

Título del Proyecto de Investigación  
al que corresponde el Reporte Técnico:

Efecto del virus SARS-CoV-2 sobre alteraciones del sentido del olfato  
y/o gusto en individuos positivos a COVID-19

Tipo de financiamiento

Sin financiamiento

Fecha de Inicio: 01/04/2021  
Fecha de Término: 13/03/2023

Tipo de Reporte

Parcial

Final

Autor (es) del reporte técnico:

Dra. Nina del Rocío Martínez Ruiz

# Efecto del virus SARS-CoV-2 sobre alteraciones del sentido del olfato y/o gusto en individuos positivos a COVID-19

## Resumen

Actualmente los desórdenes en los sentidos del olfato y/o gusto son considerados importantes síntomas del COVID-19, no obstante, a ageusia e hipogeusia pueden afectar la nutrición del paciente por un consumo excesivo de alimentos y condimentos que lo conllevan a otro tipo de patologías a largo plazo. El objetivo del trabajo fue documentar los efectos del virus SARS-CoV-2 sobre alteraciones del olfato y/o gusto en pacientes que padecieron COVID-19 y analizar el efecto y tipo de terapia recibida en la alteración sensorial. Se realizó una recopilación de información en bases de datos y páginas oficiales de organismos nacionales e internacionales. Los resultados mostraron que los sentidos de olfato y gusto son susceptibles al ataque del virus SARS-CoV.2, el cual se considera es debido a la proteína S con dos dominios y alta afinidad por receptores ACE2 presentes en las células sensoriales produciendo inflamación y daño que inhibe la respuesta de la sinapsis nerviosa, ocasionando la reducción o inhibición de estos sentidos. La variante Delta del virus representa la más agresiva y la aplicación de vacunas ha sido efectiva para reducir su incidencia. Los tratamientos para recuperación de los sentidos son no específicos basados en terapia de ejercicio, uso de glicosaminoglicanos y medicamentos tópicos. El virus del SARS-CoV-2 afecta los sentidos de olfato y gusto y el diseño de tratamientos específicos es necesario para la recuperación total de pacientes que cursaron COVID-19.

**Palabras clave:** ageusia, disgeusia, anosmia, hiposmia, COVID-19, SARS-CoV2.

## Abstract

Currently, disorders in the senses of smell and/or taste are considered important symptoms of COVID-19, however, ageusia and hypogeusia can affect the patient's nutrition due to excessive consumption of food and condiments that lead to other types of pathologies in long-term. The objective of the work was to document the effects of the SARS-CoV-2 virus on smell and/or taste alterations in patients who have undergone COVID-19 and to analyze the effect and type of therapy received on sensory alteration. A compilation of information was carried out in databases and official pages of national and international organizations. The results showed that the senses of smell and taste are susceptible to attack by the SARS-CoV2 virus, which is due to the S protein with two domains and high affinity for ACE2 receptors present in sensory cells, producing inflammation and damage, that inhibits the response of the nervous synapse, causing the reduction or inhibition of these senses. The Delta variant of the virus represents the most aggressive and the

application of vaccines has been effective in reducing its incidence. Treatments for recovery of the senses are non-specific based on exercise therapy, use of glycosaminoglycans and topical medications. The SARS-Co-V2 virus affects the senses of smell and taste, and the design of specific treatments is necessary for the full recovery of patients who suffered from COVID-19.

**Keywords:** ageusia, dysgeusia, anosmia, hyposmia, COVID-19, SARS-CoV2.

#### Usuarios potenciales

El sector salud.

#### Reconocimientos

A la estudiante Julia Danaé Nieto Flores por el excelente trabajo de investigación realizado como parte de su formación de Licenciada en Química.

### 1. Introducción

El sentido del olfato y el gusto desempeñan un importante papel en la vida cotidiana del ser humano. La disfunción de estos sentidos afecta considerablemente la calidad de vida de los individuos, teniendo problemas para cocinar, en su higiene personal, en las relaciones sociales y generando problemas emocionales como la depresión, entre otros (Abdelalim et al., 2021).

Actualmente los desórdenes en los sentidos del olfato y/o gusto son considerados importantes síntomas del COVID-19 y es necesario evaluar cuidadosamente su incidencia, grado de alteración, tiempo y grado de recuperación sensorial de pacientes que han cursado la enfermedad, así como en aquellos que la han cursado de forma severa, moderada o de manera asintomática (Jain et al., 2021). Otros coronavirus y familias de virus respiratorios (rinovirus, parainfluenza o el virus Epstein-Barr) causan alteraciones olfativas debido a la inflamación de la mucosa nasal, sin embargo, estas alteraciones son diferentes a las observadas en los pacientes con COVID-19, como la ausencia de obstrucción nasal con moco o rinorrea y su aparición súbita, entre otros (Barón-Sánchez, Santiago, Goizueta-San Martín, Arca, & Fernández, 2020).

La ageusia e hipogeusia pueden afectar la nutrición del paciente por un consumo excesivo de alimentos y condimentos que lo conllevan a otro tipo de patologías a largo plazo. En la anosmia e hiposmia se ha observado la pérdida de peso y cuadros de desnutrición en los individuos (Carrillo, Carrillo, Astorga, & Hormachea, 2017). Aún se tienen limitada información para determinar la severidad de la alteración sensorial en pacientes con COVID-19, el tiempo de recuperación y los tratamientos más adecuados para atender esta alteración. Se ha propuesto el uso de

corticosteroides intranasales o en pasta para la boca que pueden mejorar el estado de anosmia y disgeusia (Singh, Jain, & Parveen, 2021), no obstante, la terapia de reaprendizaje podría ser una alternativa prometedora de recuperación (Sepúlveda, Waissbluth, & González, 2020). Por lo que el presente proyecto pretende contribuir a integrar los avances sobre el estudio del virus SARS-CoV-2 sobre las alteraciones del sentido de olfato y/o gusto en pacientes que han cursado COVID-19, determinando su incidencia, grado de alteración y tipo de terapia de recuperación recibida en su caso.

## 2. Planteamiento

### 2.1 Antecedentes

La pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 como agente causal del COVID-19 ha tenido un importante impacto en la morbilidad y mortalidad de la población mundial (OMS, 2020), distribuyéndose en las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África) con más de 130 millones de casos confirmados y casi 3 millones de defunciones. Solo en México se han detectado casi 2 millones 252 mil casos con más de 200 mil defunciones, ubicando a Chihuahua como la séptima entidad con casos positivos activos (Secretaría de Salud, 2021). El virus ha infectado a todo tipo de población desde niños (0-4 años) hasta adultos mayores, mostrando la mayor incidencia en individuos de 25 a 64 años (CONACYT, CentroGeo, GeoInt, & DataLab, 2021). Inicialmente los síntomas considerados que puede presentar un individuo infectado con el virus SARS-CoV-2 fueron: fiebre, tos seca, cansancio, dolor de cabeza, congestión nasal y erupciones cutáneas, no obstante, actualmente se han incorporado dos alteraciones sensoriales (olfato y/o gusto) como indicativo del padecimiento de COVID-19 (OMS, 2020), mismos que ya son considerados en México (AFAC, 2021), ya que se ha observado que en algunos casos es el único síntoma en la infección con el virus SARS-CoV-2 (Agyeman, Chin, Landersdorfer, Liew, & Ofori-Asenso, 2020).

Estudios en Europa y Asia han estimado que la disfunción olfativa (anosmia, hiposmia) se presenta en el 41% de los pacientes con COVID-19 y para la parte gustativa (ageusia, hipogeusia) en 32.2% (Agyeman et al., 2020), sin embargo, la prevalencia varía siendo mayor en población europea que en asiática (Jain et al., 2021); en México esto aún es incierto. Los esquemas de recuperación son variables de 6 a 41 días, mientras en otros casos ha sido a mayor plazo (mayor a 6 semanas) (Aziz et al., 2021). Las alteraciones de alguno de los dos sentidos o de ambos, debilita el sistema de alerta del ser humano, afecta psicológicamente al individuo, teniendo un impacto negativo en la calidad de vida de las personas afectadas (Abdelalim, Mohamady, Elsayed, Elawady, & Ghallab, 2021). El mecanismo exacto de estas alteraciones sensoriales en pacientes con COVID-19

permanece incierto hasta el momento, por lo que su monitoreo y tratamientos de recuperación oportunos aún son incipientes.

## 2.2 Marco teórico

La actual enfermedad COVID-19 ha sido clasificada como una pandemia causada por el coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), aunque actualmente se le refiere como “el virus de la COVID-19” (OMS, 2020). Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades como el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). En 2019 se identificó un nuevo coronavirus en Wuhan, China causante de un brote de enfermedades, el cual ahora se le ha denominado como SARS-CoV-2 (Mayo Clinic, 2021). Este virus pertenece a la familia de los  $\beta$ -coronavirus, con ARN de cadena simple, polaridad positiva, envuelto, no segmentado, con un genoma de 27 a 32 kb y de un tamaño entre 80 a 160 nm. Los tres coronavirus que afectan al humano y tienen elevada patogenicidad son el SARS-CoV-1, MERS-CoV y el SARS-CoV-2, los cuales se asocian con enfermedad grave. En el mundo se han identificado tres variantes o cepas del SARS-CoV-2: A, B y C, debido a mutaciones en aminoácidos específicos. La variante A se estima como el origen y que fue encontrado en los murciélagos y pangolín en China. La cepa B es la variación más común con la mutación de leucina por serina (T8782C y C28144T) y que proliferó en México. La tercer variante C se estima que es derivada de la B, con mutación de glicina por valina (G26144T) y con mayor distribución en Europa y Singapur. Los mecanismos de transmisión de este virus pueden ser de forma directa mediante secreciones respiratorias (persona a persona), por vía indirecta por contacto en superficies y otros mecanismos que aún están en estudio (transmisión fecal-oral, vertical, sexual, ocular y sanguínea) (Aguilar, Hernández, & Ibanes, 2020). La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, COVID-19, se caracteriza por provocar: cansancio, tos seca, dolor de cabeza y garganta, náuseas, vómito y diarrea. También los individuos infectados pueden presentar disnea, opresión en el pecho, confusión, pérdida del apetito y una temperatura corporal mayor a 38 °C, además de la pérdida del gusto (ageusia) y/o olfato (anosmia) (OMS, 2020).

La deficiencia sensorial del olfato y/o el gusto es uno de los principales problemas que afectan la calidad de vida de los individuos, quienes a su vez pueden estar en riesgo para padecer diversas patologías debido a esta alteración. Estos sentidos químicos son determinantes para la estabilidad sensorial de un sujeto. El sentido del olfato se encuentra estructurado por diferentes componentes, uno de ellos es el nervio olfativo, mediante el cual pueden ser percibidas las moléculas que proporcionan olor. Por su parte, en el sentido del gusto las papilas gustativas son las encargadas de recibir y llevar a cabo el proceso de transducción para identificar los cinco sabores básicos: dulce, salado, ácido, amargo y umami (Lawless & Heymann, 2010; Moller, 2003). En la historia se

han registrado diversos agentes patógenos que pueden afectar el sentido del olfato y/o el gusto, ya que conducen a una disfunción olfativa mediante la infección de la mucosa nasal en donde esta tiende a inflamarse y producir una mayor mucosidad en el neuroepitelio olfatorio. Algunos agentes virales que producen este tipo de alteración son los rinovirus, la parainfluenza y el virus de Epstein-Barr (Barón-Sánchez, Santiago, Goizueta-San Martín, et al., 2020). En el gusto se ha reportado que el virus del dengue provoca en los pacientes una distorsión en la percepción de los sabores básicos (disgeusia) debido a una afección en las células receptoras gustativas (López-Velez, Martín-Echavarria, & Pérez-Molina, 2008).

Para COVID-19, estudios realizados en pacientes españoles, entre 25 y 72 años, han reportado que el 83.9% de la población presentó anosmia y ageusia, mientras que el 3.2% conservó el gusto, pero tuvo anosmia. El porcentaje restante (12.9%) solo mostró síntomas de hiposmia asociada a una disgeusia. Asimismo, solo el 6.5% de los pacientes tuvieron como síntoma único la pérdida del olfato y el gusto. La recuperación de estos sentidos fue variable en los pacientes post-COVID-19, ya que el 77.4% presentó una recuperación parcial del sentido del olfato entre 2 y 22 días y su recuperación completa fue entre 6 y 41 días después de la infección. No obstante, el 22.6% restante recuperó única y parcialmente el sentido del olfato en un plazo mayor (3.6 a 38.5 días), estos pacientes manifestaron hiposmia, y no podía distinguir olores como vinagre, lejía e incluso el olor a heces. Con respecto al gusto, se tuvo una recuperación inicial y similar al sentido del olfato. Los resultados indicaron que al inicio, solo el 66.7% de los sujetos que padecieron COVID-19 pudieron distinguir primero el sabor salado, pero solo un 33.3% percibió el dulce, el ácido y el amargo; al final los pacientes recuperaron el sentido en su totalidad (Barón-Sánchez, Santiago, Martín, Goizueta-San, Arca, & Fernández, 2020). Por otra parte, en Taiwán, 13 de 19 pacientes (68.4%) positivos a COVID-19 y con manifestaciones moderadas que no requirieron cuidado intensivo, presentaron pérdida olfativa, particularmente en gente joven (Cheng et al., 2020), mientras que en Italia se documentó el caso de alteración del olfato y el gusto como único síntoma de COVID-19 (Cirillo & Colella, 2021). En Francia, en una población positiva a COVID-19, se identificó a un 53% de los pacientes con anosmia y a un 48% con disgeusia. El promedio de duración de la anosmia fue de 7.4 días y solo el 51% de los pacientes recobraron el olfato antes de los 28 días de evolución (Klopfenstein et al., 2020). Los tiempos de recuperación de la disfunción sensorial varían y en algunos casos toma un largo tiempo. Un metaanálisis indicó que el 68% de los pacientes recobraron el sentido del olfato y el 73% el sentido del gusto en las primeras 6 semanas de iniciados los síntomas. La anosmia tomó más tiempo que la ageusia, sin embargo, el 24% reportó que los desordenes sensoriales persistieron 7 meses después de los primeros síntomas. Solo 21 pacientes de 30 (70%) recobraron parcialmente el olfato, mientras el 23.2% no lo recobró. Por su parte en el gusto, 38.5% de los pacientes lo recobró parcialmente y

11.5% no lo hizo, persistiendo este problema más en mujeres que en hombres (Nguyen, Hoang, Lagier, Raoult, & Gautret, 2021).

Para las disfunciones olfativas (anosmia, hiposmia) se han empleado métodos como la estimulación de la vía olfatoria por olfatometría a través del uso de diluciones de sustancias químicas a diferentes concentraciones, lo que permite determinar el grado de afección en el paciente a través de su umbral de percepción. Para su tratamiento se han utilizado métodos de entrenamiento sensorial que consisten en el uso de sustancias aromáticas en donde el paciente tiene que ser capaz de identificar el olor, esto puede llevarse a cabo con aromas estandarizados para ejercitar así la memoria sensorial (Fried, 2020). En pacientes con COVID-19 y disfunción olfativa se ha utilizado un spray nasal de furoato de mometasona por tres semanas, no obstante, se observó que este tipo de corticosteroide no fue superior al entrenamiento olfativo (Abdelalim et al., 2021). Para el gusto en pacientes con recuperación parcial del sentido se sugiere adicionar agentes saborizantes en mayor concentración y el uso de alimentos texturizados con sabores fuertes para mejorar su percepción y satisfacción de los alimentos y evitar de esta forma la desnutrición del paciente por la alteración sensorial. Además se recomienda llevar a cabo un tratamiento consecuente en el cual incluya los cinco sabores básicos, de tal manera que se recupere la memoria sensorial (Fried, 2020). No hay un tratamiento terapéutico para la ageusia, sin embargo en algunos casos para la alteración gustativa se incluye el uso de L-carnitina o la ingesta de elementos traza y vitaminas (Tanasa et al., 2020).

Por lo tanto, una vez que el SARS-CoV-2 causa una afección en olfato y/o gusto, la calidad de vida de los pacientes que cursaron COVID-19 se ve afectada ocasionando un estado vulnerable con alto riesgo ante la exposición a agentes tóxicos del ambiente, intoxicaciones alimentarias, e incluso presentar malnutrición y otras patologías que ponen en riesgo la vida, por lo que su estudio y atención es relevante para tratar no solo la enfermedad (COVID-19) sino los síntomas como es el caso de la alteración de estos dos sentidos. Es necesaria más investigación que permitan establecer esta disfunción sensorial y protocolos específicos para su tratamiento.

### 3. Objetivos general

Evaluar los efectos del virus SARS-CoV-2 sobre alteraciones del olfato y/o gusto en pacientes que han cursado COVID-19.

#### 3.1 Objetivos Específicos

- Integrar los avances en el estudio del virus SARS-CoV-2 sobre alteraciones sensoriales en pacientes con COVID-19.

- Determinar la incidencia de alteraciones sensoriales (particularmente olfato y/o gusto) en población mexicana que ha cursado COVID-19.
- Determinar el tipo de alteración sensorial (anosmia, ageusia, hiposmia, hipogeusia, disosmia, disgeusia) que se presenta en pacientes que padecieron COVID-19.
- Determinar el tiempo y grado de recuperación de la alteración sensorial del paciente que cursó COVID-19.
- Analizar el efecto y tipo de terapia recibida en la alteración sensorial en mexicanos recuperados de COVID-19.

#### 4. Metodología

La investigación documental se realizó consultando artículos científicos principalmente y en su caso algunos libros obtenidos mediante la consulta en bases de datos internacionales, además de páginas de organismos de carácter mundial como la OMS, OPS, SS en México. Para la búsqueda se utilizaron términos como SARS-CoV-2, COVID-19, 2019-nCoV, disfunción sensorial en olfato y/o gusto, ageusia, disgeusia, hipogeusia, disosmia, hiposmia, anosmia o sus referentes en lengua inglesa. La selección de artículos consideró particularmente que la disfunción sensorial fuera en pacientes positivos al virus del SARS-CoV-2, las características que presentaron, intensidad del efecto, tratamientos sugeridos, así como reportes con explicación tentativa del virus sobre el sentido afectado.

5. Instituciones, organismos o empresas de los sectores social, público o productivo participantes (Si aplica). No aplica

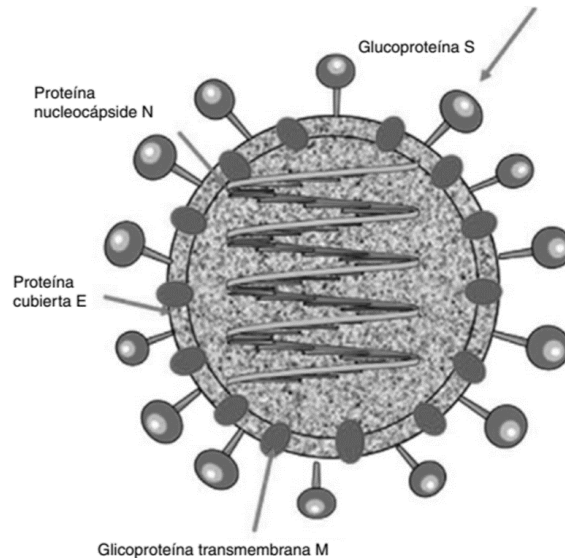
#### 6. Resultados

##### 6.1 Estructura y características

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN de sentido positivo, monocatenario y envueltos de la familia Coronaviridae con picos alrededor de la esfera. Se clasifican en cuatro géneros, alfa, beta, gamma y delta, según las características serológicas y fenotípicas. Se sabe que los subgéneros alfa y beta infectan células de mamíferos y generalmente usan murciélagos como huéspedes. Por otra parte, los gamma incluyen todos los coronavirus aviares y, finalmente, los delta pueden causar enfermedades tanto en aves como en mamíferos (Fernández-Rodríguez. et al., 2020). En el caso del SARS-CoV-2, la secuencia de su genoma indica que se trata de un  $\beta$ -coronavirus (Shahrajabian et al., 2021). Estructuralmente, este virus consta de una envoltura lipídica de



aproximadamente 100 a 160 nm de diámetro que contiene un pico hacia afuera compuesto por trímeros de glicoproteína S, como se muestra en la Figura 1. (Fernández-Rodríguez. et al., 2020; Nieto, 2022).



**Figura 1.** Estructura del SARS-CoV-2. Fuente: modificado de (Fernández-Rodríguez. et al., 2020)

El SARS-CoV-2 se transmite por gotitas a través del contacto sin protección entre una persona infectada y una persona no infectada, también se puede propagar directamente al ingresar al tracto respiratorio o por aerosol. Las gotitas infectadas con el virus SARS-CoV-2 al entrar en contacto con las manos pueden ser transportadas y penetrar las membranas de la boca, nariz y ojos, provocando la infección. En niños infectados con SARS-CoV-2, aunque los resultados de las pruebas de hisopado nasofaríngeo fueron negativos, los hisopados rectales fueron positivos, lo que sugiere una transmisión fecal-oral. El caso infantil, en el que la madre fue diagnosticada con COVID-19 durante el tercer trimestre del embarazo, mostró niveles de citoquinas y anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 más altos de lo normal en el recién nacido, lo que sugiere una posible transmisión placentaria (Nieto, 2022; Wang et al., 2020).

El mecanismo relacionado con el virus se sugiere cuando la proteína de pico (S) se liga al receptor ACE-2 por la proteasa TMPRSS2, causando endocitosis. Luego, el genoma viral se libera en el citoplasma, realizándose la traducción de la proteína polimerasa viral. En este momento tiene lugar la replicación del ARN y la transcripción subgenómica, así como el ensamblaje de la nucleocápside con el ARN genómico. Proteínas estructurales migran hacia las membranas del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde tiene lugar la unión y acomodo de las proteínas E y M

con las nucleocápsidas, lo que finalmente conduce a la formación de viriones maduros y liberados por exocitosis (Nieto, 2022; Sanz et al., 2021). Después de que el virus infecta las células de las vías respiratorias, avanza hacia los pulmones, ya que los aerosoles que transportan el SARS-CoV-2 infectan las células epiteliales y endoteliales de los pulmones con ACE-2 positivo, las células gliales, las neuronas y los macrófagos pulmonares. Por lo tanto, la replicación y la liberación de partículas virales en las células están involucradas en la lesión, lo que induce respuestas inmunitarias innatas que, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, aumentan la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la hipoxemia (Nieto, 2022; Machhi et al., 2020).

En casos moderados, la persona puede presentar neumonía con fiebre frecuente, además de tos, disnea y lesiones pulmonares subclínicas. Los enfermos graves además de los síntomas anteriores también presentan anomalías gastrointestinales como diarrea, pacientes similares comienzan a desaturarse menos del 92%, tienen problemas respiratorios, debido a que los pulmones están infectados con virus, que interfieren con el transporte de oxígeno a través de los alvéolos hacia la sangre, es decir, los pulmones experimentan reciben una gran cantidad de citocinas (estas sustancias al ser liberadas generarán señales celulares para enfrentar los patógenos presentes en el tejido pulmonar) provocando daño por hipoxia. (Nieto, 2022; Machhi et al., 2020).

## **6.2 Tratamiento para la COVID-19**

De acuerdo con el Gobierno Mexicano, los siguientes medicamentos pueden usarse dependiendo de la progresión de la enfermedad. La heparina no fraccionada/enoxaparina, es un anticoagulante, se puede utilizar en pacientes hospitalizados para evitar eventos tromboembólicos, además, también se deben considerar los efectos secundarios que puede ocasionar al paciente, por lo que se utiliza en dosis profilácticas durante el correcto diagnóstico de su estado. En casos de enfermedad moderada o grave se puede utilizar dexametasona u otros corticoides, siempre que el paciente no requiera oxígeno, lo cual es importante en pacientes críticos o críticos, ya que es beneficioso para su supervivencia. Por otro lado, existen medicamentos que no se pueden aplicar debido a que no se ha probado la efectividad contra esta enfermedad, algunos de estos medicamentos son: ivermectina, azitromicina, ciclosporina, ritonavir, oseltamivir, colchicina, sotrovimab, algunos virus en general (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2021; Nieto, 2022).

Otra alternativa para combatir el SARS-CoV-2 es la vacunación. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 puede considerar el uso de virus, péptidos, vectores biológicos, proteínas recombinantes, ácidos nucleicos y células presentadoras de antígenos inactivados y atenuados. El uso de ácidos nucleicos en vacunas se apoya en la transferencia de genes para que las células receptoras sinteticen endógenamente proteínas virales sin estimulación directa (Hernández & Moreno, 2020).

La OMS ha autorizado el uso de nueve vacunas, clasificadas por tipo de vacuna, es decir, por ARN, virus inactivo y vector de virus no replicante. Dentro de estas clasificaciones se encuentran vacunas como; Moderna, BioNTech Pfizer, Johnson & Johnson, CanSino, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, CoronaVac, Covaxin y Sinopharm BBIBP (Atmar et al., 2022; Nieto, 2022).

### **6.3 Acción del virus sobre los sentidos**

Durante la pandemia del virus SARS-CoV-2, se han planteado diferentes teorías respecto a la pérdida o reducción del olfato y el gusto. Uno de los mecanismos se basa en la obstrucción de la fisura olfatoria, que puede ser importante para causar la pérdida del sentido del olfato o su disminución inducida por una infección. Esta obstrucción reduce el flujo de aire, impidiendo que las moléculas de olor entren en contacto con el epitelio olfativo, causando pérdida de sensibilidad. Estudios realizados han demostrado niveles los más altos de expresión del receptor ACE2 en la región de la hendidura olfativa en pacientes con COVID-19 que en sujetos sanos (Najafloo et al., 2021; Nieto 2022). El daño al centro olfativo en el cerebro también se ha sugerido como una teoría sobre la anosmia. Se ha postulado que el SARS-CoV-2 afecta directamente al centro olfativo a través del transporte neuronal axonal, pero aún no se ha confirmado (Nieto, 2022; Mutiawati et al., 2021). Por otro lado, los niveles de interlucina-6 (IL-6) pueden estar involucrados en el inicio de la anosmia, que activan vías apoptóticas a través del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o neuropilina, que inhibe directamente el sentido del olfato. Un estudio realizado confirmó que la reducción de los niveles de IL-6 y el tiempo de recuperación de la pérdida del olfato se asociaron significativamente, además, en un estudio realizado en pacientes con COVID-19, se demostró un aumento de los niveles de IL-6 en suero, olfato y sistema nervioso central (Najafloo et al., 2021; Nieto 2022). La teoría establece que el ataque viral en diferentes zonas de la cavidad oral se debe a la expresión de los receptores ACE2 que se produce en muchos tejidos de la boca, uno de los cuales es la lengua, donde hay más expresión de los receptores que en las encías. En relación a lo anterior, se ha planteado la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede atacar directamente las papilas gustativas, desencadenando una respuesta inflamatoria, lo que sugiere que los receptores tipo Toll (moléculas de respuesta inmunitaria) y la muerte celular apoptótica pueden ser los eventos posteriores que conducen a la disfunción gustativa (Nieto, 2022; Mutiawati et al., 2021) .

### **6.5 Variantes**

La variante Delta se reporta como una de las más agresivas en la propagación de la infección debido a la mutación L452R, ya que le otorga una mayor eficiencia para ingresar a la célula huésped (entre 6.7 y 22.5 veces más), afectando rápidamente el tracto respiratorio a una velocidad de 5.8 y 14.7 veces mayor que otras cepas. Se ha sugerido que la mutación aumenta la afinidad de unión de la proteína S por el receptor ACE2. Por otra parte Delta posee una sustitución en

P681R, cercana al sitio de anclaje de la furina, lo cual es clave para entrar a la célula del huésped ya que modifica la dinámica de replicación, aumentando la subunidad S2 de la proteína S, es decir, acelera la fusión del virus y las células sanas (Nieto, 2022; Tian et al., 2021). Por lo tanto, estas dos mutaciones en los dominios S1 y S2, incrementan la acción del virus y pueden atacar más células, promoviendo mayor deterioro del olfato y/o del gusto, ya que se producen fuertes expresiones de ACE2 tanto en la cavidad nasal como en la oral (Nieto, 2022).

En contraste con esto, la variante Ómicron representa un declive emocional de estos sentidos. De acuerdo a las pruebas realizadas, se encontró que la variante Omicron se replica 70 veces más rápido en bronquios humanos, mientras que su replicación en tejido pulmonar humano es 10 veces más lenta que Delta. La variante Omicron escinde la proteína S de manera menos eficiente que Delta, debido a que ciertas mutaciones en la subunidad S2 (P681H, N679K y H655Y) no permiten una unión eficiente al receptor TMPRSS2 (Gupta, 2022). Los estudios *in vitro* confirmaron la preferencia de esta variante por la vía de entrada endosomal dependiente de cathepsina e independiente de TMPRSS2, por lo que se demostró que la mayor expresión de esta variante se produjo en células que no expresaban el mencionado receptor (Nieto, 2022; Saito et al., 2022).

## 7 Productos generados

- 1- Tesis de Licenciatura.
- 1- Reporte Técnico

## 8 Conclusión

El virus del SARS-CoV-2 tiene afinidad por sentidos químicos humanos tales como el olfato y el gusto ocasionando en casos leves hiposmia y/o hipogeusia y en casos graves anosmia y/o ageusia, lo cual está relacionado con receptores ACE2 presentes en células olfativas y gustativas, donde la variante Delta del virus muestra ser la más agresiva en la disfunción sensorial en comparación con las otras once cepas identificadas hasta el momento. No existe un tratamiento específico para tratar esta disfunción, utilizando principalmente el de recuperación de memoria sensorial. La recuperación en los pacientes es variable y se ha identificado entre uno y doce meses, aunque se reportan algunos casos de recuperación parcial solamente. El virus del SARS-CoV-2 puede tener repercusiones importantes en la calidad de vida de los pacientes afectados debido a esta disfunción sensorial.

## 9 Mecanismos de transferencia. (Si aplica). No Aplica

## 10 Contribución e impacto del proyecto

*Formativo.* Se formó una Licenciada en Química en esta investigación, considerando un tema de frontera como lo es la disfunción sensorial causado por el SARS-CoV-2 en la enfermedad COVID-19 y contribuir en el conocimiento de estas afectaciones y sus posibles tratamientos.

*Conocimiento:* Analizar el conocimiento generado hasta el momento sobre la disfunción sensorial, particularmente en olfato y gusto, causado por el SARS-CoV-2 en la COVID-19.

#### 11 Impacto económico, social y/o ambiental en la región

*Salud.* Se analizó el problema de afectación sensorial debido al SARS-CoV-2 en casos positivos de COVID-19 a través de la recopilación y análisis de la información generada hasta el momento y aportar información de este problema en relación con la población mexicana.

*Social.* Se analizaron los tratamientos probados y con mejores resultados para tratar la disfunción sensorial (anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia, disgeusia) que puedan apoyar al sector salud y a los pacientes para el tratamiento de la disfunción sensorial.

#### 12 Referencias completas del proyecto

- Al-Jighefee, H. T., Najjar, H., Ahmed, M. N., Qush, A., Awwad, S., & Kamareddine, L. (2021). Covid-19 vaccine platforms: Challenges and safety contemplations. *Vaccines*, 9(10), 1–38. <https://doi.org/10.3390/VACCINES9101196>
- Álarez, M., Márquez, M., & Cáceres, B. (2016). Aislamiento e identificación de agentes virales en niños con infecciones respiratorias agudas. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 71(3), 79–85.
- Anton-Vazquez, V., Smith, M., Mehra, V., Avenoso, D., Krishnamurthy, P., Kulasekararaj, A., Potter, V., Pagliuca, A., & Zuckerman, M. (2021). Human parainfluenza virus type 3 infections in a haemato-oncology unit: social distancing measures needed in outpatient clinics. *Journal of Hospital Infection*, 116, 60–68. <https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2021.07.011>
- Atmar, R. L., Lyke, K. E., Deming, M. E., Jackson, L. A., Branche, A. R., El Sahly, H. M., Rostad, C. A., Martin, J. M., Johnston, C., Rupp, R. E., Mulligan, M. J., Brady, R. C., Frenck, R. W., Bäcker, M., Kottkamp, A. C., Babu, T. M., Rajakumar, K., Edupuganti, S., Dobrzynski, D., ... Beigel, J. H. (2022). Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *New England Journal of Medicine*, 386(11), 1046–1057. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116414>
- Ávila, M. E., Berrio, Y., & Aróstica, T. (2013). Manifestaciones bucales del dengue. *Acta Médica del Centro*, 7(1), 80–83.
- Ayala-Grosso, C. A., Pieruzzini, R., Diaz-Solano, D., Wittig, O., Abrante, L., Vargas, L., & Cardier, J. (2015). Amyloid-A $\beta$  peptide in olfactory mucosa and mesenchymal stromal cells of mild

- cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Brain Pathology*, 25(2), 136–145.  
<https://doi.org/10.1111/bpa.12169>
- Ayee, R., Ofori, M. E. O., Wright, E., & Quaye, O. (2020). Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans. *Journal of Cancer*, 11(7), 1737.  
<https://doi.org/10.7150/JCA.37282>
- Barón-Sánchez, J., Santiago, C., Goizueta-San Martín, G., Arca, R., & Fernández, R. (2020). Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurología*, 35(9), 633–638.
- Barragán, R., Coltell, O., Portolés, O., Asensio, E. M., Sorlí, J. V., Ortega-Azorín, C., González, J. I., Sáiz, C., Fernández-Carrión, R., Ordovas, J. M., & Corella, D. (2018). Bitter, Sweet, Salty, Sour and Umami Taste Perception Decreases with Age: Sex-Specific Analysis, Modulation by Genetic Variants and Taste-Preference Associations in 18 to 80 Year-Old Subjects. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/NU10101539>
- Barrett, B. (2009). Infecciones virales de las vías respiratorias altas. En *Medicina integrativa* (pp. 209–220). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-84-458-1911-1.50020-8>
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* (9a ed., Vol. 1). Elsevier Health Sciences.
- Beyerstedt, S., Casaro, E. B., & Rangel, É. B. (2021). COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. En *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 40, Número 5, pp. 905–919). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>
- Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Número 6). John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
- Boughter, J. D., & Fletcher, M. (2021). Rethinking the role of taste processing in insular cortex and forebrain circuits. *Current Opinion in Physiology*, 20, 52–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.12.009>
- Branigan, B., & Tadi, P. (2019). Physiology, Olfactory. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Cabrejas, G. M. del C., Vicente, V. M. Á., Antón, M. M. Á., & Urcelay, R. M. (2015). Síndrome de Kallmann de diagnóstico tardío. En *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 62, Número 2, pp. 106–108). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.002>
- Campos-Navarro, L. A., Almeida-González, Y., & Barrón-Soto, M. (2018). Alteraciones gustativas secundarias a la manipulación del nervio cuerda del tímpano en cirugía de oído medio. *An Orl MEX*, 63(1), 32–39.
- Cantón, R., Ramos, P. D. L., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., Del Castillo, J. G., Hernández-Sampelayo, T., Martín-Delgado, M. C., Sánchez, F. J. M., Martínez-Sellés, M., García, J. M. M., Guillén, S. M., Rodríguez-Artalejo, F., Ruiz-Galiana, J., & Bouza, E. (2021).

- New variants of SARS-CoV-2. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 34(5), 419–428. <https://doi.org/10.37201/REQ/071.2021>
- Carrillo, V. B., Carrillo, A. C., Astorga, V. A., & Hormachea, F. D. (2017). Diagnóstico en la patología del olfato : Revisión de la literatura. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 77, 351–360.
- Cazzola, M., Rogliani, P., Mazzeo, F., & Matera, M. G. (2021). Controversy surrounding the Sputnik V vaccine. En *Respiratory Medicine* (Vol. 187, p. 106569). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106569>
- Chávez, O. H., Vega, G. V., Sierra, A. D., Ramírez, F. S., & Hernández, M. F. (2010). Fisiología del gusto. *Oral*, 35, 625–631.
- Chung, Y. H., Beiss, V., Fiering, S. N., & Steinmetz, N. F. (2020). Covid-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. En *ACS Nano* (Vol. 14, Número 10, pp. 12522–12537). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c07197>
- Collado, A., Vallés, H., J. I., & Cervera, C. (2005). Design and performance of a laboratory of olfactory test. Application of a new evaluation system. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 56(10), 472–476. [https://doi.org/10.1016/s0001-6519\(05\)78651-9](https://doi.org/10.1016/s0001-6519(05)78651-9)
- Conacyt. (2020). *COVID-19 Tablero México - Conacyt - CentroGeo - Geolnt - DataLab*. COVID-19 Información general. [https://datos.conacyt.mx/?fbclid=IwAR0bzDwqWixQ0CDPBvf7V42R6BDDL720BIMNTYT7IPmH\\_uAf3Naap3vKULE#DOView](https://datos.conacyt.mx/?fbclid=IwAR0bzDwqWixQ0CDPBvf7V42R6BDDL720BIMNTYT7IPmH_uAf3Naap3vKULE#DOView)
- Conceicao, C., Thakur, N., Human, S., Kelly, J. T., Logan, L., Bialy, D., Bhat, S., Stevenson-Leggett, P., Zagrajek, A. K., Hollinghurst, P., Varga, M., Tsigotgi, C., Tully, M., Chiu, C., Moffat, K., Silesian, A. P., Hammond, J. A., Maier, H. J., Bickerton, E., ... Bailey, D. (2020). The SARS-CoV-2 Spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins. *PLoS Biology*, 18(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001016>
- Del castillo, M., Baquero, A., & Méndez, E. (2014). Otitis media aguda. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP : infectología pediátrica*, 67–76.
- Díaz, A., Zaragoza, R., Granada, R., & Salavert, M. (2011). Infecciones virales graves en pacientes inmunocompetentes. *Medicina Intensiva*, 35(3), 179. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2011.01.001>
- Dietrich, P., Alli, S., Shanmugasundaram, R., & Dragatsis, I. (2012). IKAP expression levels modulate disease severity in a mouse model of familial dysautonomia. *Human Molecular Genetics*, 21(23), 5078–5090. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds354>
- Doty, R. L. (2018). Measurement of chemosensory function. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, 4(1), 11–28. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.03.001>
- Doyle, M. E., Appleton, A., Liu, Q.-R., Yao, Q., Mazucanti, C. H., & Egan, J. M. (2021). Human Taste Cells Express ACE2: a Portal for SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv : the preprint server for*

- biology*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.21.440680>
- Ebrahimi, F. A. W., & Chess, A. (1998). Olfactory G proteins: Simple and complex signal transduction. *Current Biology*, 8(12), 431–433. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(98\)70271-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70271-4)
- Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I., & Kayser, V. (2022). A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 10(1), 1–35. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010062>
- Fernández-Rodríguez., A., Casas., I., Culebras., E., Morilla., E., Cohen., M., C., & Alberola., J. (2020). COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Revista española de medicina legal*, 46(3), 127–138.
- Fernández Andrade, F. M., Escobar Barrios, M., Hernández Rosales, P., Mandujano González, A., Valdelamar Dehesa, A., Taniyama López, O., & Carrillo Esper, R. (2021). Trastornos del olfato y del gusto, de las bases a la práctica clínica. *Revista de la Facultad de Medicina*, 64(2), 7–21. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.2.02>
- Fica, A. (2003). Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Revista chilena de infectología*, 20(4), 235–242. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182003000400003>
- Fuentes, A., Fresno, M. J., Santander, H., Valenzuela, S., Gutiérrez, M. F., & Miralles, R. (2011). Sensopercepción olfatoria: una revisión. *Revista médica de Chile*, 139(3), 362–367. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000300013>
- Gilain, L., & Guichard, C. (2000). Rinitis agudas. *EMC - Otorrinolaringología*, 29(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/s1632-3475\(00\)71957-6](https://doi.org/10.1016/s1632-3475(00)71957-6)
- Giménez, F., & Bernaola, E. (2007). Vacuna frente a la fiebre amarilla. *Anales de Pediatría Continuada*, 5(5), 298–301. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(07\)74151-3](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(07)74151-3)
- Gobierno de México-Secretaría de Salud. (2020). Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. En *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90296-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90296-8)
- Gómez, A. (2009). Mononucleosis infecciosa. *Farmacia espacio de salud*, 23(1), 48–51.
- Gu, Y. E., Park, J. Y., Lee, M. K., & Lim, I. S. (2020). Characteristics of human parainfluenza virus type 4 infection in hospitalized children in Korea. *Pediatrics International*, 62(1), 52–58. <https://doi.org/10.1111/ped.14049>
- Gupta, R. (2022). SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *Research square*, 1–19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1191837/v1>
- Heckmann, J. G., Heckmann, S. M., Lang, C. J. G., & Hummel, T. (2003). Neurological aspects of taste disorders. *Archives of Neurology*, 60(5), 667–671. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.667>
- Hernández, C. R., & Moreno, J. C. S. (2020). Inmunidad frente a SARS-CoV-2: caminando hacia la vacunación. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(6), 392–398. <https://doi.org/10.37201/req/086.2020>



- Houen, G., & Trier, N. H. (2020). Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.587380>
- Houen, G., Trier, N. H., & Frederiksen, J. L. (2020). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.587078>
- Hrebík, D., Füzik, T., Gondová, M., Šmerdová, L., Adamopoulos, A., Šedo, O., Zdráhal, Z., & Plevka, P. (2021). ICAM-1 induced rearrangements of capsid and genome prime rhinovirus 14 for activation and uncoating. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(19), 1–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024251118>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2021). Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. *Cenetec*.
- Iwatsuki, K., & Uneyama, H. (2012). Sense of taste in the gastrointestinal tract. *Journal of Pharmacological Sciences*, 118(2), 123–128. <https://doi.org/10.1254/jphs.11R08CP>
- Izquierdo-Domínguez, A., Rojas-Lechuga, M. J., & Mullol, J. (2020). Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Medicina Clínica*, 155(9), 403–409.
- Jiménez, J., Salazar, N., & Valverde, M. (2016). Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Revisión de la literatura. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 6(2), 11–17. [https://doi.org/10.15517/rc\\_ucr-hsjd.v6i2.24335](https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v6i2.24335)
- Kamau, E., Onyango, C. O., Otieno, G. P., Kiyuka, P. K., Agoti, C. N., Medley, G. F., Cane, P. A., Nokes, D. J., & Munywoki, P. K. (2019). An intensive, active surveillance reveals continuous invasion and high diversity of rhinovirus in households. *Journal of Infectious Diseases*, 219(7), 1049–1057. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy621>
- Kandiah, N., Pai, M. C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K. W., Karanam, A. K., & Christopher, S. (2017). Rivastigmine: The advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and parkinson's disease dementia. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 697–707. <https://doi.org/10.2147/CIA.S129145>
- Kandimalla, R., Chakraborty, P., Vallamkondu, J., Chaudhary, A., Samanta, S., Reddy, P. H., De Feo, V., & Dewanjee, S. (2021). Counting on COVID-19 vaccine: Insights into the current strategies, progress and future challenges. *Biomedicine*, 9(11), 1740. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111740>
- Khani, E., Khiali, S., Beheshtirouy, S., & Entezari-Maleki, T. (2021). Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*, 912, 174582. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174582>
- Kim, H. G., & Layman, L. C. (2011). The role of CHD7 and the newly identified WDR11 gene in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 346(1–2), 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.013>
- López-Mascaraque, L., & Alonso, R. J. (2017). *¿Qué sabemos del olfato?* (1a ed.). Los libros de la catarata.

- [https://books.google.com.mx/books?id=5zp2DgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=sentido+del+olfato&hl=es&sa=X&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=5zp2DgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=sentido+del+olfato&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Machado, B. A. S., Hodel, K. V. S., Fonseca, L. M. D. S., Mascarenhas, L. A. B., Andrade, L. P. C. da S., Rocha, V. P. C., Soares, M. B. P., Berglund, P., Duthie, M. S., Reed, S. G., & Badaró, R. (2021). The importance of rna-based vaccines in the fight against covid-19: An overview. *Vaccines*, 9(11), 1–38. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111345>
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(3), 359–386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
- Manan, H. A., Yahya, N., Han, P., & Hummel, T. (2021). A systematic review of olfactory-related brain structural changes in patients with congenital or acquired anosmia. *Brain Structure and Function*, 1, 1. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02397-3>
- Martinez Campos, L., Albañil Ballesteros, R., De La Flor Bru, J., Piñeiro Pérez, R., Cervera, J., Baquero Artigao, F., Alfayate Miguelez, S., Moraga Llop, F., Cilleruelo Ortega, M. J., & Calvo Rey, C. (2013). Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *Anales de Pediatría*, 79(5). <https://doi.org/10.1016/J.ANPEDI.2013.04.027>
- Martínez, J., Puebla, J., & Antolín, J. (2010). Patología de la olfacción. Olfatometría. Manejo de los problemas olfativos. En *Libro virtual de formación en ORL* (pp. 1–14). SEORL PCF. [https://seorl.net/PDF/Nariz y senos paranasales/061 - PATOLOGÍA DE LA OLFACCIÓN. OLFATOMETRÍA. MANEJO DE LOS PROBLEMAS OLFATIVOS.pdf](https://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/061%20-%20PATOLOGÍA%20DE%20LA%20OLFACCIÓN.%20OLFATOMETRÍA.%20MANEJO%20DE%20LOS%20PROBLEMAS%20OLFATIVOS.pdf)
- Mateos, S. (2014). Virus respiratorios. En *Temas de bacteriología y virología médica* (pp. 429–448). <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Virusrespiratorios.pdf>
- Medina, J. (2013, octubre 31). *Nuevo modelo de virus en 3D explica la falta de cura resfriado común*. <https://juhg1.wordpress.com/2013/10/31/nuevo-modelo-de-virus-en-3d-explica-la-falta-de-cura-resfriado-comun/>
- Megías, M., & Pombal, M. (2019). *Página de términos. Atlas de Histología Vegetal y Animal*. Glosario: N. <https://mmegias.webs.uvigo.es/diccionario/diccionario-n.php>
- Mérida, J. R., & de la Cuadra, C. (2012). Pares craneales. Núcleos de origen aparente y real. El olfato y el gusto. En B. César (Ed.), *Pares Craneales. Médula Espinal. Sistema Nervioso Periférico* (Elsevier, pp. 12–21). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-84-458-2038-4.00002-7>
- Morales, J., Mingo, E., & Caro, M. (2009). Fisiología del Gusto. En *Libro virtual de formación en ORL: Vol. Capítulo 6* (pp. 1–8). SEORL PCF.
- Mutiawati, E., Fahriani, M., Mamada, S. S., Fajar, J. K., Frediansyah, A., Maliga, H. A., Ilmawan, M., Emran, T. Bin, Ophinni, Y., Ichsan, I., Musadir, N., Rabaan, A. A., Dhama, K., Syahrul, S., Nainu, F., & Harapan, H. (2021). Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: Incidence

- and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*, 10, 1-28. <https://doi.org/10.12688/f1000research.28393.1>
- Najafloo, R., Majidi, J., Asghari, A., Aleemardani, M., Kamrava, S. K., Simorgh, S., Seifalian, A., Bagher, Z., & Seifalian, A. M. (2021). Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(20), 3795–3805. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00477>
- NHANES. (2013). Taste and Smell Examination Component Manual. En *Taste and Smell Examination Component Manual* (Número January). [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_13\\_14/Taste\\_Smell.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_13_14/Taste_Smell.pdf)
- Nieto, J. D. (2022). Relación de pacientes con COVID-19 y la pérdida o reducción de los sentidos del olfato y/o gusto (anosmia/hiposmia y/o ageusia/hipogeusia).[Universidad Autónoma de Ciudad Juárez].
- OMS. (2020). *Información básica sobre la COVID-19*. Información básica sobre la COVID-19. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- Patel, R., Kaki, M., Potluri, V. S., Kahar, P., & Khanna, D. (2022). A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2002083>
- Patiño, Á. (2016). Revisión anatómica del nervio facial (VII Par Craneano). *Morfología*, 8(2), 12–24.
- Pawelczyk, M., & Kowalski, M. L. (2017). The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(3), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0685-2>
- Pérez-Abeledo, M., & Sanz, J. C. (2021). Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas*, 22(3), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.003>
- Pintos, I., Muñoz, E., Alarcón, A., & Ramos, A. (2018). Infecciones por virus de la gripe y virus respiratorios. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(56), 3291–3297. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.04.019>
- Richard, H., Gordon, W., & Anderson, M. (2006). *Fisiología Animal*. Médica Panamericana.
- Risso, D., Drayna, D., & Morini, G. (2020). Alteration, Reduction and Taste Loss: Main Causes and Potential Implications on Dietary Habits. *Nutrients*, 12(11), 3284. <https://doi.org/10.3390/nu12113284>
- Rodríguez-Blanco, N., Vegara-Lopez, I., Aleo-Giner, L., & Tuells, J. (2020). Scoping review of coronavirus case series (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2) and their obstetric and neonatal results. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(5), 313–326. <https://doi.org/10.37201/req/064.2020>
- Romero Gameros, C., López Moreno, M., Anaya Dyck, A., Flores Najera, S., Mendoza Zubieta, V.,

- Martínez Ordaz, J., & Waizel Haiat, S. (2020). Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2. Análisis preliminar. *An Orl Mex*, 65(3), 147–155.
- Saito, A., Kimura, I., Yamasoba, D., & Gerber, P. P. (2022). Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*, 603, 706–736. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04474-x>
- Sancho, J., Bota, E., & De Castro, J. J. (1999). *Introducción al análisis sensorial de los alimentos* (4a ed.). Universitat De Barcelona.
- Sanz, J. M., Lahoz, A. M. G., & Martín, R. O. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine*, 13(33), 1917. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2021.05.005>
- Saucedo, M. I. (2011). El sabor de los recuerdos : Formación de la memoria gustativa. *Revista Digital Universitaria UNAM*, 1–14.
- Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2021). Product of natural evolution (SARS, MERS, and SARS-CoV-2); deadly diseases, from SARS to SARS-CoV-2. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(1), 62. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1797369>
- Shepard, D. S., Undurraga, E. A., Betancourt-Cravioto, M., Guzmán, M. G., Halstead, S. B., Harris, E., Mudin, R. N., Murray, K. O., Tapia-Conyer, R., & Gubler, D. J. (2014). Approaches to Refining Estimates of Global Burden and Economics of Dengue. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), 18–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003306>
- Suárez, C., Gil-Carcedo, L., & Medina, J. (2007). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (2a ed.). Médica Panamericana.
- Suzuki, M., Saito, K., Min, W. P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H., & Murakami, S. (2007). Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 117(2), 272–277. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e>
- Tian, D., Sun, Y., Zhou, J., & Ye, Q. (2021). The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Frontiers in Immunology*, 12, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.751778>
- Vásquez, I. (2021). *La glucoproteína spike*. 11(1), 18–21. <https://doi.org/10.35366/99276>
- Vegaño-Briceño, L., Pulgar, D., Potin, M., Ferres, M., & Sánchez, I. (2007). Clinical and epidemiological manifestations of parainfluenza infection in hospitalized children. *Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados*, 24(5), 377–383. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182007000500005>
- Velandia, M. L., & Castellanos, J. E. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*, 15(1), 33–43. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(11\)70074-1](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(11)70074-1)
- Verdaguer, N., Fita, I., & Querol, J. (2011). El virus del resfriado común. En *Investigación y ciencia* (pp. 50–57). <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/materia-oscura-519/el-virus-del-resfriado-comn-8473>

- Viñals, H., Caballero, R., & Mm, S. (1996). La hipertrofia de las papilas linguales. *Avances en Odontoestomatología*, 12(4), 247–255.
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 1-17. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.587269>
- Wijesinghe, A., Gamage, J., Goonewardena, H., Gomes, L., Jayathilaka, D., Wijeratne, D. T., De Alwis, R., Jeewandara, C., Wijewickrama, A., Ogg, G. S., & Malavige, G. N. (2020). Phenotype and functionality of follicular helper T cells in patients with acute dengue infection. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00641-2>
- Wikipedia. (2021, septiembre 22). *Gusto*. Flavour; Springer Nature. <https://doi.org/10.1186/2044-7248-4-5>
- Wilson-Pauwels, L. (2009). *Nervios Craneales: En la salud y la enfermedad* (2a ed.). Médica Panamericana.
- Yamada, Y., Takai, S., Watanabe, Y., Osaki, A., Kawabata, Y., Oike, A., Hirayama, A., Iwata, S., Sanematsu, K., Tabata, S., & Shigemura, N. (2021). Gene expression profiling of  $\alpha$ -gustducin-expressing taste cells in mouse fungiform and circumvallate papillae. *Biochemical and biophysical research communications*, 557, 206–212. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.04.022>
- Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S., & Ryba, N. J. P. (2009). Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. *Cell*, 139(2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.001>
- Zhang, T., Yu, S., Guo, P., Du, Y., Hu, Y., Piao, Y.-S., Zuo, L., Lian, T., Wang, R., Yu, Q., Jin, Z., & Zhang, W. (2016). Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease. *Revista Medica de Chile*, 95(8), 1–6. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000801075>
- Zhang, Y., Banga Ndzouboukou, J. L., Gan, M., Lin, X., & Fan, X. (2021). Immune Evasive Effects of SARS-CoV-2 Variants to COVID-19 Emergency Used Vaccines. *Frontiers in Immunology*, 12, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.771242>
- Zhao, J., Zhao, S., Ou, J., Zhang, J., Lan, W., Guan, W., Wu, X., Yan, Y., Zhao, W., Wu, J., Chodosh, J., & Zhang, Q. (2020). COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Frontiers in Immunology*, 11, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.60225>
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

## 13 Anexos

### 13.5 Taxonomía de los Roles de Colaborador (con las actividades logradas)

Roles	Definición de los roles	Nombre de él(la) investigador(a)	Figura	Grado de contribución	Actividades logradas durante el proyecto	Tiempo promedio semanal (en horas) dedicado al proyecto
Responsabilidad de la dirección del proyecto	Coordinar la planificación y ejecución de la actividad de investigación. Organiza los roles de cada colaborador, tiene la habilidad de identificar potenciales de cada individuo para generar una sinergia de equipo colaborativo.	Nina del Rocío Martínez Ruiz	Director del proyecto (Responsable técnico)	Principal	Organizar, planificar y coordinar todo el diseño y ejecución del proyecto.	10 h

#### 13.5.1 Estudiantes participantes en el proyecto

Nombre de estudiante(s)	Matrícula	Tiempo promedio semanal (en horas) dedicado al proyecto	Actividades logradas en la ejecución del proyecto
Julia Danaé Nieto Flores Licenciatura en Química	166637	12 h	-Búsqueda de información -Selección de información -Análisis de información -Redacción de Tesis