



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Trastorno del gusto y del olfato asociado a pacientes
COVID- 19.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANAHI PALACIOS BARRIOS

TUTOR: Mtra. TATIANA GALINA GALICIA MACIAS

VoBo

14/Diciembre/21

Cd. Mx.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

Este trabajo representa el fin de un ciclo que, con hechos, sacrificios, trabajo, lucha y esfuerzo, realizados no solo por mí, sino también por mis padres, hermanas y pareja he podido completar y cumplir.

Este trabajo principalmente lo dedico a mi madre Cirila, una mujer fuerte y admirable y a mi padre Gregorio, un hombre firme y sabio, gracias, mamá y papá por no dejarme sola en ningún instante, por siempre alentarme a creer en que podía, por creer en mí desde que decidí emprender este camino, gracias siempre por sus sabios consejos, por sus charlas de ánimo y siempre saberme escuchar en mis aventuras, triunfos y fracasos, gracias por darme todos esos sabios consejos de vida que me dieron valor todos los días de seguir adelante y sobre todo gracias por haberme acompañado hasta el día de hoy, sin su amor, apoyo y confianza yo no estaría en donde hoy me encuentro, cumpliendo mis sueños. Siempre los admiraré por todo lo que han logrado juntos y siempre los amaré.

Gracias a mis hermanas, Aguid, Aidee y Araceli, por siempre ser un gran ejemplo de lucha y fortaleza, siempre las admirare por su dedicación y constancia en todo lo que se proponen y logran cumplir. Gracias por ser siempre mi impulso, por su motivación constante a superarme, por su compañía, por apoyarme cuando lo necesite y no soltarme cuando triunfe. Siempre serán mi gran ejemplo de vida y amor.

Finalmente, Gracias a mi gran compañero, mejor amigo y pareja, Alberto, por ser mi equipo durante todos estos días, gracias por las palabras de aliento que siempre tenías para mí en cada situación, por tu ayuda cuando más lo necesitaba, por caminar conmigo hasta el día de hoy, gracias por todas las veces que junto a mi reíste, lloraste, me has ayudado a crecer y has crecido conmigo y sobre todo gracias por ser y estar, te admiro y te amo.

Índice

1.	Introducción.....	4
2.	Propósito	6
3.	Contenido	7
3.1	Antecedentes del SARS-CoV y SARS-CoV 2.....	7
3.2	Historia de la Pandemia de COVID-19 en México.....	11
3.3	Características fisiopatológicas del virus SARS-CoV-2.....	16
3.3.1	Mecanismo de entrada celular.....	17
3.3.2	Proteínas de replicación.	18
3.3.3	Replicación y transcripción.....	19
3.3.4	Tormenta de citoquinas.....	19
3.3.5	Ensamblaje y liberación.	20
3.4	COVID – 19 Historia Natural de la Enfermedad.....	20
3.5	Mecanismo de transmisión de SARS-CoV-2.....	23
3.6	Diagnóstico.	25
3.7	Signos y Síntomas de COVID-19.....	30
3.7.1	Manifestaciones Orales.....	31
3.8	Definición de trastorno.	33
3.9	Generalidades del gusto y del olfato	34
3.10	Trastorno del gusto y del olfato por COVID-19.	40
3.10.1	Diagnóstico de los trastornos del gusto y el olfato.	42
3.10.2	Fisiopatología de los trastornos del gusto y del olfato por COVID-19.	45
3.11	Tratamiento y rehabilitación.	49
4.	Conclusión.....	51
5.	Referencias.	53
6.	Anexos	58

1. Introducción.

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, designado SARS-CoV-2 el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, como el causante de un brote de enfermedad respiratoria aguda en Wuhan, China, posteriormente llamada COVID-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019, La Organización Mundial de la Salud la declara pandemia el 11 de marzo de 2020.

Este virus es parte del orden Nidovirales y familia Coronaviridae, con un genoma de ARN de cadena simple. 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. El virus SARS-CoV contiene una glicoproteína en su envoltura que se une a su receptor celular, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), mientras que MERS-CoV se une a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Luego de fusionarse con la membrana celular, el genoma del ARN viral se libera en el citoplasma e inicia el proceso de replicación del genoma viral.

En este trabajo hablaré de como la enfermedad por COVID-19 ha afectado los sentidos del gusto y del olfato generando trastornos después de haber padecido dicha enfermedad ya sea leve o asintomática, dejando como secuela la anosmia y la hipogeusia como principales signos. Asimismo, se explica como es el mecanismo de acción de SARS-COV- que con las investigaciones de diferentes autores hasta el día de hoy se ha podido desarrollar un tratamiento y una rehabilitación con lo que hasta ahora se conoce sobre el SARS-COV-2.

Según los primeros informes clínicos provenientes del continente asiático, los síntomas más frecuentes relacionados a la enfermedad eran la fiebre, tos seca, la disnea, las mialgias, las artralgias, la cefalea, la diarrea, la rinorrea y el dolor

de garganta. Sin embargo, un número cada vez mayor de estudios, destacan una forma de presentación atípica de la enfermedad que incluye la alteración del olfato y el gusto. Manifestaciones que van a ser más frecuentes en pacientes con síntomas leves o moderados de la enfermedad.

Se ha reportado que de 5.1 a 98% de los enfermos de COVID-19 tienen alteraciones del olfato y gusto, que se manifiestan incluso antes de todos los síntomas, lo que conlleva a la gran importancia de reconocer a estas alteraciones como biomarcador de la enfermedad. Se han propuesto tres vías de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso: 1) la vía hematológica, 2) la vía directa, la hipótesis mayormente aceptada consiste en la propagación del virus a través del neuroepitelio de la hendidura olfatoria con la consiguiente invasión del bulbo olfatorio y el sistema nervioso central y 3) el transporte axonal retrógrado al sistema nervioso central.

A la fecha, ninguno de los tratamientos farmacológicos propuestos contra las alteraciones del olfato y gusto tienen suficiente evidencia científica que respalde su prescripción. En cuanto al pronóstico de las alteraciones del gusto y olfato la recuperación tiende a ser completa en un lapso de 0 a 30 días, durante los primeros ocho días se reporta mejoría en 27% a 31.9% de los pacientes después del alivio de los síntomas generales.

2. Propósito

A partir de la revisión bibliográfica describir la Historia Natural de la Enfermedad del COVID – 19 para resaltar los signos propuestos como patognomónicos (trastornos del gusto y del olfato) así como el conocimiento del diagnóstico y la rehabilitación, con toda la información conocida hasta la fecha.

3. Contenido

3.1 Antecedentes del SARS-CoV y SARS-CoV 2.

SARS-CoV

Se describe por primera vez en la historia a un coronavirus de afección a humanos en el año de 1965 por Tyrrell y Bynoe quienes nombraron en ese momento al virus como "B814". La presencia del agente infeccioso se demostró al inocular a voluntarios sanos con el medio de cultivo del virus, teniendo como consecuencia la producción de enfermedades de vía respiratoria superior.

Posteriormente Almeida y Tyrrell por medio de observaciones con microscopía electrónica del "B814", describieron estructuras de tamaño 80-150 nm. con proyecciones desde su superficie que asemejaban una corona y en 1975 se bautizó a este virus como Coronavirus.

Antes del 2002, los coronavirus patógenos para el ser humano eran el CoV 229E (HCoV-229E) y HCoVOC4. Estos coronavirus se manifiestan clínicamente como infecciones respiratorias altas, leves, en pacientes adultos inmunocompetentes y como una infección más severa afectando a niños, adultos mayores y pacientes inmunosuprimidos.

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad respiratoria viral causada por un coronavirus.

Los CoV no se habían considerado como patógenos altamente virulentos hasta el brote de "neumonías atípicas" en noviembre del 2002 en la ciudad de Foshan de la provincia de Guangdong, China.

La primera vez que se reportó el SARS fue en el continente de Asia en febrero de 2002, el virus se propagó de pequeños mamíferos, siendo los gatos civeta los principales portadores, ya que estos se vendían como alimento en un mercado de animales vivos en la provincia de Guangdong, China. Probablemente los gatos habían sido infectados por un murciélago el cual es huésped frecuente del Coronavirus.

El contagio por humanos se da a raíz del viaje a Hong Kong de un nefrólogo chino proveniente de Guangdong quien contagia en un hotel a múltiples personas, la enfermedad se difunde rápidamente a Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá.

En el mes de enero del 2003 hubo hospitalizaciones de 55 pacientes los cuales su diagnóstico era “neumonía atípica” encontrando como patógeno causal SARS-CoV en al menos 3 pacientes por medio de aislamiento en un cultivo de hisopado nasal y serología positiva en 48 pacientes.

La enfermedad se propago rápidamente a más de 25 países de, Norteamérica, Europa, Suramérica y Asia, por lo que se ocasiono por primera vez que los centros para el Control y Prevención de Enfermedades negaran los viajes a diferentes regiones, para un control mayor de diseminación del virus.

El 15 marzo de 2003, la OMS nombró la enfermedad como SARS y la declaró una amenaza para la salud mundial. Posteriormente, el 22 de marzo a este nuevo beta coronavirus se le denominó SARS-CoV y se estableció como el causante de estas neumonías atípicas.

La principal vía de transmisión del SARS-CoV fue al tener contacto cercano con personas positivas siendo el medio gotas respiratorias o con algún objeto contaminado.

El total de casos registrados en el 2003 de 8,096 y 774 muertes con una tasa de letalidad de 9.6%. La OMS declaró el fin de la epidemia en julio 2003.

Este brote se contuvo y fue rápidamente controlado por lo que no se informaron de nuevos casos desde el año 2004.

En el año 2005 investigadores independientes reportaron la existencia de SARS-CoV en murciélagos herradura el cual tenía una similitud en secuencia de nucleótidos de humanos y gatos civetas del 88-92% sin embargo, no se encontraron progenitores directos del SARS-CoV más allá de 15 años por lo que, la recombinación de RNA es reciente.

La hipótesis sobre el SARS-CoV en su cepa SZ3 en mamíferos gatunos se recombinó con dos cepas la WIV16 y Rf4092 de murciélagos ya existentes por vía de transmisión fecal-oral.

Dejando así civetas infectadas las cuales fueron transportadas al mercado de Guangdong, siendo donde el virus se diseminó entre las civetas del mercado y adquiriendo otras mutaciones antes de ser transferido al ser humano.

SARS-CoV-2

La nueva cepa de coronavirus llamado SARS-CoV-2 se reportó por primera vez en la ciudad de Wuhan, localizada en el departamento de Hubei, China a finales de diciembre del 2019.

Para el 9 de enero de 2020, la OMS emitió una declaración para un cierto número de casos “las autoridades chinas han hecho una preliminar determinación de un nuevo coronavirus, identificado en una persona hospitalizada con neumonía en Wuhan.”

El virus inicialmente se denominó como; 2019-nCoV, pero, la OMS lo renombró “Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) el 12 de enero de 2020 pero, posteriormente se renombro como SARS-CoV-2 en febrero 12 de 2020.

El 11 de marzo de 2020 la OMS anuncio que el brote de COVID-19 podría ya ser y caracterizarse como “pandemia” ya que el virus se estaba propagando cada vez más en todo el mundo.

Este virus que como ya se ha mencionado anteriormente es perteneciente a la familia *Coronaviridae* donde se encuentran los virus del Síndrome Respiratorio Agudo ya sea Grave o Severo: SARS-CoV.

Fue reportado por el medico oftalmólogo llamado Li Wenliang quién al advertir a las autoridades sanitarias fue acusado por el gobierno de divulgar una noticia

falsa, finalmente fallece por neumonía severa por SARS-CoV-2 el 30 de diciembre de 2019.

Desde entonces la cepa se ha esparcido por todos los continentes a excepción de la Antártida.

Los primeros casos fueron relacionados con personas que tuvieron asistencia a un mercado de mariscos y animales exóticos en china, una hipótesis anteriormente presentada, menciona que los coronavirus que han infectado a humanos tienen origen zoonótico, principalmente por su gran cercanía filogenética de un 96% a un coronavirus hallado en murciélagos.

En china como se sabe el comercio animal ilegal es muy común y el pangolín no está fuera de sus listas, sus escamas en la medicina tradicional son muy utilizadas y su carne contiene un alto porcentaje en valor nutricional, por lo que no es difícil que llegue a los humanos y esté involucrado en las principales teorías del SARS-CoV-2.

El virus alojado en el murciélago es el denominado Bat-CoV RaTG13, hasta el momento no se ha definido por completo la especie intermediaria que pudo haber pasado SARS-CoV-2 de los murciélagos a los humanos, sin embargo una hipótesis menciona que, existe una diferencia en el dominio de receptor en la proteína S entre SARS-CoV-2 y Bat-CoV RaTG13, pero, estudios demostraron que dicha diferencia es similar en los coronavirus del pangolín malayo, su secuencia es parecida con el coronavirus humano en un 90% por lo que el pangolín pudo haber funcionado como medio de recombinación y al mismo tiempo de intermediario para que el coronavirus del murciélago llegará hasta los humanos, no obstante SARS-CoV-2 tiene otra secuencia distinta en la proteína S la cuál es rica en aminoácidos básicos importantes para el ciclo replicativo que no está presente ni en los coronavirus de pangolín ni de murciélago, por ello es que la hipótesis del pangolín no es certera y aún está en discusión.

Este es el tercer brote grave de coronavirus en menos de 20 años, después del Síndrome de Respiratorio Agudo Severo (SARS 2002-2003) y el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS 2012).

En México el primer caso de COVID-19 se reportó el 27 de febrero de 2020.

3.2 Historia de la Pandemia de COVID-19 en México.

El 31 de diciembre del 2019 se identificó a una serie de pacientes afectados con neumonía de una etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en sus oficinas en dicho país es informada acerca de estos casos.

Para el 9 de enero de 2020, la OMS emitió una declaración para un cierto número de casos “las autoridades chinas han hecho una preliminar determinación de un nuevo coronavirus, identificado en una persona hospitalizada con neumonía en Wuhan”.

En México el primer caso de COVID-19 se reportó el 27 de febrero de 2020 en un paciente con antecedentes de haber viajado a Italia, se encontraba hospitalizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México.

El primer fallecimiento se reportó el día 18 de marzo del 2020. El día 24 de marzo se decretó por la Secretaría de Salud fase 2 de “Contingencia Sanitaria” con 475 casos confirmados, esto provocó medidas estrictas de distanciamiento social, confinamiento y restricción laboral.

El 21 de abril se declara la fase 3, en este mes se ven aumentados drásticamente los casos, para el mes de mayo se reportan 40,186 casos confirmados, 24,856 casos sospechosos y 9,378 casos activos.

En ese momento los estados con mayor reporte de casos fueron: Ciudad de México, Baja California y Sinaloa.

México es el país con menor número de pruebas diagnósticas aplicadas a la población en todo el mundo.

Hasta ese momento se reportaron 4,220 fallecimientos por esta causa, lo que aporta una letalidad del 10.5%.

Para el 1 de junio de 2020 se anuncia “La nueva Normalidad” basado por un semáforo regional y las medidas tomadas por el gobierno de la Ciudad De México para contener el contagio de SARS-CoV-2 son:



Ilustración 1: Número de entidades que las han aplicado en algún momento de la emergencia sanitaria.

Hasta el 22 de julio de 2020 se habían realizado 861,852 pruebas para detectar por la técnica de PCR al coronavirus Sars-Cov2, de las cuales 411,673 resultaron negativas (47.8%), 362,274 resultaron positivas (42.0%) y se habían acumulado 41,190 defunciones.

Para el día 14 de noviembre ya se superaba el millón de casos confirmados y las muertes por el virus rebasaban los 100.000 entrando en el top 10 de todo el mundo., por lo que el día 18 se decide regresar al semáforo rojo por un exceso de ocupación hospitalaria.

Los fallecimientos por coronavirus marcaron ayer uno de los hitos indeseables, y no hay certidumbre de dónde podrá detenerse el impacto de la pandemia. Las cifras ponen al país entre los más afectados en el mundo.

Países con más muertes en el mundo | Top 10 | NÚMERO DE MUERTES



FUENTE: TRSEARCH - ESTUDIO: ESTADÍSTICAS COVID 19 DEL 19 DE NOVIEMBRE DEL 2020

Ilustración 2: Número de fallecimientos en el mundo por COVID-19.

El 23 de diciembre del 2020 aparece una nueva esperanza para los mexicanos ya que el gobierno anuncia la llegada de las primeras vacunas contra el COVID-19 siendo la Pfizer y BioNTech, en esta primera etapa fueron aplicadas el 24 de diciembre a todo el personal de salud en primera línea.

El 20 de enero México recibe de Argentina, 5,230 litros de la vacuna de AstraZeneca para ser envasados.

A pesar de la vacunación, las medidas de contingencia y el semáforo epidemiológico los contagios por COVID-19 en México aumentan debido a los días festivos y celebraciones a partir del mes de noviembre como lo son: buen fin, día de la virgen, navidad, año nuevo y día de reyes, llegando a más de 22.000 nuevos contagios para enero del 2021.

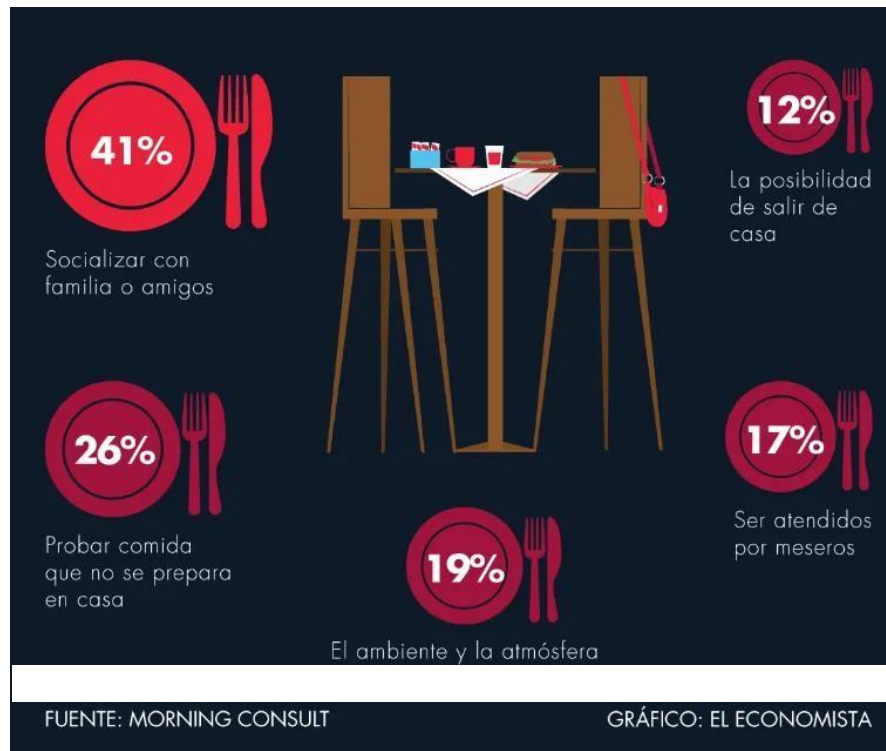


Ilustración 3: Lo que extraña el mexicano de salir a comer.

El 15 de febrero de 2021 se retoma la campaña de vacunación teniendo diferentes vacunas México tiene convenios con las farmacéuticas: Pfizer-BioNTech, Cansino, COVAX, AstraZeneca, Sputnik V, Sinovac, Janssen y Moderna, estas serían las aplicadas a la población de la ciudad de México, siendo la segunda etapa los adultos mayores y el personal de salud restante, la etapa número tres a personas de 50 a 59 años, embarazadas de 18 años y más a partir del tercer mes de embarazo, la etapa 4 se aplica a personas de 40 a 49 años y finalmente la etapa 5 a personas de 18 a 39 años. En cuanto a adolescentes y niños menores a 18 años el gobierno aún no autoriza la

vacunación, por lo que ahora son la población de mayores cuidados y prevención prioritaria.

Actualmente para el mes de noviembre 2021, México tiene un total de 4,110,454 confirmados, 307, 782 defunciones y 20, 906 casos activos.

Es importante mencionar que en México se desarrolla un modelo epidemiológico desde el 19 de marzo la Ciudad de México planifica la respuesta y da seguimiento a la Pandemia del COVID-19 mediante una serie de escenarios epidemiológicos para toda la Zona Metropolitana del Valle de México. Esta metodología permite al Gobierno estimar, dados una serie de supuestos, qué capacidad hospitalaria de intubación se requiere para atender de manera adecuada a la población. De igual manera, permite evaluar de manera diaria, de acuerdo con la información disponible, si los datos de hospitalización recabados diariamente por el Gobierno de la Ciudad de México se ajustan a las proyecciones esperadas, con el propósito de detectar de manera oportuna cambios de tendencia que puedan afectar las necesidades de capacidad hospitalaria.

Sin embargo, no es posible afirmar con seguridad una fecha en la que la pandemia se controlará, ya que esto no depende solo del sistema de salud, sino de la cultura cívica y la gestión política, desafortunadamente, en México existe una gran cantidad de personas que piensan que el SARS-CoV-2 no existe, por lo que en las calles se observan múltiples hombres, mujeres y niños sin cubrebocas, sin respetar el distanciamiento social, además de que continúan realizándose fiestas privadas e incluso manifestaciones. Por lo que es una pandemia que al igual que en el resto del mundo, en México existe incertidumbre en cuanto al comportamiento y pronóstico de esta pandemia, por lo que los médicos y autoridades se han reservado a tratar de seguir las recomendaciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3.3 Características fisiopatológicas del virus SARS-CoV-2.

En este apartado se explicará la fisiopatología del virus SARS-CoV-2 un virus que hoy en día conocemos como COVID-19.

La enfermedad ocasionada por COVID-19 está relacionada con neumonías, los cuadros ocasionados por esta enfermedad tienden a desarrollar un síndrome hiperinflamatorio que termina en fallo multiorgánico por una liberación excesiva de citoquinas, En casos severos se produce como consecuencia de una hiperestimulación linfomonocitaria.

El SARS-Cov-2 pertenece a la familia de los *β-coronavirus* los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple, polaridad positiva, envueltos, no segmentados, con genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm. Son los virus de ARN más grandes hasta ahora descubiertos y pertenecen al grupo IV de la clasificación de Baltimore.¹ Se conocen hasta ahora cuatro géneros y se distinguen por el huésped al que infectan:

- α -coronavirus: mamíferos.
- β -coronavirus (subdivididos en los grupos A-D): mamíferos.
- γ -coronavirus: aves, peces,
- δ -coronavirus: aves.

Tabla 1: Descripción de los 7 coronavirus que afectan al humano.

Nombre	Fecha de descubrimiento	Género	Patogenicidad
HCoV-229E	1960	Alfa	Baja
HCoV-OC43	1960	Beta	Baja
SARS-CoV-1	2002	Beta	Elevada
HCoV-NL63	2004	Alfa	Baja
HCoV-HKU1	2005	Beta-A	Baja
MERS-CoV	2012	Beta	Elevada
SARS-CoV-2	2020	Beta	Elevada

Datos adaptados de: Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; 17 (3): 181-192.

3.3.1 Mecanismo de entrada celular.

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E); mientras que las accesorias son: hemaglutinina esterasa 3 y 7 (HE), estas son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedador.

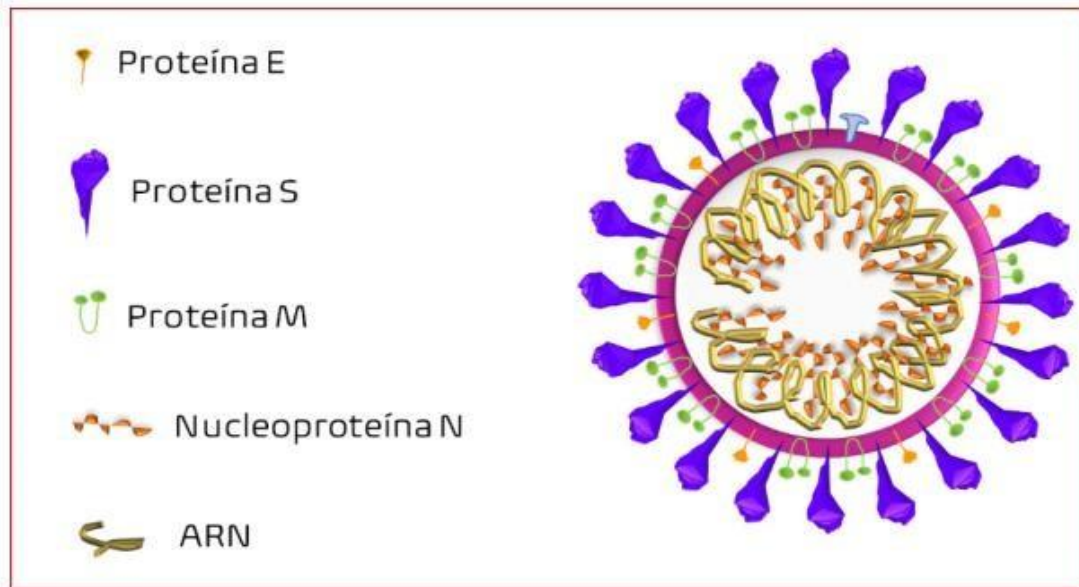


Ilustración 4: Estructura de SARS-COV-2.

El dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de membrana lo que le da una afinidad con el receptor de la célula huésped que en ambos casos es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), esta enzima se encuentra expresada en las células alveolares tipo II, células epiteliales estratificadas el esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y colon, células miocárdicas, células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de la vejiga.

En condiciones normales esta enzima tiene la principal función de escisión proteolítica de la angiotensina 1 en angiotensina 1-9; mientras que, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína de diversos coronavirus.

La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2, al romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre la subunidad S2 y el receptor ACE2, ese fuerte enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a esta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN viral, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis. Su afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 es tan fuerte y peculiar que eso explica su alto poder de contagio.

3.3.2 Proteínas de replicación.

El siguiente paso después de infectar las células del huésped es la replicación de las proteínas virales, el cual comienza con la traducción del ARN genómico del virión. Este gen codifica dos poliproteínas utilizando una secuencia ya descrita, 5'-UUUAAAC-3', que permite el desplazamiento del ribosoma en el marco de lectura.

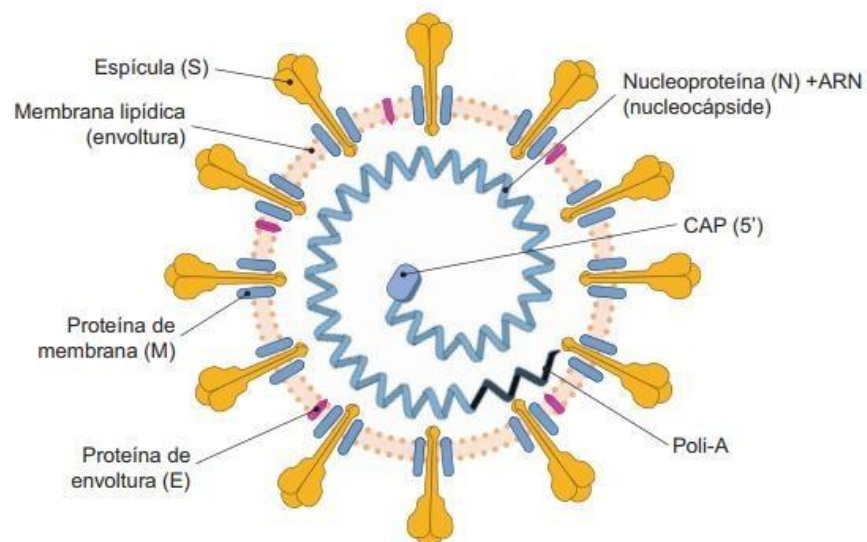


Ilustración 5: Diagrama esquemático del virión.

Se cree que ellos coronavirus pueden controlar la producción de poliproteínas o retrasar hasta que haya un entorno adecuado para la replicación del ARN.

3.3.3 Replicación y transcripción.

La etapa de replicación más importante es cuando se fusionan los segmentos de secuencias reguladoras transcripcionales (SRT) durante la producción de ARN subgenómico, se ha descrito que la ARN-polimerasa continúa el alargamiento de la siguiente secuencia reguladora transcripcional o cambia para amplificar la secuencia líder en el extremo 5' del genoma guiado por el SRT líder. Por último, los coronavirus son conocidos por su capacidad de recombinarse; esta capacidad está ligada al cambio de cadena de la ARN-polimerasa. La recombinación tiene un papel destacado en la evolución viral y la patogenicidad de la infección.

3.3.4 Tormenta de citoquinas.

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción se generan dos procesos:

1. El primero está relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana.
2. En el segundo proceso el ARN actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmunológico, iniciando así la cascada de citoquinas y con ello la activación y migración de neutrófilos.

Este proceso induce a la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica.

Posteriormente, se reclutan neutrófilos por la liberación de interleucina 8 y 6 a partir de las células epiteliales pulmonares infectadas por partículas de SARS-CoV-2 y por el aumento de los niveles de interleucina 6 desde los linfocitos T y monocitos. El resultado final es la migración de grandes cantidades de células inmunes y liberación de grandes cantidades de citoquinas a nivel local. Aunque, este mecanismo tiene la función de reclutar células para atacar y

eliminar partículas virales, el exceso de neutrófilos, linfocitos T y monocitos generan daño tisular inflamatorio.

3.3.5 Ensamblaje y liberación.

Después de la replicación y la síntesis de ARN subgenómico, las proteínas estructurales virales S, E y M se traducen y se insertan en el retículo endoplásmico de las células del huésped. Estas proteínas se desplazan al aparato de Golgi, donde se envuelven en la membrana y forman viriones maduros. La proteína M y E median la mayoría de las interacciones necesarias para el ensamblaje del coronavirus. Se cree que estas dos proteínas funcionan juntas para producir la envoltura viral y la incorporación de los viriones. Se desconoce cómo la proteína E ayuda a la proteína M en el ensamblaje del virión, y se han sugerido varias posibilidades: se dice que la proteína E actúa en la inducción de la curvatura de la membrana que previene la agregación de la proteína M; y, por otra parte, tiene un papel separado en la liberación viral al alterar la vía secretora del huésped.

3.4 COVID – 19 Historia Natural de la Enfermedad.

La historia natural de la enfermedad se define como la evolución que sigue una enfermedad en ausencia de la intervención médica.

Como ya se sabe los virus son fragmentos de información genética y, su genoma puede ser de dos tipos: ADN o ARN.

En el caso de los que se conforman por ADN, la información contenida se expresa de la siguiente manera: La doble cadena de ADN cromosomal se abre por un complejo de proteínas para ser expresado el gen y sintetiza una cadena de ARN mensajero, el ARN mensajero se localiza posteriormente en los ribosomas que leen los codones que indican el aminoácido a incorporar para sintetizar una proteína, la proteína ya completa se pliega en la forma en la que es funcional y obtiene su forma final activa.

Pero cuando el genoma es de ARN, nuevamente pueden ser de dos tipos:

a) Los retrovirus, como el HIV que provoca el SIDA, para el cual la información debe primero convertirse a ADN a través de un proceso por el cual la molécula de ARN sirve de molde para la síntesis de ADN y la subsecuente expresión de los genes virales: ARN→ADN→ARN→proteína.

b) Los virus de ARN que pueden ser leídos directamente por los ribosomas ARN→proteína.

El virus de los coronavirus es perteneciente al grupo de ARN como ya se ha mencionado, entran a la célula que infectaran y su ARN de inmediato se dirige a los ribosomas para comenzar la síntesis de proteínas, nuevas moléculas de ARN son replicadas usando como molde el ARN ya infectado con lo que se obtiene nuevos componentes para el ensamble del virus. Siendo así el método por el cual los coronavirus infectan rápidamente a la población.

Periodo de incubación: De acuerdo con los estudios se estima que el periodo en que se incuba el SARS-CoV-2 va de 4 a 5.1 días.

La severidad en la que llega a afectar COVID-19 se clasifica en 5 grupos:

1. **Asintomática:** sin clínica aparente ni cambios imagenológicos, pero con PCR positivo.
2. **Leve:** síntomas confinados al tracto respiratorio superior, en los que se incluye: fiebre, malestar general y tos, sin cambios imagenológicos y PCR positivo.
3. **Moderada:** pacientes con signos de neumonía, cambios imagenológicos y PCR positivo.
4. **Severa:** disnea y frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min. En reposo, una saturación de oxígeno $\leq 93\%$ o ≤ 300 mmHg. Lesiones imagenológicas progresan 50% en un lapso de 24 – 48 horas y PCR positivo.
5. **Crítica:** progresión rápida de la enfermedad acompañado de: fallo respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, shock o fallo multiorgánico y PCR positivo.

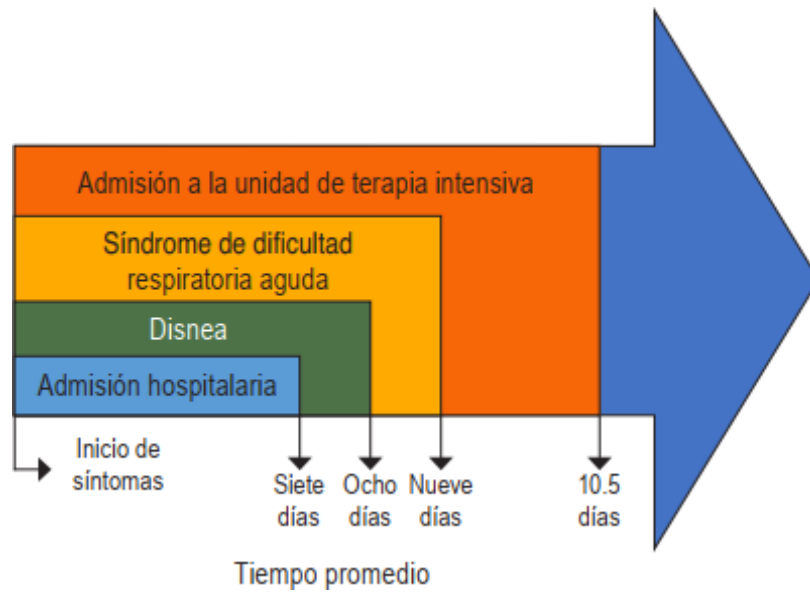


Ilustración 6: Tiempo promedio en días desde la admisión hospitalaria hasta el ingreso a la unidad de terapia intensiva en la infección por SARS-CoV-2. Desde el inicio de los síntomas hasta la admisión hospitalaria.

Algunas comorbilidades que constituyen el riesgo de la evolución al espectro severo de esta enfermedad son:

- Enfermedad cardiovascular.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Cáncer.
- Enfermedad renal crónica.
- Obesidad.
- Tabaquismo.

3.5 Mecanismo de transmisión de SARS-CoV-2.

Actualmente se ha descrito que la forma de transmisión del virus SARS-CoV-2 se da principalmente en dos mecanismos diferentes:

1. **Directo:** SARS-CoV-2 puede transmitirse, como la mayoría de los virus respiratorios, mediante secreciones respiratorias, siendo éste el mecanismo principal de transmisión (persona a persona).
 - Transmisión por gotas: las partículas tienen un tamaño de 5-10 μm estas se producen al hablar, estornudar, toser, cantar o respirar. Tienen un alcance de aproximadamente de un metro de distancia cuando se habla y alcanzar hasta los cuatro metros al toser o estornudar.
 - Transmisión por aerosoles: partículas $< 5 \mu\text{m}$ que quedan suspendidas en el aire ambiente siendo infectivas por al menos tres horas, con una mayor concentración en las fases iniciales de la enfermedad y durante la realización de procedimientos que generen aerosoles como intubación endotraqueal, broncoscopia y resucitación cardiopulmonar. Se desplazan aproximadamente de ocho a diez metros de distancia. Modelos experimentales han demostrado que, en una conversación de 10 minutos, una persona infectada puede producir hasta 6,000 partículas de aerosoles.
2. **Indirecto:** El virus es adquirido por tener contacto con superficies o cosas inanimadas.
 - Transmisión por contacto: El virus es depositado en distintas superficies por gotas o aerosoles producidos por algún individuo infectado permanece viable por tiempo variable en función de las características del material. Así, el contacto con algún fómite y, posteriormente, con alguna mucosa (oral, nasal o conjuntival) puede ocasionar la infección.

De acuerdo con diferentes estudios realizados se ha determinado un tiempo promedio de viabilidad del virus en aluminio de 2-8 horas, cobre 4 horas, guantes quirúrgicos 8 horas, plástico 72-96 horas, cartón 24-96 horas, acero inoxidable 48-72 horas, papel 4-5 días, vidrio y madera 4 días.

Se han descrito otros mecanismos de transmisión de SARS-CoV-2 que son menos comunes, pero no descartables:

- Fecal-oral: este mecanismo de transmisión ocurre dada la capacidad de infección a las células del epitelio intestinal por la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa TMPRSS2.

Se ha reportado la excreción viral prolongada en materia fecal en pacientes asintomáticos, es decir, en la prueba de hisopado nasofaríngeo es negativa, pero se ha detectado en evacuaciones fecales hasta por 42 días, a pesar de la documentación de excreción viral prolongada en evacuaciones, el potencial de que estas partículas sean infecciosas es cuestionable.

- Sexual: en un estudio en el que examinaron 34 adultos recuperados de COVID-19 en muestras de semen, aproximadamente un mes posterior de la confirmación de la infección SARS-CoV-2, no se detectó el virus en las muestras de los pacientes. Se ha documentado positividad en etapas tempranas de la infección; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el rol de esta vía en la transmisión de SARS-CoV-2.
- Ocular: Se ha reportado que esta vía de transmisión ha sido recientemente explorada, se ha documentado la expresión de receptores ACE2 en tejido de epitelio de córnea, conjuntiva y retina, Se ha documentado RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en lágrimas y secreciones conjuntivales en pacientes con y sin conjuntivitis. Si bien esta vía de transmisión se ha demostrado en modelos

experimentales, su incidencia es baja y es considerada una potencial vía de infección, principalmente en hospitales.

- Transmisión presintomática: de manera similar, es posible la transmisión presintomática, es decir, durante el periodo de incubación, este es un factor clave para la transmisión de SARS-CoV-2 dada la elevada excreción viral en el tracto respiratorio superior, incluso en pacientes presintomáticos. En estudios realizados en China, se documentó que el contagio puede ocurrir en la fase presintomática, uno a tres días previos al inicio de los síntomas. Así, se han reportado contagios en familias durante el periodo de incubación.

3.6 Diagnóstico.

El protocolo que se usa para la detección del virus en nuestro país es uno de los autorizados por la OMS, y el recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En México el método fue validado por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE).

El estudio de elección para el diagnóstico de COVID-19 es por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR, del inglés reverse transcription - polymerase chain reaction), en tiempo real, ya que detecta el ácido nucleico de SARS-CoV-2 en muestras de esputo, hisopos de garganta y secreciones del tracto respiratorio inferior, Su efectividad es variable: las muestras tomadas en el área de la vía aérea inferior tienen mayor carga viral y ende son más sensibles.

Los ensayos serológicos son importantes en los casos en que el ARN sea difícil de aislar o ya no está presente, y para estudios epidemiológicos. Los hisopados nasofaríngeos han demostrados brindar más efectividad que los orofaríngeos. Además de tener una menor tasa de falsos negativos.

El rango de sensibilidad de la RT-PCR se sitúa en un rango entre 30 y 60%; por lo que, las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM podrían ayudar como complemento orientando respuesta inmune y pronóstico; ya que esta

detecta si el paciente tuvo o tiene la COVID-19, con elevaciones de IgM al inicio de la infección y elevaciones de IgG en la mitad y final de la enfermedad.

Por otro lado, la detección meramente epidemiológica se clasifica en cuatro tipos de casos:

1. Sospechoso: paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y un síntoma respiratorio al menos), independientemente del requerimiento de hospitalización, sin otro diagnóstico que justifique la sintomatología y haber viajado a algún país con reporte de transmisión local o haber tenido contacto cercano con algún caso confirmado en los 14 días previos.
2. Probable: sospechoso al que no se le haya podido realizar la RT-PCR o con reporte de laboratorio negativo.
3. Confirmado: con reporte positivo de laboratorio, independientemente de la sintomatología.

Resulta importante destacar que la detección temprana de pacientes sospechosos es el primer paso para la prevención de la COVID-19, los que deben mantenerse en estado de aislamiento acompañado de un seguimiento clínico estricto, la toma de muestra para prueba de RT-PCR y seguimiento de los contactos recientes.

4. Infección asintomática: Se ha encontrado relación entre pacientes asintomáticos y la propagación SARS-CoV-2 a la comunidad, sobre todo en aquellos que tienen factores de riesgo asociados con la evolución a estados de gravedad. También, la carga viral guarda una relación directa con la capacidad de propagación de la enfermedad. En el periodo de incubación (asintomático) SARS-CoV-2 existe una mayor probabilidad de propagación de partículas virales a un ritmo acelerado. Lo que disminuye la capacidad de control de la infección debido a la infraestimación de prevalencia. La población de pacientes asintomáticos es presumiblemente elevada cuando la prevalencia arriba al valor del 58%, diagnosticados por medio de RT-PCR.

Los pacientes asintomáticos no sufren alteraciones homeostáticas debido a las alteraciones en el mecanismo de entrada celular. En estos, la capacidad de enlace del receptor ACE2 y su número están disminuidos. Lo que resulta más claro en población pediátrica, donde los receptores ACE2 no tienen la madurez necesaria para un funcionamiento eficaz y en los adultos mayores ya están disminuidos por lo que ocurre algo similar.

Otro elemento que ha sido importante para complementar el diagnóstico de COVID-19 ha sido la radiografía de tórax, esta es generalmente la primera prueba de imagen en pacientes que son sospechosos o ya son confirmados de portar el virus es menos sensible que la tomografía computarizada, pero, ya que es accesible por su disponibilidad, bajo costo y buena utilidad es un estudio óptimo que, debe incluir las proyecciones postero anterior y lateral en bipedestación.

En la RT puede ser normal en los casos leves o en las fases precoces de la enfermedad, pero es poco probable que los pacientes con clínica moderada o grave tengan una radiografía de tórax normal.

Los hallazgos en la RT en pacientes confirmados a COVID-19 se dividen en cuatro categorías:

1. Radiografía de tórax normal. No es infrecuente que la radiografía de tórax sea normal al principio de la enfermedad, por lo que una radiografía normal no excluye la infección.

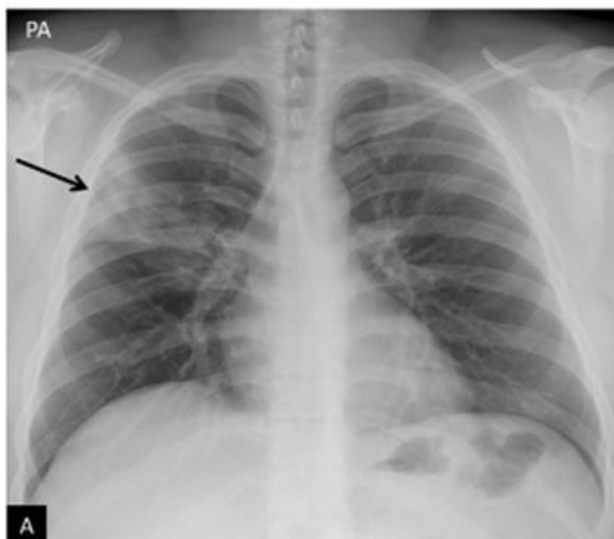


Ilustración 7: Radiografía de tórax posteroanterior de paciente femenina con sospecha de enfermedad COVID-19.

2. Hallazgos típicos o aquellos que se han asociado comúnmente en la literatura científica a COVID-19. Incluyen el patrón reticular, las opacidades en vidrio deslustrado y las consolidaciones, con morfología redondeada y una distribución multifocal parcheada o confluyente. La distribución suele ser bilateral y periférica y predominantemente en los campos inferiores. El diagnóstico diferencial incluye la neumonía organizada, la toxicidad farmacológica y otras causas de daño pulmonar agudo. Entre la primera y la tercera semana desde el inicio de los síntomas, los hallazgos radiológicos típicos pueden evolucionar hacia una enfermedad difusa. Esto se relaciona con una situación clínica grave de hipoxemia y el principal diagnóstico diferencial es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

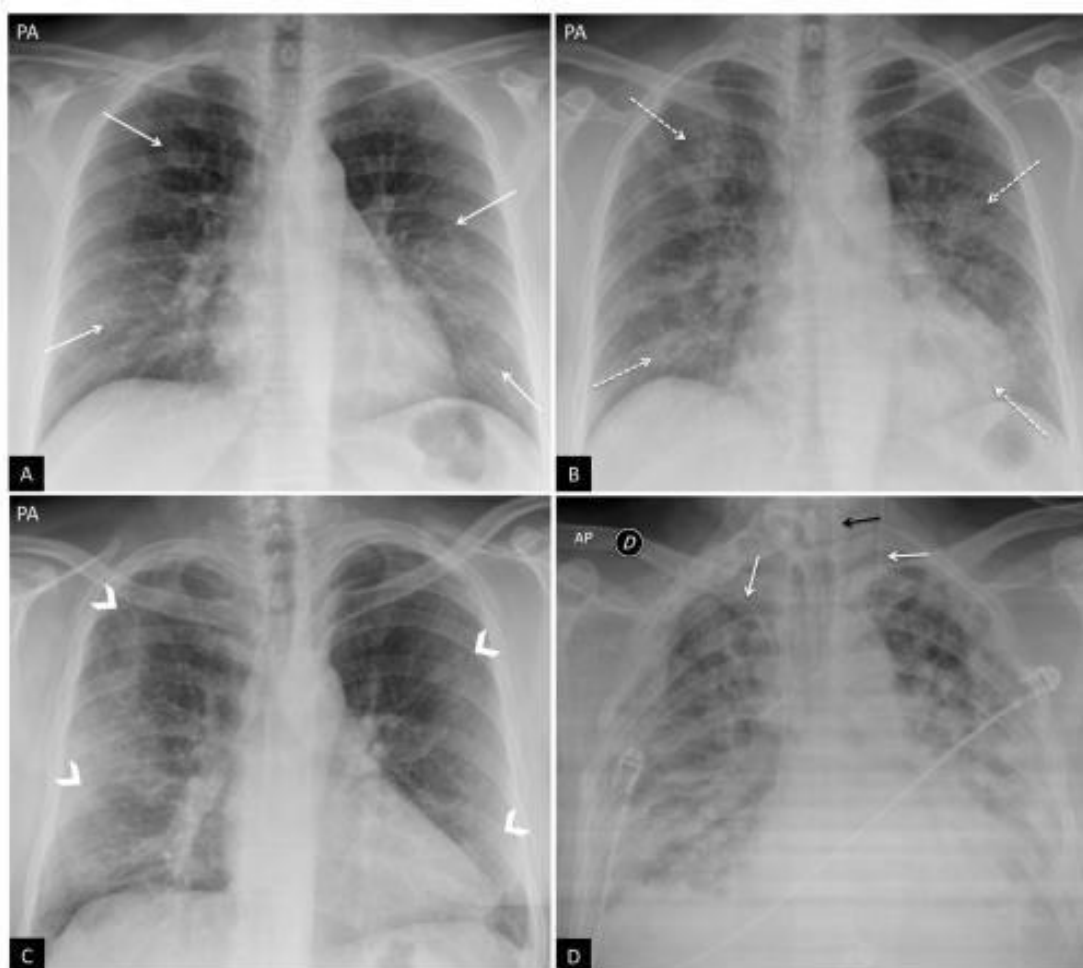


Ilustración 8: Hallazgos típicos de neumonía en COVID-19 A) Radiografía de tórax posteroanterior (PA). Patrón intersticial-reticular de predominio periférico (flechas). B) Radiografía de tórax en PA de paciente positiva para SARS-CoV-2. Aunque la radiografía está menos inspirada, se objetiva la aparición de tenues opacidades alveolares (flechas punteadas) redondeadas bilaterales y periféricas. C) disnea y PCR positiva para SARS-CoV-2. Opacidades periféricas bilaterales en campos superiores, medios e inferiores (puntas de flecha). D) disnea y COVID-19 confirmada con PCR. Radiografía de tórax anteroposterior con múltiples áreas de consolidación confluentes difusas bilaterales que afectan extensamente a ambos pulmones. Nótese la presencia de dos vías venosas centrales, una yugular izquierda y otra subclavia derecha (flechas blancas) y de sonda digestiva (flecha negra).

3. Hallazgos indeterminados o aquellos que pudiendo presentarse en casos de neumonía COVID-19 pueden tener otras causas. Incluyen las consolidaciones o las opacidades en vidrio deslustrado con distribución unilateral, central o en los lóbulos superiores.

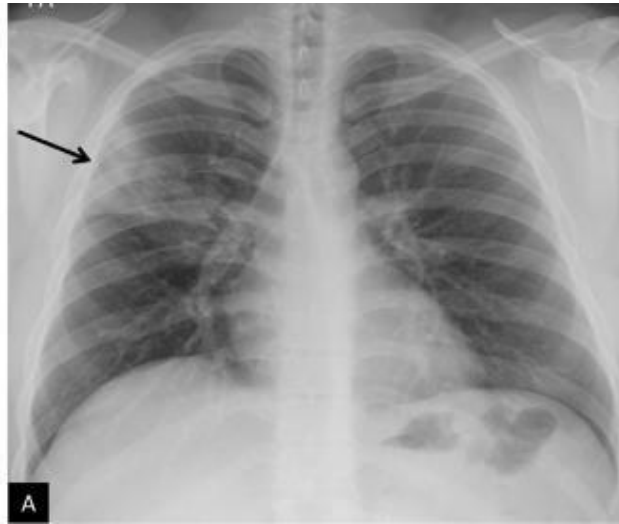


Ilustración 9: Hallazgos atípicos de neumonía COVID-19. A) Neumonía lobar.

4. Hallazgos atípicos o aquellos poco frecuentes o no descritos en neumonía COVID-19. Incluyen la consolidación lobar, el nódulo o la masa pulmonar, el patrón miliar, la cavitación y el derrame pleural, descrito solo en el 3% de los pacientes y más típico de la enfermedad avanzada.

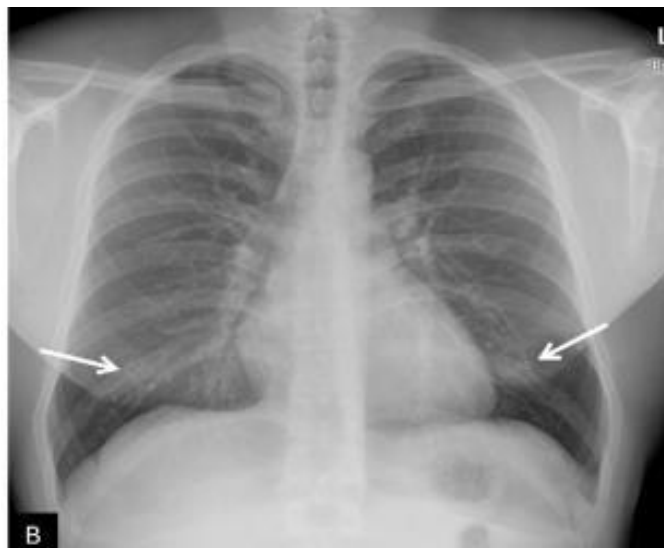


Ilustración 10: Afectación bilateral y derrame pleural.

3.7 Signos y Síntomas de COVID-19.

En muchos casos, la infección por SARS-CoV-2 es asintomática. En una revisión de la literatura científica se ha estimado que la proporción de pacientes asintomáticos es del 30-40%

En los pacientes sintomáticos, la COVID-19 típicamente se presenta con manifestaciones sistémicas y/o respiratorias, aunque también se ha descrito clínica gastrointestinal, cardiovascular o más infrecuentemente dermatológica y neurológica.

Los síntomas asociados más frecuentes incluyen:

- Tos (50%)
- Fiebre subjetiva o mayor de 38°C (43%)
- Mialgias (36%)
- Dolor de cabeza (34%)
- Disnea (29%)
- Dolor de garganta (20%)
- Diarrea (19%), náuseas/vómitos (12%)
- Anosmia, Ageusia, disgeusia (<10%)
- Dolor abdominal (<10%)
- Rinorrea (<10%).

Los síntomas gastrointestinales son menos frecuentes, aunque pueden ser la primera manifestación. Se ha descrito una prevalencia de clínica digestiva del 18% (diarrea, 13%; náuseas/vómitos, 10%; y dolor abdominal, 9%).

Las alteraciones del olfato y/o del gusto se han descrito principalmente en pacientes con COVID-19 leve o moderada, con tasas que oscilan entre el 34% y el 87%. Pero, es punto que más adelante se explicara a detalle.

Se han descrito también alteraciones cutáneas similares al eritema pernio (sabañones), especialmente en los dedos de las manos y de los pies, generalmente en niños y adultos jóvenes, a veces sin otros síntomas asociados

y con PCR negativa, la mayoría de curso autolimitado y con resolución espontánea gradual.

3.7.1 Manifestaciones Orales.

Existen diversos reportes de casos que han confirmado la presencia de manifestaciones orales debido a SARS-CoV-2, se cree que estas manifestaciones se dan principalmente al estado inmunocomprometido por el cual cursa el paciente durante la enfermedad, a la poca higiene oral y las coinfecciones bacterianas que puedan llegar a ocurrir en el proceso. Los hallazgos que más se han presentado en pacientes con COVID-19 son:

1. **Candidiasis oral:** Los estudios acerca de esta relación de candidiasis en pacientes COVID-19 indica que el 5% de ellos presentó CO en promedio 8 días después posterior al diagnóstico positivo siendo la *Candida Albicans* la responsable de un 71% de los casos y los pacientes mayores a 49 años un 80% de los afectados.

No se ha prestado mayor atención a la prevalencia de infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19, sin embargo, existe conocimiento acerca de la posibilidad de que estos pueden experimentar linfocitopenia, requerimiento de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de antibióticos de amplio espectro, corticoides y presentar enfermedades subyacentes, las que sumadas, comprometerían severamente al sistema inmune, considerándose factores de riesgo para la coinfección con candidiasis orofaríngea.

2. **Lesiones herpéticas:** Carreras-Presas *et al.*, reportaron 3 casos de manifestaciones orales probablemente asociadas a la infección por SARS-CoV-2. Los 3 pacientes presentaron úlceras o ampollas a nivel oral, correspondientes a lesiones elementales, comúnmente observadas en otros procesos virales como fiebre aftosa, gingivostomatitis herpética e infección oral por citomegalovirus. En los 2 primeros casos se encontraban en tejido queratinizado, como suele observarse en lesiones orales de herpes simple. (Scully & Samaranayake, 2016). En el

tercer caso, si bien la manifestación oral tenía aspecto herpetiforme, esta se encontraba ubicada en tejido queratinizado y no queratinizado, siendo más compatible con un eritema multiforme (EM) (Trayes *et al.*, 2019).

En mayo de 2020 se reportaron 4 casos en donde los pacientes se encontraban hospitalizados y presentaban lesiones maculares y petequias a nivel oral en el paladar, como parte de un patrón de lesiones cutáneas tipo EM, siendo el virus herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae* los principales agentes causales asociados a EM (Jimenez-Cauhe *et al.*, 2020).

Posteriormente en junio de 2020 se reporta nuevamente el caso de un paciente positivo a COVID-19 además de los principales síntomas de fiebre, tos y dificultad respiratoria, presentó úlceras orales dolorosas y máculas eritematosas múltiples en paladar duro, lengua y labios, como parte del cuadro infeccioso que incluyó también lesiones cutáneas vesiculosas pequeñas, similares a petequias, de etiología desconocida. Los aspectos clínicos y microscópicos de las lesiones mostraron áreas de hemorragia y pequeños vasos trombóticos, sugiriendo que el SARS-CoV-2 puede causar lesiones orales, siendo estas una reacción primaria. Este reporte, es el único hasta la fecha que incluye el estudio histopatológico de las lesiones orales y que menciona un posible mecanismo etiopatogénico (Soares *et al.*, 2020).

3. **Sialoadenitis aguda y crónica:** Como ya sabemos esta es una enfermedad que provoca la inflamación de las glándulas salivales la cual suele ocurrir por una infección en los conductos excretores.

Wang y col. propusieron que el SARS-CoV-2 podría inducir la sialoadenitis aguda y síntomas asociados, como dolor, malestar, inflamación y disfunción secretora en las glándulas salivales.

El SARS-CoV-2 puede unirse a los receptores ACE2 en el epitelio de las glándulas salivales, fusionarse con ellos, replicarse y lisar las células para desencadenar signos y síntomas aparentes, como malestar, inflamación y dolor en las glándulas salivales mayores.

Después de que la actividad citolítica del SARS-CoV-2 lisa las células acinares, la amilasa salival se libera en la sangre periférica. Se puede inferir que la amilasa aumenta en la sangre periférica durante el proceso de contaminación inicial. Las citocinas inflamatorias secretadas facilitan la reacción inflamatoria que destruye el tejido de las glándulas salivales a medida que continúa el proceso inmunopatológico. La granulación y la fibrogénesis pueden restaurar el daño inflamatorio al disminuir la inmunorreacción. Después de la etapa severa, la función de las glándulas salivales puede ser anómala debido a la contaminación con SARS-CoV-2.

3.8 Definición de trastorno.

De acuerdo con el diccionario de la real academia española la palabra trastorno tiene como significado:

“Cambio o alteración que se produce en la esencia o las características permanentes que conforman una cosa o en el desarrollo normal de un proceso.”

Entendiendo así que es un proceso que da como resultado la alteración en el funcionamiento normal de un organismo o de una parte de él o que altera su equilibrio. Pueden verse alterados por factores genéticos, enfermedades o algún tipo de traumatismo.

3.9 Generalidades del gusto y del olfato.

Gusto

El cuerpo humano utiliza tres modos sensoriales, uno de ellos es el gusto, sentido en donde se nos permite identificar los sabores de los alimentos y bebidas, el órgano encargado de realizar esta función es la lengua.

Para hacer la distinción en los sabores el cerebro necesita información, 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.

Los 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, hasta llegar a el cerebro donde la información es recogida.

La información que es captada por los receptores ubicados en las papilas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua es recogida por el nervio facial (par craneal VII) mientras que en el tercio posterior es recogida por el nervio glossofaríngeo (par XI) y en las zonas como la faringe y la 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

Se le denomina sabor a aquella percepción sensorial experimentada mientras se consume algún alimento o bebida los sabores pueden ser detectados en toda la lengua, pero existen algunas zonas más sensibles para cada sabor. El dulzor es más fácilmente identificado en la punta de la lengua, mientras que el sabor salado se aprecia mejor en las partes laterales de la lengua. La acidez se percibe mejor en los lados de la lengua y las sensaciones amargas son fácilmente detectadas en el tercio posterior de la lengua.

- Amargo: generado por compuestos alcaloides.
- Ácido/ agrio: entre los que encontramos el ácido cítrico contenido en el limón o el acético.
- Dulce: provocado por los alimentos que contienen glúcidos.
- Salado: generado principalmente por cloruro de sodio.
- Adiposo: es producido por los lípidos.
- Umami: provocado por el glutamato, contenido en carnes, derivados animales.
- Amiláceo: es producido por alimentos ricos en carbohidratos como son el pan, patatas, arroz, harinas.

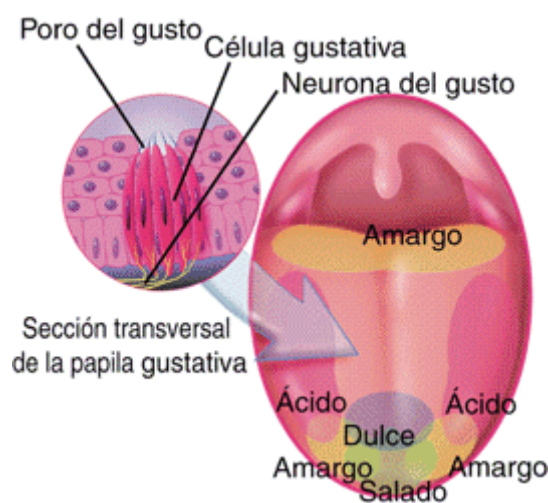


Ilustración 11: El sentido del gusto y botón gustativo.

Los alimentos introducidos en la boca estimulan los cilios, desencadenando un impulso nervioso en las fibras nerviosas cercanas que están conectadas a los nervios craneales del gusto (nervios facial y glossofaríngeo). El impulso viaja a lo largo de estos nervios craneales hasta el cerebro, que interpreta como un sabor diferente la combinación de impulsos de los diversos tipos de receptores del gusto.

El impacto que ha tenido COVID-19 en la cavidad oral se ha visto afectado principalmente por la relación que tiene con el sistema inmunológico del paciente, la farmacoterapia que recibe y la patogenia del virus.

Estudios han sugerido que la cavidad oral es el ambiente perfecto para el virus de SAR-CoV-2 ya que tiene una especial afinidad por las células con receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) siendo que como ya se ha mencionado estas se encuentran principalmente en tracto respiratorio, mucosa oral, lengua y glándulas salivales, sabiendo que, la enzima ECA2 es esencial para el ingreso del virus a las células.

La saliva humana es un fluido corporal que es producido por las glándulas salivales ubicadas en la cavidad oral, la saliva se compone principalmente de:

- Agua.
- Moléculas orgánicas e inorgánicas.
- Elementos del suero.
- Partículas de alimento.
- Microorganismos orales y su metabolito.
- Glóbulos blancos.
- Células epiteliales exfoliadas.

La saliva desempeña un papel importante en la digestión de alimentos, lubricando la mucosa oral limpia influyendo en la homeostasis, amortigua cambios de pH y posee una acción antibacteriana, antiviral y antifúngica, un adulto sano suele generar unos 600 ml. de saliva por día, aunque depende de múltiples factores tales como temperatura, ritmo circadiano, tipo de sabores al comer y estimulación quimio sensorial, masticatoria o táctil.

La saliva no solo ofrece un ambiente adecuado para el desarrollo y la colonización de microorganismos orales sino también al realizar la homeostasis previene el crecimiento excesivo de patógenos evitando que se puedan propagar al tracto gastrointestinal y respiratorio.

El virus de SARS-CoV-2 tiene al menos dos diferentes vías de entrada para llegar al organismo humano, por el tracto respiratorio inferior y superior llegando a cavidad oral por las gotas de fluidos, por medio del líquido crevicular llegando a torrente sanguíneo.

De acuerdo con las investigaciones la expresión de ACE2 en las glándulas salivales menores fue mayor que en los pulmones, lo que indica que el principal objetivo para COVID-19 posiblemente sean las glándulas salivales. Además, antes de que surjan las lesiones pulmonares, se puede encontrar ARN del SARS-CoV-2 en la saliva, esto podría explicar las infecciones asintomáticas. Para el SARS-CoV-2, la glándula salival es un reservorio importante del virus en la saliva. La tasa positiva de COVID-19 en la saliva de los pacientes puede exceder aproximadamente el 92% y el virus vivo, también se puede cultivar a través de muestras de saliva, esto propone que la propagación de COVID-19 a través de una infección asintomática puede provenir de la saliva contaminada. En consecuencia, la fuente de infección asintomática podrían ser las glándulas salivales.

Se ha demostrado que el virus de SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico y mucotrópico, pudiendo afectar el funcionamiento de las glándulas salivales, las sensaciones del gusto y la integridad de la mucosa oral.

Olfato

El sentido del olfato, así como el del gusto son sentidos que pertenecen a los llamados sentidos químicos debido al nombre que reciben sus receptores “quimiorreceptores”, estos son estimulados por sustancias químicas presentes en el aire (moléculas odoríferas) y las moléculas presentes en los alimentos (moléculas gustativas) que una vez disueltas en el moco o la saliva los

estimulan a través de neuronas sensoriales olfativas que se encuentran en la cavidad nasal.

Los estímulos químicos presentes en el medio ambiente pueden ser detectados por tres diferentes sistemas: el sistema olfatorio, el vomeronasal y el trigeminal. El sistema olfatorio percibe las moléculas odoríferas transmitidas por el aire, El sistema vomeronasal por otra parte es capaz de detectar sustancias químicas (feromonas) producidas por miembros de una misma especie para cumplir funciones reproductivas y de preservación y El sistema trigeminal es un sistema químico de defensa que nos alerta y protege de la exposición a irritantes presentes en el ambiente.

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.

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.

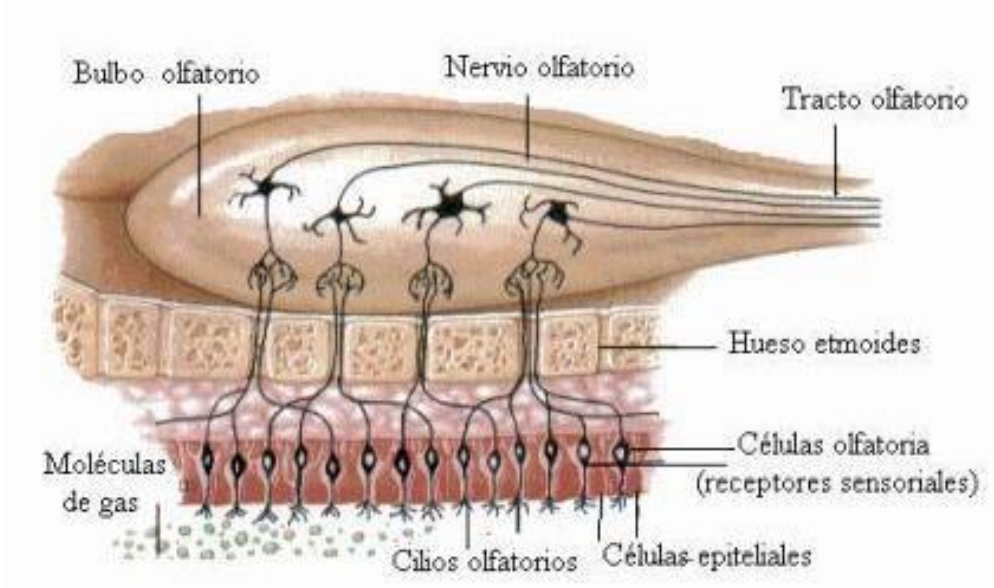


Ilustración 12: Anatomía del bulbo olfatorio.

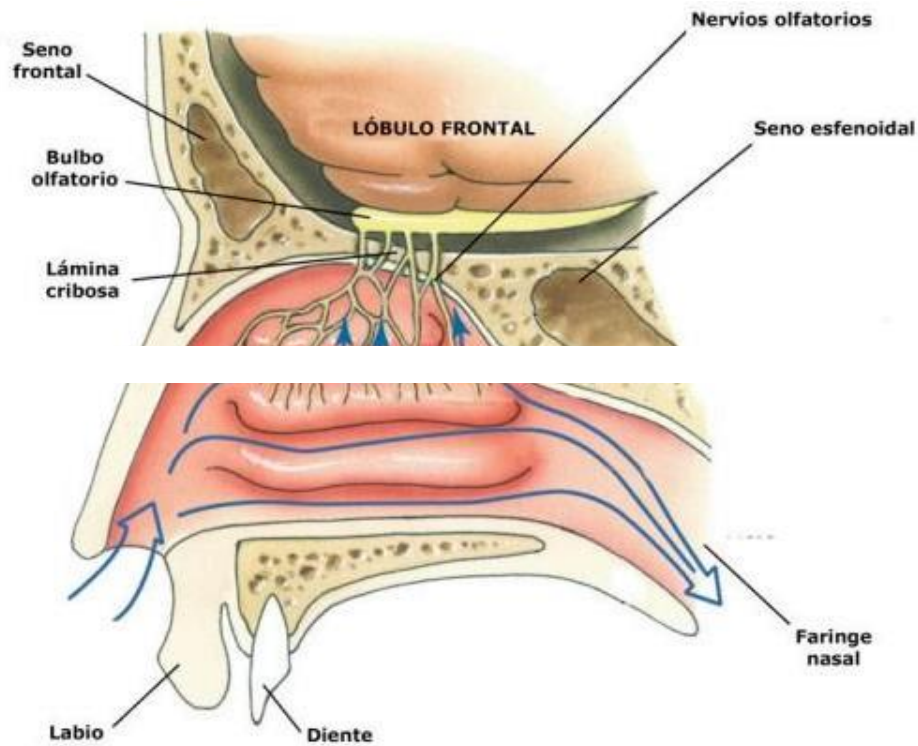


Ilustración 13: El sentido del olfato y su anatomía.

3.10 Trastorno del gusto y del olfato por COVID-19.

El umbral de detección de sabor y olor es variable dependiendo de factores como, el tipo de sabor y olor, concentración, temperatura a la que se encuentre, capacidad de distinción por parte del paciente y la localización del quimiorreceptor.

Nos referimos a un umbral mínimo con la menor cantidad de sustancia que se necesita para que sea detectable un sabor o aroma, mientras que un umbral diferencial, como su nombre lo dice nos permite diferenciar la intensidad de un aroma u olor, mientras que la adaptabilidad es definida como un mecanismo por el que nuestro sistema es capaz de disminuir la sensación producida por una sustancia debido a su presentación continua.

Los sentidos del gusto y del olfato suelen clasificarse como sentidos químicos, los dos se estimulan por sustancias químicas que se disuelven en moco en caso del olfato y en saliva en el caso del gusto.

Están estrechamente relacionados, ya que, las papilas gustativas de la lengua identifican el sabor y las terminaciones nerviosas de la nariz identifican el olor.

Ambas sensaciones se comunican al cerebro, el cual integra la información para que los sabores puedan ser reconocidos y apreciados.

La información sensorial sobre el olor, el sabor, la textura y la temperatura de la comida es procesada por el cerebro de manera que se produce un sabor característico al introducir el alimento en la boca y masticarlo.

Algunas personas nacen con trastornos del gusto o del olfato, pero en la mayoría de los casos se inician después de una lesión o enfermedad. Las causas más comunes de estos trastornos son las infecciones de los senos paranasales (sinusitis), de las vías respiratorias superiores (resfriados, COVID-19), y del oído medio.

Los trastornos del gusto y del olfato puede afectar no solo la calidad de vida de los pacientes sino, también a su propia seguridad al no poder percibir determinadas sustancias que en condiciones normales los alertarían de un peligro.

Entre las alteraciones del gusto y del olfato podemos encontrar la siguientes:

- Disgeusia: trastorno en el que hay un mal sabor persistente en la boca, dicho sabor puede ser salado, rancio o metálico, a veces está acompañada del síndrome de la boca ardiente, que se caracteriza por presentar una sensación de dolor y ardor en la boca.
- Hipogeusia: trastorno en el que la capacidad gustativa se reduce.
- Ageusia: trastorno en el que la persona pierde por completo el gusto.
- Hiposmia: reducción en la capacidad para detectar olores.
- Anosmia: total incapacidad para detectar olores.
- Parosmia: cambio en la percepción normal de los olores.
- Fantosmia: sensación de percibir un olor que en realidad no está presente.

Según la clasificación de Izquierdo – Domínguez et al. (2020) la desarrolla de acuerdo con su intensidad con la que se percibe una sustancia llamándolos

“trastornos cuantitativos” y aquellos que van con una percepción subjetiva de un determinado sabor u olor los denomina “trastornos cualitativos”

Trastornos cuantitativos:

- Anosmia.
- Hiposmia.
- Hipogeusia.
- Ageusia.

Trastornos cualitativos:

- Fantosmia.
- Parosmia.

También existe la posibilidad de clasificarlos según su origen de alteración:

- Lesiones de origen central: Afectación al tálamo, mesencéfalo, o tronco cerebral.
- Lesiones de origen periférico: Afectaciones en el nervio vago y glossofaríngeo.

3.10.1 Diagnóstico de los trastornos del gusto y el olfato.

Existen numerosas técnicas y herramientas disponibles para explorar la capacidad quimio sensorial olfativa de forma subjetiva y objetiva, cada una de ellas con sus propias ventajas y desventajas.

Técnica subjetiva para el diagnóstico del olfato: La olfatometría puede tratarse de una prueba de umbral olfativo, determinación de la concentración en que el paciente es capaz de identificar un odorante y una prueba supra liminar de olfato (con concentraciones de odorantes por encima del umbral de detección del paciente) que permiten evaluar la detección, el reconocimiento/memoria y la identificación de un determinado olor. Es una prueba diseñada para valorar el estado olfativo en situación normal o patológica, así como cuantificar los resultados e interpretarlos. La olfatometría

del *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) es la prueba más utilizada en todo el mundo, en ella los olores (n = 40) son liberados rascando el aroma micro encapsulado en una etiqueta montada en un papel. Mediante esta prueba se clasifica el trastorno olfativo entre anosmia, hiposmia leve, moderada y grave.

Como ya se ha mencionado antes se habla de estudio *cuantitativo* al referirse a la cantidad de olor necesitado para ser detectado (umbral olfativo) y tiene por objeto el estudio de las variaciones olfativas en función de la concentración de la sustancia olorosa y de la cantidad de los olores detectados, dando un resultado de anosmia (pérdida total), hiposmia (pérdida parcial) o normosmia (olfato normal). El estudio *cualitativo* analiza la capacidad para describir cualidades de los olores, evaluando aquí las variaciones cualitativas de las sustancias odorantes empleadas, analizando el error en la respuesta sobre un olor conocido a partir de una lista de cuatro o cinco alternativas, de las que solo una es correcta (identificación forzada). Estas pruebas ayudan a estudiar la identificación de olores, la discriminación olfativa y/o el umbral olfativo del paciente, esta metodología debe ser realizada y evaluada por un profesional de la salud especializado en esta área, como un otorrinolaringólogo.

Técnica subjetiva para el diagnóstico del gusto: Así mismo en las pruebas diagnósticas del gusto el encargado de realizarlas es el otorrinolaringólogo, realizando pruebas mucho más sencillas del gusto. El otorrinolaringólogo puede determinar qué tan grave es el trastorno del gusto midiendo la concentración más baja de un sabor que el paciente pueda detectar o reconocer. Él le puede pedir que compare el sabor de diferentes sustancias o que note cómo crece la intensidad de un sabor al aumentar la concentración de una sustancia. Los científicos han desarrollado pruebas del gusto en las que el paciente responde a diferentes concentraciones químicas. Esto puede ser tan simple como una prueba de “sorber, escupir y enjuagarse” o le pueden aplicar productos químicos directamente sobre áreas específicas de la lengua.

Técnica objetiva para el diagnóstico del olfato: Estas pruebas se han desarrollado sin que los datos dependan del paciente son utilizadas especialmente en el ámbito de la investigación, las limitaciones que presenta

es que debe desarrollarse en un centro especializado además de que no proporcionan la información sobre la posible localización de las lesiones ni sus diferentes causas.

- **Electroolfatograma.** Consiste en el registro de la magnitud de la actividad eléctrica del epitelio olfatorio nasal aplicando estímulos olfativos mientras se registra la actividad mediante electrodos intranasales aplicados por el especialista. Habitualmente esta prueba es mal tolerada por los pacientes.
- **Potenciales evocados olfatorios.** Consiste en la recogida de la actividad eléctrica (del bulbo olfatorio y/o la corteza frontal) mediante electrodos externos mientras se aplican estímulos olfativos. Para un registro de calidad deben estabilizarse la temperatura de la habitación, la humedad del aire y los estímulos (deben aplicarse cada 30-45 s), para superar la dificultad de detectar una señal muy leve.
- **Resonancia magnética.** Permite evaluar el bulbo y el tracto olfatorio. Es el método de elección ante sospechas de lesiones del SNC, y además permite visualizar directamente el bulbo olfatorio y extensiones (síndrome de Kallmann o agenesia), la base del cráneo (invasión tumoral), lesiones inflamatorias (encefalitis o esclerosis múltiple), lesiones vasculares y otras neoplasias. Recientemente se ha validado la puntuación *Barcelona Olfactory Identification Score* (BOIS) para puntuar el daño cerebral y de las estructuras olfativas asociadas a pérdida del olfato.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 han surgido varios reportes en la bibliografía de casos de pacientes que presentan trastornos del gusto, del olfato o ambos como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, lo cual ha llamado la atención e interesado a los investigadores a desarrollar estudios en la búsqueda de la explicación a estos trastornos provocados por SARS-CoV-2.

De acuerdo con los estudios realizados la Academia Americana de Otolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) advirtió una estrecha relación entre hiposmia, anosmia e hipogeusia, disgeusia y COVID-19 proponiendo la consideración de estos síntomas para la detección temprana de

la enfermedad, El 4 de mayo de 2020 la Organización Mundial de la Salud agregó como síntoma la disminución del olfato, gusto o ambos.

A medida que se extendía la pandemia a países europeos y con mayor evidencia de la relación entre COVID-19 y alteraciones del olfato y gusto, se reportó una incidencia aproximada de alteraciones químio sensoriales en 19.4 a 85.9% de los pacientes^{6,13,14} y se realizó el primer estudio que evaluó subjetivamente el trastorno del olfato por medio de la prueba *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test* en una población de 72 pacientes positivos a SARS-CoV-2, obteniendo 73.6% de enfermos con alteraciones químio sensoriales y de forma aislada 14.4% y 12.5% del olfato y gusto, respectivamente. De los individuos con alteración del olfato, se identificaron 30.6% con hiposmia leve, 45.8% hiposmia moderada, 4.2% hiposmia severa y 2.8% anosmia.

En general, la información que se ha reportado al momento sugiere que entre 5.1y 98%de los pacientes con COVID-19 manifiestan alguna alteración del olfato, gusto o ambos. Parece ser un síntoma común en las etapas tempranas de la enfermedad, se manifiesta antes del diagnóstico en 53.1-73% como primer síntoma en 5.1-26.6% y se ha reportado como el único síntoma incluso en 8.5%. Además, se han fantosmia y parosmia en 12.6 y 32.4%, respectivamente.

3.10.2 Fisiopatología de los trastornos del gusto y del olfato por COVID-19.

Como ya lo hemos mencionado anteriormente la vía de entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped se lleva a cabo mediante la interacción de la glicoproteína de espiga (S1 y S2) del virus, con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). Una vez que el virus ha entrado en el organismo mediante la inhalación o contacto directo de partículas virales con la mucosa nasal, ocular, de la cavidad oral (o las tres), existe interacción de la glicoproteína S1 viral y la ECA2, que promueve la unión viral a la superficie de la célula huésped.

Posteriormente, la subunidad S2 es escindida por la TMPRSS2, permitiendo así la fusión de la membrana viral y liberación del genoma de ARN al espacio intracelular para su replicación.

Mecanismo de acción al sistema nervioso.

Si bien la diana principal de SARS-CoV-2 son las células del sistema respiratorio, se han reportado manifestaciones clínicas neurológicas por invasión viral al sistema nervioso central y periférico, las alteraciones del gusto es la manifestación clínica más común de afección al sistema nervioso periférico.

Las investigaciones sobre esta afección aún están en desarrollo, pero se han realizado grandes avances los cuales han podido desencadenar algunas teorías basadas en hallazgos de mecanismo de neuroinvasión del virus SARS-CoV y MERS-CoV, por la gran similitud genética que tienen estos con SARS-CoV-2 y como puede llegar a afectar al sistema nervioso periférico.

Derivado de lo anterior, se han propuesto tres vías de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso:

1. La vía hematológica (torrente sanguíneo).
2. La vía directa (a través de la lámina cribiforme por el neuroepitelio olfatorio).
3. Transporte axonal retrógrado al sistema nervioso central.

La primera teoría propone una invasión viral a través del torrente sanguíneo, donde el virus interactúa con los receptores de enzima de angiotensina tipo 2 (ECA2) y serina - proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la membrana de células endoteliales localizadas en la barrera hematoencefálica permitiendo así, una entrada al sistema nervioso central directa.

Por otra parte, la teoría de invasión directa y la de transporte axonal retrogrado propone, una entrada directa al sistema olfatorio la cual puede efectuarse a través del neuroepitelio olfatorio de la cavidad nasal localizado en la cara inferior de la lámina cribiforme o a través del nervio trigémino 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 sistema nervioso central a través un transporte axónico retrógrado, la expresión de estos receptores en las células de sostén del neuroepitelio olfatorio tiene como resultado la unión viral a la superficie celular del huésped y posterior disrupción de la integridad del epitelio y, como consecuencia, las alteraciones del sentido del olfato.

Por último, existe una teoría que plantea una alteración en el sentido del gusto la cual 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.

A pesar de que las teorías anteriores que explican la invasión directa y daños y daño neuronal por invasión suponen una explicación bastante lógica de los trastornos al gusto y al olfato, sin embargo, se ha desarrollado otra teoría basada en la activación del sistema cinina/caliceína y en la cascada de citocinas.

El SARS-CoV-2 requiere la unión a la ECA2 y la interacción de su subunidad S2 con la TMPRSS2. Esta unión a la ECA2 ocasiona regulación negativa del mismo y proteólisis de su ectodominio por la TMPRSS2. Esto conlleva a la interrupción de la vía de degradación de la angiotensina II (AT-2) y de la des-Arg9-bradicinina (DABK) teniendo como consecuencia:

1. Aumento de las concentraciones de AT-2.
2. Disminución de la producción de angiotensina 1-7.
3. Aumento de las concentraciones de DABK. El incremento de las concentraciones de bradicinina activa, a su vez, la producción de citocinas, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, que promueve la reacción inflamatoria y activación del complemento, entre otros fenómenos observados en las alteraciones sistémicas que ocurren en el COVID-19.

La DABK es un metabolito activo de bradicinina que tiene un receptor acoplado a proteína GB1 (BK1), que se ha encontrado en el bulbo raquídeo, se ha postulado que el aumento de bradicininas, específicamente DABK, activa los receptores BK1 de los centros encargados del sentido del gusto y del olfato localizados en el bulbo raquídeo, lo que resulta en la alteración de estos sentidos.

Como se ha visto en el reporte de casos la anosmia y ageusia son los signos que más prevalencia tienen los pacientes como secuelas de haber padecido COVID-19.

Estudios realizados por varios autores nos demuestran y explican cual puede ser el origen de estas afectaciones al olfato y gusto, con el planteamiento de diferentes teorías.

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.

Mientras que para el origen de la ageusia Vaira et al. (2020) plantea distintas hipótesis.

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.

La estrecha relación con el sistema olfativo de ambos hace conscientes su información quimio sensorial 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.

3.11 Tratamiento y rehabilitación.

Se han propuesto algunas alternativas farmacológicas para el tratamiento del trastorno olfativo – gustativo causado por COVID-19.

1. Zinc: Se estudia la administración de zinc como posible mejora de alteraciones en el gusto y el olfato, (Truong-Tran et al. 2021), 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.

Por otro lado, el zinc ha sido uno de los tratamientos más citados y controversiales en la literatura médica para alteraciones olfatorias y gustativas. Varios estudios han fallado en demostrarlo como una terapia efectiva para los trastornos generales del olfato y del gusto, por lo que su uso ha disminuido en el último tiempo. Además, en las dosis prescritas para estos trastornos, algunos pacientes podrían verse afectados por efectos adversos, tales como, déficit de hierro, déficit de cobre, neutropenia, y función inmune alterada.

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

2. Citrato de sodio mediante aplicación nasal capaz de regular los procesos de transcripción-transducción de los receptores olfativos
3. Omega 3: actuando como antiinflamatorio o neuro regenerador.
4. Vitamina A: La cual actúa como un neuro regenerador.
5. 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 neuro protectores.

Soler y colaboradores recomiendan la terapia de rehabilitación olfatoria como estrategia de rehabilitación primaria de la disfunción olfatoria de índole viral. Comparan el concepto de este tratamiento como análogo a la terapia física después de un evento cerebral vascular con secuelas neurológicas, basando su mecanismo en el entrenamiento de las vías neurales de la olfacción, logrando su fortalecimiento para compensar el déficit resultante.

La terapia de rehabilitación olfatoria consta de dos sesiones diarias utilizando cuatro distintos aromas, de diferentes grupos químicos, que deben olerse por al menos 15 segundos cada uno de ellos, con intervalo de 10 segundos entre cada uno. La duración mínima de la terapia es de seis meses.

4. Conclusión.

Luego de haber realizado una revisión bibliográfica de toda la evidencia publicada a la fecha sabemos que la enfermedad por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular, cada vez existe mayor evidencia que apoya la importancia de las manifestaciones químio sensoriales en la evaluación y detección temprana de pacientes con sospecha de COVID-19. los pacientes que han desarrollado trastornos olfativos o gustativos súbitos, ya sea de forma aislada o en asociación de síntomas virales leves, en el contexto de pandemia por COVID-19, son, con una alta probabilidad, pacientes que han contraído la enfermedad. Por lo que estos síntomas deberían ser reconocidos por las autoridades sanitarias no solo para el control de la propagación del virus en fase temprana, sino, además, para implementar estrategias eficaces de reconocimiento de población inmunizada.

Considerando la novedad y la complejidad de este virus, así como los diferentes patrones clínicos que muestra en cada sujeto y la rapidez con la que cambia, seguimos con numerosas incógnitas hoy en día de su total y completo funcionamiento.

Por lo que es importante el buen diagnóstico ya que la anosmia suele presentarse 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.

Por otro lado, dada la variabilidad en la metodología utilizada en los distintos estudios para describir los hallazgos clínicos de alteraciones del olfato en pacientes con SARS-CoV-2, no se puede concluir con un grado de certeza fuerte la asociación directa entre la patología olfatoria y gustativa con COVID-19, pero resulta evidentemente llamativo el número de reportes y resultados de los estudios existentes hasta la fecha, pudiendo existir alguna relación pero aún no sabemos la magnitud de ésta, por lo que es un desafío continuar con

investigaciones en el área, comenzando por incluir el déficit olfatorio y/o gustativo dentro de la anamnesis estándar ante un caso sospechoso de SARS-CoV-2.

5. Referencias.

1. Alves Cunha Ana Luisa, Quispe Cornejo Armin A, Ávila Hilari Adrián, Valdivia Cayoja Adolfo, Chino Mendoza Juan Manuel, Vera Carrasco Oscar. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 jul [citado 2021 Dic 03]; 61(1): 130-143. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es.
2. Baghizadeh Fini M. Saliva oral y COVID-19. [Internet], PubMed Oncología oral [consultado 16 octubre 2021], Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104821>.
3. Castillo A. Felipe, Bazaes N. Diego, Huete G. Álvaro. Radiología en la Pandemia COVID-19: Uso actual, recomendaciones para la estructuración del informe radiológico y experiencia de nuestro departamento. Rev. chil. radiol. [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Dic 03] ; 26(3): 88-99. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000300088>.
4. Chiesa-Estomba, C. M., Lechien, J. R., & Saussez, S., . [The alteration of smell and taste in COVID-19 patients. A diagnostic resource in primary care]. Atencion primaria, PubMed, [Internet] 2020 [citado 2021 Noviembre 03] 52(8), 592–593., Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.005>.
5. Diccionario de la real academia española, Trastorno” [Internet] Diccionario de la real academia española 2021, [Consultado 26 de octubre 2021], Disponible en: <https://dle.rae.es/trastornar#aVpd59k->.
6. Dirección general de epidemiología, Covid-19 México, [Internet] , conacyt, 2021 , [Consultado 26 de octubre 2021], Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>.
7. Escudero Xavier, Guarner Jeannette, Galindo-Fraga Arturo, Escudero-Salamanca Mara, Alcocer-Gamba Marco A., Río Carlos Del. La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet].

- 2020 [citado 2021 Dic 03] ; 90(Suppl 1): 7-14. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402020000500007&lng=es. Epub 24-Mar-2021.
<https://doi.org/10.24875/acm.m20000064>.
8. El economista, Cronología de la pandemia en México, [Internet], El economista. 01 marzo 2021, [consultado 2021 octubre 18] Disponible en:
<https://www.eleconomista.com.mx/politica/Cronologia-de-la-pandemia-en-Mexico-20210301-0045.html>.
9. García-Pérez Aracelis, Sánchez-Figueras Yordanka, Hernández-Navarro Marlene Isabel, Sánchez-García Alejandro Javier, Sánchez-García Fidel. Disfunciones quimiosensoriales del olfato y el gusto provocadas por el SARS-CoV-2. Rev. inf. cient. [Internet]. 2021 Abr [citado 2021 Dic 02] ; 100(2): e3411. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000200011&lng=es. Epub.
10. 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, morenoluna 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, 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 [Internet] [Citado 2021 Octubre 20] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.006>
11. J. Barón-Sánchez, C. Santiago, G. Goizueta-San Martín, R. Arca, R. Fernández, Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles, Neurología, Volume 35, Issue 9, , [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Dic 03] ; 14(4): Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302334>.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blečić 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
13. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020 Sep-Oct;41(5):102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581. Epub 2020 Jun 2.
14. Martínez-Anaya, C., Ramos-Cervantes, P. y Vidaltamayo, R.. Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México. *Educación Química.* Vol 31(2), 12-22. Disponible en: DOI: 10.22201/fq.18708404e.2020.2.75378.
15. Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Astrid Anaid Hernández Soto, Cyntia Ibanes Gutiérrez, Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión, *Rev Latin Infect Pediatr;* [Internet]. 2020 33 (3): 143-148 disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/95651>.
16. Nemeth-Kohanszky María Eugenia, Matus-Abásolo Carolina Paz, Carrasco-Soto Rolando Rafael. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Dic 03] ; 14(4): 555-560. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400555&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400555>.
17. Pamplona, Francisco. La pandemia de COVID-19 en México y la otra epidemia. *Espiral (Guadalajara)*, [Internet]. 2021 27(78-79), 265-302. Epub 12 de febrero de 2021 Disponible en: <https://doi.org/10.32870/eees.v28i78-79.7208>.
18. Ricardo Iván Velázquez Silva, Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2, *Rev. Mex. Trasp.* [Internet]. 2021 , [citado 2021 Dic 02] 09 (2) pp 149-159, Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/94504>.

19. Rojas Zumarán Víctor, Walttuoni Picón Eder, Lozada Diaz Rocío, Tapia Quispe José Luis, Cruz Gonzales Gloria, COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos, [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Dic 03] ; 14(4): Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718381X2020000400555&Ing=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718381X2020000400555>.
20. Romero-Gameros CA, López-Moreno MA, Anaya-Dyck A, Flores-Najera SS y col. Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARSCoV-2. Análisis preliminar. An Orl Mex. [Internet]. 2021; 65 (3): 147-155. . [Citado 2021 noviembre 03]. Disponible en:
www.otorrino.org.mx.
21. Sánchez Valverde Alex Javier, Miranda Temoche Cynthia Elena, Castillo Caicedo Catty Rafaela, Arellano Hernández Norma Betsabe, Tixe Padilla Tania Magali. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. Rev Eug Esp [Internet]. 2021 Ago [citado 2021 Dic 03] ; 15(2): 98-114. Disponible en:
http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000200098&Ing=es. <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>.
22. Santos-López Gerardo, Cortés-Hernández Paulina, Vallejo-Ruiz Verónica, Reyes-Leyva Julio. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2021 Dic 03] ; 157(1): 88-93. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000100088&Ing=es. Epub 18-Jun-2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000505>.
23. Sepúlveda C Valeria, Waissbluth A Sofía, González G Claudia. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber?. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Dic 03] ; 80(2): 247-258. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000200247&Ing=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000200247>.

24. 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]. 2021 ;79(3):185-196. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/9665>.

6. Anexos

Lugares con mayor riesgo de contagio del coronavirus

La evidencia científica lo ha dejado claro: sin cubrebocas, lugares poco ventilados, sin distanciamiento físico y un contacto prolongado forman un cóctel explosivo para contagiarse de coronavirus.



FUENTE: Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19?, Jones N. et al, BMJ 2020;370:m3223

GRÁFICO: NAYELLY TENORIO / EL ECONOMISTA