.org.mx> <https://dx.doi.org/10.35366/96655>
10. Alvarado Amador I, Bandera Anzaldo J, Carreto Binaghi LE, Pavón Romero GF, Alexandre García A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 33 (s1): s5-s9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/infectologiapediatrica> <https://dx.doi.org/10.35366/96667>.
11. Maíz CL, Rodríguez ON. Aspectos clínicos de la Covid. Medicina Respiratoria. [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 13(2):25-35. Disponible en: <https://www.neumologiasalud.es/descargas/R13/R132-4.pdf>
12. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. The Laryngoscope [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 130(7):1787. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.28692>
13. Martínez PS. Impacto de la COVID-19 en Otorrinolaringología. Rev Cubana Otorrinol Cirug Cabeza Cuello [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 4(3): e149. Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/149>
14. León CR, Bender del BJE, Velázquez PLC. Disfunción olfatoria y COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 10(2): e817 Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/download/817/837>
15. 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; [Consultado 19/9/2021]; 100(2):1-15. e3411. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3411>



16. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2020; [Consultado 15/9/2021]; 155(9): 403-408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290212/>
17. Smith T, Bhatnagar K. Chapter 2 - Anatomy of the Olfactory System. *Handbook of Clinical Neurology*. [Internet]. 2019; [Consultado 23/9/2021]; 164: 17-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>
18. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *The Lancet Neurology*. [Internet]. 2021; [Consultado 23/9/2021]; 20(9): 753-761. Disponible en: [https://www.em-consulte.com/revue/LANEUR/presentation/lancet-neurology-the/http://www.thelancet.com/laneur/article/pii/S1474-4422\(21\)00182-4/fulltext](https://www.em-consulte.com/revue/LANEUR/presentation/lancet-neurology-the/http://www.thelancet.com/laneur/article/pii/S1474-4422(21)00182-4/fulltext)
19. Dias de Melo G, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*. [Internet]. 2021; [Consultado 23/9/2021]; 13 (596): eabf8396. Disponible en: <https://stm.sciencemag.orghttps://www.science.org/doi/full/10.1126/scitranslmed.abf8396>
20. Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutiérrez MF, Millares R. Sensopercepción olfatoria: una revisión. *Rev Med Chile*. [Internet]. 2011; [Consultado 15/9/2021]; 139 (3): 362-367. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v139n3/art13.pdf>
21. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, Shasha D, Levinson T, Choshen G et al. Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Med Rxiv. Infectious Diseases*. [Internet]. 2020 [Consultado 15/9/2021]; 1(3). Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20055483v1/http://doi:10.1101/2020.04.11.20055483>
22. Tresguerres J. A. F. Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich Escriche E, Gil-Loyzaga P et al. *Fisiología Humana*. Cap15. 3era edición. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U. Pág. 241-253. 2005.
23. Guyton A, Hall JE. *Tratado de Fisiología Medica*. Unidad X El sistema nervioso: B. Los sentidos especiales. Elsevier España, S.L. Cap. 53. Pág. 648-654. 2011. Disponible en: <http://booksmedicos.org>, <http://www.Studentconsult.com>.
24. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, [Internet]. 2019; [Consultado 1/10/2021]; 17: 181-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/>
25. González Aguilar, V., Camaño Carballo, L., & Pimienta Concepción, I. (2021). Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes Covid-19. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 577-582.
26. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. [Internet]. 2020; [Consultado 1/10/2021]; 63: 457-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009228/> doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
27. 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; [Consultado 1/10/2021]; 14(2):185-192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170560/> <https://doi:10.1007/s11684-020-0754-0>
28. 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; [Consultado 1/10/2021]; 367: 1444-1448. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/> doi: 10.1126/science.abb2762
29. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Olfactory Dysfunction in COVID-19, a Review of the Evidence and Implications for Pandemic Management. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 2020; [Consultado 20/12/2021]; 71 (6): 379-385 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001651920300790>
30. Torres Blanco B, Sal Redondo C. La disfunción olfatoria: un síntoma persistente en la covid-19. *Clínica Cotidiana, Med Gen Fam*. [Internet]. 2020; [Consultado 15/9/2021]; 9 (3). Disponible en: <http://mgyf.org/la-disfuncion-olfatoria-un-sintoma-persistente-en-la-covid-19/>
31. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., de Siati D.R., Horoi M., le Bon S.D., Rodriguez A. 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 [Consultado 1/10/2021]; 277(8):2251-2261. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7134551> doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.