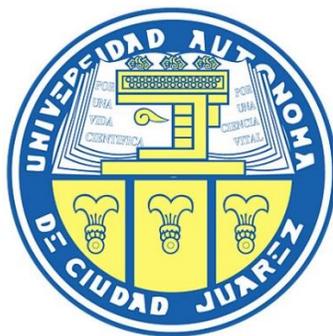


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS



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).

POR

JULIA DANAÉ NIETO FLORES

MONOGRAFÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

CD. JUÁREZ, CHIH

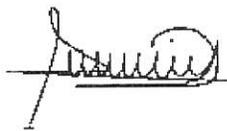
MAYO, 2022.

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).

POR

JULIA DANAÉ NIETO FLORES

MONOGRAFÍA



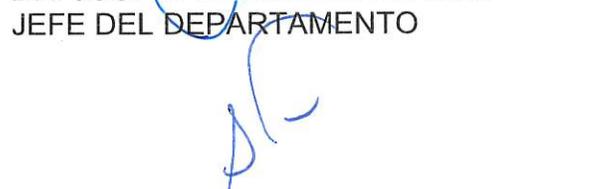
DRA. NINA DEL ROCÍO MARTÍNEZ RUIZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN



DRA. GWENDOLYNE PERAZA MERCADO
COORDINADORA DEL PROGRAMA



DR. JOSÉ ALBERTO LÓPEZ DÍAZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO



CD. SALVADOR DAVID NAVA MARTÍNEZ
DIRECTOR DEL INSTITUTO

MAYO, 2022.

DEDICATORIA

A mi familia, a mis padres principalmente, por apoyarme desde el inicio de esta travesía hasta el final de esta, siempre dando un extra cada uno en las situaciones que se presentaron y por darme las bases necesarias para mi crecimiento personal y profesional. A mis hermanas, por estar presentes en los momentos necesarios con sus consejos y palabras de apoyo para no rendirme en el camino. A mi mejor amigo, compañero, confidente y novio, por acompañarme en los días buenos y en los días no tan buenos, por no dejarme caer.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a la Dra. Nina del Rocío Martínez Ruiz, por guiarme en cada momento, siempre con la finalidad de mejorar en todo sentido.

A mis padres, por la paciencia, el esfuerzo, dedicación y cariño que me dieron siempre, por enseñarme que todo se puede realizar con sacrificios y un pensamiento positivo.

A mis hermanas, que a lo largo de este tiempo me han inspirado con sus crecimientos personales para ser mejor.

A mi novio, Enrique Juan Rodríguez, que también ha sido mi compañero en este camino. Agradezco por cada experiencia juntos que nos ha enseñado a crecer profesionalmente. Así como agradezco de corazón, el apoyo y cariño que me ha brindado desde el primer día.

RESUMEN

La pandemia mundial causada por el virus del SARS-CoV-2, desencadenó trastornos sensoriales olfativos y gustativos, representando un peligro para los individuos afectados. Por lo que, el objetivo del presente estudio fue analizar la alteración sensorial en olfato y/o gusto que se presentó en personas que han cursado COVID-19, para la búsqueda de los posibles mecanismos de afectación sensorial y establecer los mejores tratamientos para la recuperación de ambos sentidos. Esto se realizó con base a una recopilación de información reportada hasta el momento en bases de datos como ScienceDirect, Science, NCBI, Google libros, Scielo y páginas oficiales de organismos como la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud en México, entre otras. Los resultados indicaron que los sentidos del olfato y gusto son sentidos químicos que son susceptibles al ataque por diversos agentes virales, entre ellos el SARS-CoV-2, que ocasiona disfunción sensorial. El virus tiene una proteína espiga (S) con dos dominios y se postula que presenta alta afinidad por los receptores ACE2, presentes en las células gustativas y olfatorias, lo que genera inflamación, daño en las células o inhibe la respuesta sináptica, produciendo una reducción o bloqueo total en la percepción con estos sentidos. El virus presenta variantes, siendo Delta la mayor causante de la afección sensorial. Finalmente, la aplicación de vacunas y el diseño de tratamientos más específicos podrían contribuir a reducir la disfunción del olfato y/o gusto en pacientes que han cursado la COVID-19.

Palabras clave: disfunción sensorial, SARS-CoV-2, COVID-19, infecciones virales.

ABSTRACT

The worldwide pandemic caused by SARS-CoV-2 triggered olfactory and gustatory sensory disorders, representing a threat for the affected subjects. Therefore, the aim of the present study was to analyze the sensory alteration in smell and/or taste that occurred in people who had COVID-19, to search for the possible mechanisms of sensory impairment and to establish the best treatments for the recovery of both senses. This was performed based on a compilation of data reported so far in databases such as ScienceDirect, Science, NCBI, Google books, Scielo and official websites of organizations such as the World Health Organization, Pan American Health Organization, Mexico's Ministry of Health, among others. The results indicated that the senses of smell and taste are chemical senses that are susceptible of being attacked by multiple viral agents, including SARS-CoV-2, which causes sensory dysfunction. The virus has a spike protein (S) with two domains, and it is proposed that it has a high affinity for ACE2 receptors, found in taste and smell cells, which generates inflammation, cell damage or inhibits the synaptic response, producing a reduction or total blockage in the perception of these senses. The virus has variants, with Delta being the main cause of sensory impairment. Finally, the application of vaccines and the design of more specific treatments could contribute to reduce the dysfunction of smell and/or taste in patients with COVID-19.

Keywords: sensory dysfunction, SARS-CoV-2, COVID-19, viral infections.

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	ix
GLOSARIO	x
INTRODUCCIÓN.....	1
Método	2
1. El Sentido del olfato	3
1.1 Anatomía	3
1.2 Funcionamiento.....	6
1.3 Mecanismos de transducción y percepción del olor.....	7
1.4 Patologías comunes y tratamientos	9
1.4.1 Defecto congénito.....	11
1.4.2 Infecciones.....	12
2. Sentido del gusto.....	13
2.1 Anatomía	14
2.2 Funcionamiento	17
2.3 Mecanismos de transducción y percepción del gusto.....	18
2.4 Patologías comunes y tratamientos	23
2.4.1 Defecto congénito.....	23
2.4.2 Infecciones.....	24
3. Virus que afectan los sentidos del olfato y/o gusto	26
3.1 Rinovirus	27
3.1.1 Características generales	27
3.1.2 Sintomatología, mecanismo de trasmisión y tratamiento.....	29
3.2 Virus del dengue.....	32
3.2.1 Características generales	32
3.2.2 Sintomatología, mecanismo de trasmisión y tratamiento.....	33
3.3 Virus de la parainfluenza.....	36
3.3.1 Características generales	36
3.3.2 Sintomatología, mecanismo de trasmisión y tratamiento.....	37
3.4 Virus de Epstein-Barr	38
3.4.1 Características generales	38

3.4.2 Sintomatología, mecanismo de trasmisión y tratamientos	39
4. Virus del SARS-CoV-2	41
4.1 Generalidades	41
4.2 Estructura y características.....	42
4.3 Mecanismo de transmisión y sobrevivencia.....	44
4.4 Manifestaciones clínicas	46
4.5 Tratamiento para la COVID-19.....	47
4.6 Vacuna anti-COVID-19.....	48
4.7 Acción del virus sobre el sentido del olfato	51
4.7.1 Teorías	51
4.7.2 Tratamientos propuestos.....	53
4.8 Acción del virus sobre el sentido del gusto	54
4.8.1 Teorías	54
4.8.2 Tratamientos propuestos.....	56
4.9 Variantes de SARS-CoV-2.....	57
4.9.1 Variantes delta y ómicron sobre los sentidos olfato y gusto.....	58
Conclusiones	60
LITERATURA CITADA.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Conformación estructural del sistema olfativo.....	5
2	Partes del encéfalo relacionadas con el olfato.....	6
3	Mecanismo de transducción y percepción del olor.....	9
4	Superficie frontal de la lengua en donde son ubicadas las papilas gustativas.	15
5	Nervios del sentido del gusto y su conexión con la corteza gustativa.....	17
6	Organización estructural de un botón gustativo.....	19
7	Mecanismos de transducción mediante canales iónicos.	21
8	Mecanismos de transducción del gusto por AMPc.....	22
9	Mecanismo de transducción para los sabores dulce, amargo y umami, mediante el acoplamiento de las moléculas de sabor a proteínas G, vía inosín trifosfato.....	23
10	Estructura viral de rinovirus.....	30
11	Mecanismo de acción celular de rinovirus frente a una célula huésped.....	32
12	Estructura del virus del dengue.....	33
13	Mecanismo viral intracelular del virus del dengue.....	36
14	Estructura conformacional de la familia <i>Paramyxovirus</i> al cual es perteneciente el virus de la parainfluenza.....	37
15	Características estructurales del virus de Epstein-Barr.....	40
16	Mecanismo de infección por el virus de Epstein-Barr.....	41
17	Estructura del SARS-CoV-2.....	44
18	Mecanismo de acción SARS-CoV-2.....	46

GLOSARIO

Ageusia

Pérdida total de la capacidad gustativa

Anosmia

Pérdida total de la capacidad olfatoria

Disgeusia

Distorsión del sentido del gusto

Disosmia

Distorsión del sentido del olfato

Hipogeusia

Disminución de la percepción gustativa

Hiposmia

Disminución de la percepción olfativa

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020 declaró pandemia mundial el brote causado por el virus del SARS-CoV-2, agente causal del COVID-19. Para julio del mismo año, a nivel mundial se reportaron 12,964,809 casos positivos y 570,288 defunciones por COVID-19. En la actualidad, se estiman más de 4,027,021 casos positivos y 301,849 defunciones a nivel nacional, en donde son incluidos desde adultos mayores hasta niños menores de 4 años, presentándose con mayor incidencia en individuos de 25 a 64 años y en pacientes hospitalizados (Conacyt, 2020). Los síntomas relacionados con el SARS-CoV-2, de acuerdo con la OMS, son tos, fiebre, cansancio, dolor de cabeza, diarrea, molestias, congestión nasal, erupciones cutáneas y alteración en el sentido del olfato y/o gusto (OMS, 2020). Estudios realizados en Europa y Asia determinaron una disfunción olfativa de 41% y gustativa de 32.2% en individuos con COVID-19. Otro estudio confirmó que el 83.9% de los pacientes presentaron pérdida total del olfato con una recuperación entre 6 y 41 días, mientras que en el sentido del gusto la recuperación fue más rápida, pero no en su totalidad (Barón-Sánchez et al., 2020). Históricamente han sido reportados diferentes patógenos virales (rinovirus, parainfluenza, entre otros) que pueden ocasionar una disfunción olfativa y/o gustativa (Suzuki et al., 2007). La pérdida (ageusia) o reducción (hipogeusia) del gusto y olfato (anosmia o hiposmia, respectivamente) debilita el sistema de alerta del ser humano y por tanto su calidad de vida. De estos sentidos depende la selección, identificación, ingesta y detección de sustancias tóxicas y/o nocivas para la salud que podrían poner en riesgo la integridad del individuo (Izquierdo-Domínguez et al., 2020). Por lo tanto, el objetivo del estudio fue analizar la alteración sensorial en olfato y/o gusto que se presenta en personas que han cursado COVID-19, para la búsqueda de los posibles mecanismos de afectación sensorial y establecer los mejores tratamientos para la recuperación de ambos sentidos.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica de 2019 a la fecha sobre los estudios científicos publicados y los reportes de organismos nacionales e internacionales en relación con el virus del SARS-CoV-2 y las alteraciones sensoriales en pacientes con COVID-19. Para lo cual se consultaron bases de datos como ScienceDirect, Science, NCBI, Google libros, Scielo y páginas oficiales de organismos como la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud en México, entre otras, usando los términos: SARS-Co-2, COVID-19, 2019-nCoV, alteración sensorial, disfunción de olfato, disfunción de gusto, anosmia, hiposmia, disosmia, ageusia, hipogeusia, disgeusia o sus frases relacionadas tanto en español como en inglés. Se eligieron todos los estudios cuyas alteraciones fueron relacionadas con pacientes con COVID-19. Se consideraron estudios que incluyeron la disfunción sensorial de uno o varios sentidos y reportes con mediciones tanto por el mismo paciente como con otros instrumentos objetivos. De la información recabada se puso especial interés en el tipo de población y número de sujetos de estudio, confirmación del padecimiento de COVID-19, tipo y grado de alteración sensorial, tiempo y grado de recuperación, tratamientos probados para la alteración sensorial en su caso, además de aquellos estudios que reportaron mecanismos posibles de como el virus provoca la alteración sensorial.

1. El Sentido del olfato

El olfato pertenece a los cinco sentidos clásicos, su importancia radica en la supervivencia de cualquier especie, su desarrollo ha ido disminuyendo de acuerdo con la evolución del ser humano dadas las condiciones de vida actuales en donde no es necesario cazar o recolectar frutos. Desde el punto de vista evolutivo, el sentido de olfato es fundamental para la seguridad del individuo debido a que este posee un papel importante en la ingesta de alimentos y nutrientes, por lo que, pueden ser prevenidas diversas patologías. Al mismo tiempo está diseñado para detectar y diferenciar diversas sustancias químicas a través de moléculas volátiles que llegan a nariz con la finalidad de ser traducidas y percibir olores (Carrillo et al., 2017).

1.1 Anatomía

El sistema olfatorio se divide en sistema central y periférico. Este último es compuesto por el epitelio olfatorio y los fascículos nerviosos, en este neuroepitelio está formado por células receptores bipolares, de tal manera que las dendritas son encontradas en la capa mucosa, se tienen celulares glandulares denominadas de Bowman, las cuales, son precursoras de células nuevas. Por otra parte, el sistema central se constituye principalmente del bulbo olfatorio, representando la primera parte del sistema nervioso. Este se encuentra dentro de la fosa craneal anterior y fosas olfatorias, posicionándose sobre la lámina cribiforme del etmoides. La constitución del tejido de bulbo olfatorio como se muestra en la Figura 1, se basa en 6 capas las cuales son; fascículos nerviosos olfatorios, glomérulos, plexiforme externa, de células mitrales, plexiforme interna y granular (Fernández Andrade et al., 2021).

El nervio olfatorio en coordinación con otras estructuras neuroanatómicas en los conductos nasales, como los neurotransmisores y la corteza cerebral, son

responsables de llevar a cabo el proceso quimiosensorial (Mérida & de la Cuadra, 2012).

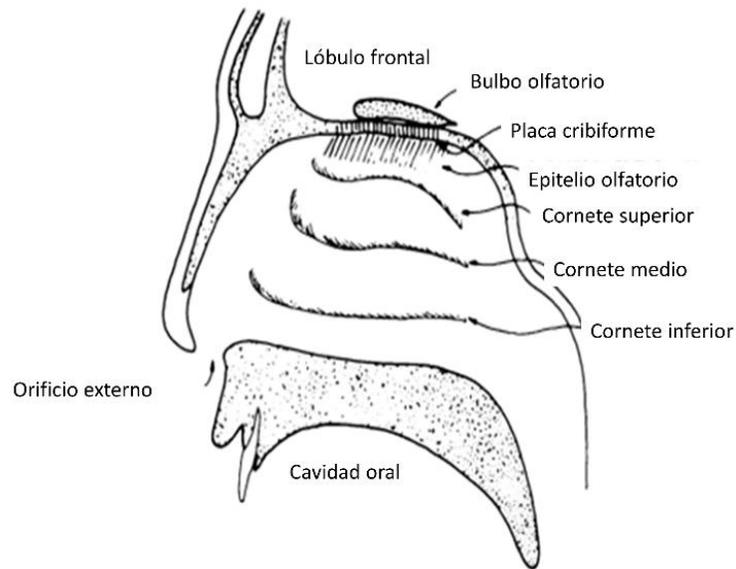


Figura 1. Conformación estructural del sistema olfativo. Fuente: modificado de (Ebrahimi & Chess, 1998).

Anatómicamente diversas estructuras pertenecen al cerebro olfatorio o rinencéfalo de tal forma que, en la zona anterior de la cara basal del encéfalo se encuentra una línea media denominada fisura interhemisférica, en el inferior del lóbulo frontal del cerebro se encuentra un surco llamado olfatorio el cual es rectilíneo y se encuentra al borde medial de ambos hemisferios. El surco recto tiene relación con el tracto olfatorio, a su vez, el extremo anterior abultado se denomina bulbo olfatorio tal y como se muestra en la Figura 2, el cual al encontrarse sobre la lámina cribosa del etmoides recibe a los nervios olfativos. El tracto olfatorio posee una región triangular con forma de relieve correspondiendo al triángulo olfatorio el cual diverge con dos estrías olfatorias. La estría denominada olfatoria medial se pierde sobre la cara medial de los hemisferios cerebrales, mientras que la olfatoria lateral desaparece en la zona

del hipocampo. La valécula silviana se encuentra entre los lóbulos frontal y esfenotemporal, esta penetra el borde del ala menor del esfenoides, delimitando las fosas craneales, mediante esta, se observa un espacio perforado anterior el cual es delimitado por la denominada cintilla olfatoria lateral (Mériada & de la Cuadra, 2012).

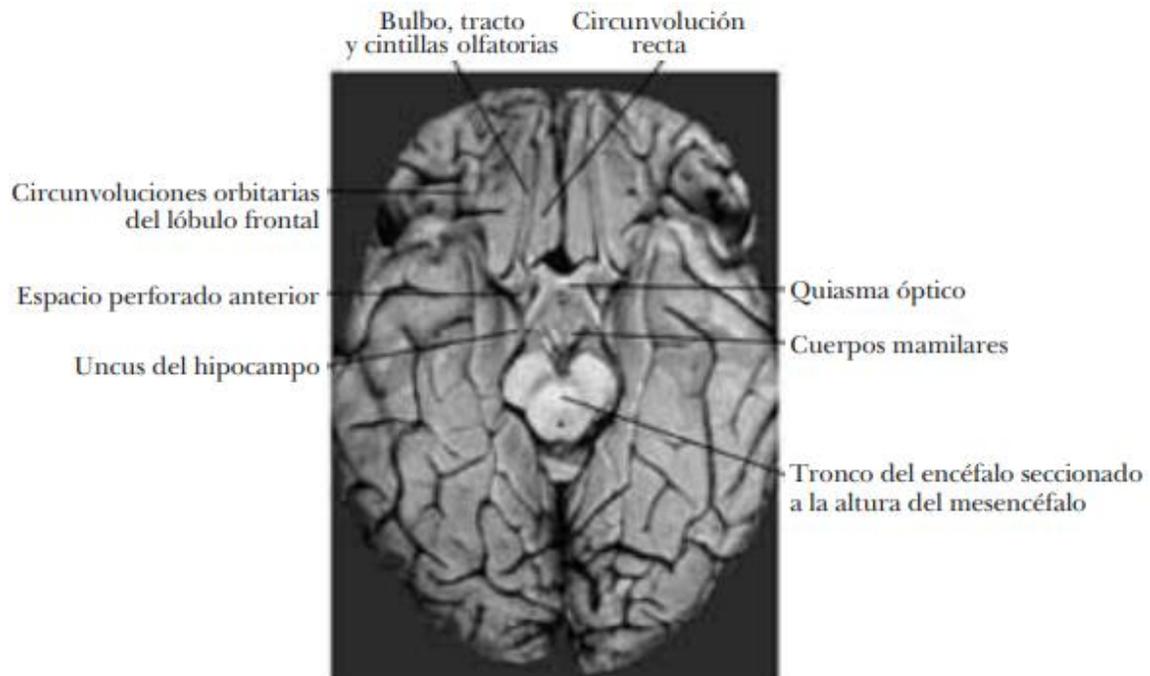


Figura 2. Partes del encéfalo relacionadas con el olfato. Fuente: (Mériada & de la Cuadra, 2012).

Las zonas olfatorias corresponden a un tipo de corteza cerebral denominado paleocórtex, en donde suelen poseer de tres a cinco capas fundamentales. Del mismo modo, la comisura blanca anterior posee fibras que se abren en dirección ventrolateral para así dar la unión de los lóbulos olfatorios, denominando a esto comisura riencefálica (Mériada & de la Cuadra, 2012). La nariz tiene un polo superior olfativo, dentro del interior de la porción anterior de cada fosa nasal se encuentra el vestíbulo, el cual se trata de una estructura conformada por cartílago y revestida por un epitelio escamoso y pequeñas vibrisas. Dentro de la cavidad nasal se encuentran tres huesos delgados que se originan en las paredes laterales denominados cornetes (Branigan & Tadi, 2019).

1.2 Funcionamiento

En los mamíferos el poder percibir las moléculas odorantes se logra mediante la regulación de aproximadamente 1000 genes de receptores olfativos, cada neurona expresa uno de los genes del receptor dependiendo de la especificidad de esta. La nariz está dividida en dos cavidades que se encuentran separadas por un cartílago, tabique nasal y narinas (orificios de salida) las cuales mantienen contacto con el exterior y el interior. Las fosas nasales (narinas) son canales complejos que funcionan para la detección de olores, estos se encuentran cubiertos por membranas mucosas, además poseen infinidad de vellosidades, los cuales, funcionan como filtros para la entrada de partículas. El epitelio olfativo es un tejido que se encarga de recubrir los huesos de la cavidad nasal, en un área de 8 - 10 cm² además de constituir el 1.25% de la mucosa nasal, en él se encuentran las neuronas sensoriales que poseen cilios que abarcan hasta la mucosa recubriendo la cavidad nasal de la parte superior. Estos cilios son los encargados de interactuar al inicio con compuestos volátiles, los cuales, al pasar por el neuroepitelio olfativo, son disueltos en una capa de mucosa que tiene como función un soporte adyacente. Las glándulas de Bowman son capaces de secretar líquido, el cual contiene glicoproteína, haciendo que se mantenga húmeda la cavidad nasal y de igual manera funcionan como disolvente de las partículas volátiles que entran al organismo. Asimismo, los cilios poseen receptores olfativos (proteínas plegadas que tienen una forma y tamaño específico) en donde las moléculas de olor llegan y se depositan, comenzando así la transducción química. Los cilios se encuentran en la superficie del bulbo olfatorio y cada uno recibe axones que convergen con neuronas olfativas para así expresar los mismos receptores de proteínas específicos (Branigan & Tadi, 2019). Estos receptores se encuentran acoplados a una proteína G, la molécula odorante realiza la unión con la molécula receptora, liberando una subunidad de proteína G, generando un cambio en el potencial de membrana de las neuronas sensoriales (transformando la energía química en una señal eléctrica). Los

axones que se encuentran en las neuronas sensoriales forman fibras nerviosas en el primer par craneal (nervio olfatorio) proyectándose directamente sobre la capa cribiforme. Posteriormente, la información sobre el compuesto es transmitida, de manera específica a los bulbos olfativos que se encuentran debajo de la corteza frontal. El bulbo está estructurado con seis capas concéntricas en donde se encuentran diversos tipos de células, los sitios de sinapsis entre neuronas sensoriales primarias y del bulbo olfativo son establecidas en estructuras llamadas glomérulos que se caracterizan por su forma esférica. Las células sensoriales perciben el mismo compuesto volátil de manera simultánea al poseer el mismo tipo receptor, enviando señales al mismo glomérulo (Ebrahimi & Chess, 1998).

La información que es recibida en el bulbo olfativo es mediante dos tipos de células denominadas mitrales y empenachadas en donde sus axones se agrupan para conducir la información a otras áreas del sistema nervioso, la amígdala (tiene propiedades afectivas o aversivas a olores), corteza entorrinal (contribuye a la memoria olfativa) y asimismo la corteza piriforme. Es mediante este mecanismo que se unen en áreas cerebrales como el hipotálamo e hipocampo. Por lo tanto, la señal electroquímica generada por estímulos de olor pasa también por el sistema límbico, el cual es una zona cerebral en donde se encuentran las emociones primarias. La corteza olfativa se conecta de forma directa con el hipotálamo, de tal manera que procesa la señal del olor y finalmente, el impulso es proyectado a la corteza olfativa primaria, es decir en el área inferior y medial del lóbulo temporal (López-Mascaraque & Alonso, 2017).

1.3 Mecanismos de transducción y percepción del olor

Cuando la partícula odorante se une al receptor olfatorio, se activa la proteína G tal y como se presenta en la Figura 3, esta activa la adenil ciclasa III (ACIII). Esta última convierte las moléculas intracelulares de ATP en AMP cíclico (AMPC) el

cual se une a la superficie intracelular de la compuerta de nucleótidos cíclicos (CNG, por sus siglas en inglés *cyclic nucleotide-gated ion channel*), este es un canal iónico, por lo que, al abrirse dicho canal, el influjo de los iones de Na^+ y Ca^{2+} hacen que el interior de la membrana celular sea menos negativo generando así un potencial de acción.

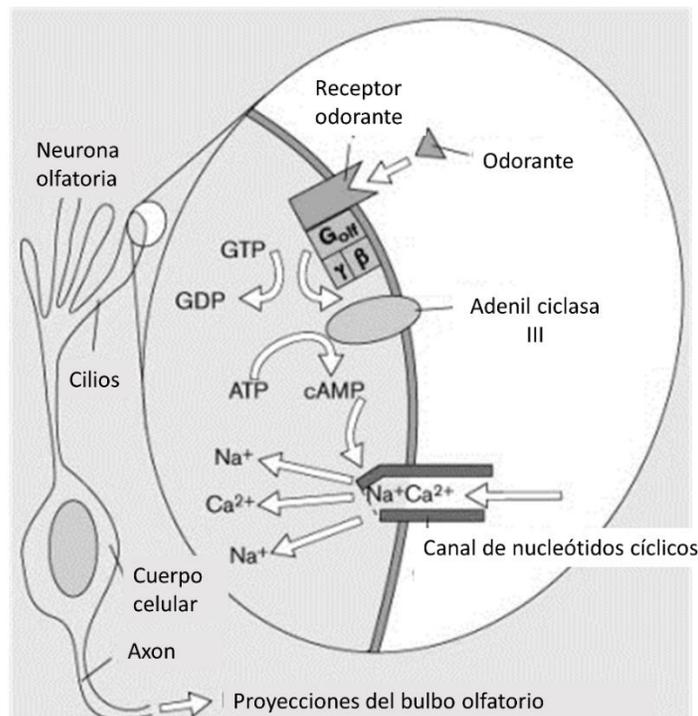


Figura 3. Mecanismo de transducción y percepción del olor. Fuente: modificado de (Ebrahimi & Chess, 1998).

Al activarse segundos mensajeros y otras enzimas, se tiende a la amplificación, es decir, los iones de Ca^{2+} que se introducen a través del canal CNG activan el canal iónico de Cl^- estos generalmente median las respuestas inhibitoras. Al salir iones Cl^- se mantiene la despolarización de la membrana, aumentando gradualmente la respuesta de excitación. La respuesta al estímulo de la partícula de olor es seguida por un periodo de adaptación, producida por el complejo Ca^{2+} -calmodulina, provocando una retroalimentación negativa, disminuyendo la

afinidad del canal CNG por AMPc y, asimismo, aumentando la actividad de la fosfodiesterasa que hidroliza el AMPc (Fuentes et al., 2011). La despolarización neuronal es dada hasta que ocurre el potencial de membrana, esta señal viaja por la corteza olfativa secundaria a través de la placa cribiforme hacia los glomérulos en el bulbo olfatorio.

1.4 Patologías comunes y tratamientos

Se denomina anosmia a la pérdida total del olfato, mientras que la hiposmia hace referencia a la capacidad reducida de la percepción de los olores. Una alteración en el mecanismo olfatorio puede provocar la incapacidad de distinguir sustancias entre sí. Los receptores nasales al encontrarse expuestos en el exterior de la cavidad nasal (a excepción de una fina capa de moco) hace que el sentido olfatorio sea más susceptible a daños por agentes exógenos como virus, bacterias, contaminantes y toxinas en el aire. Existen factores biológicos como la edad, el sexo y el envejecimiento, que influyen en la disfunción sensorial de los individuos (NHANES, 2013). El envejecimiento puede provocar cambios multifactoriales los cuales pueden deberse en parte por la osificación de la placa cribiforme y una reducción en el tamaño de sus agujeros, por lo que consecutivamente se tiene un daño en los receptores olfativos debido al deterioro olfativo relacionado con la edad. De la misma manera, variedad de enfermedades pueden afectar el sentido del olfato, una de ellas se hace presente durante infecciones virales dadas en las vías respiratorias causando anosmia e hiposmia permanente ya que, al tratarse de microorganismos neurotrópicos afectan directamente el tejido neuronal del sistema olfativo (Izquierdo-Domínguez et al., 2020). Enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y Alzheimer presentan disfunciones olfativas, en casos específicos, la pérdida del olfato puede ser congénita sin conocer la causa de ello. La enfermedad de Parkinson (EP) se trata de un trastorno neurodegenerativo en donde se incluyen síntomas

neuropsiquiátricos, trastornos del sueño, además de disfunciones autonómicas y alteraciones sensoriales con respecto a disfunciones olfativas. Esta última tiende a ocurrir en pacientes con EP con una edad más avanzada. Síntomas como la disfunción olfativa, el estreñimiento, trastorno en el comportamiento de movimiento ocular y la depresión se encuentran relacionados. Mediante una evaluación se confirmó que en la primera etapa de Braak (teoría empleada para la descripción del Parkinson) puede darse la pérdida o disminución olfativa dada la presencia de α -sinucleína (proteína asociada al daño celular) en regiones del bulbo olfatorio, este último al igual que el tracto olfatorio se ven afectados aún más al desarrollar problemas motores subsecuentes (T. Zhang et al., 2016). La enfermedad de Alzheimer (EA) se trata de una enfermedad neurodegenerativa, en donde puede presentarse un deterioro cognitivo, neuroinflamación y activación microglial o bien disfunción en la sinapsis e incluso tienden a desarrollar una disfunción olfativa dado que se correlaciona con el avance de la enfermedad. Las patologías comunes de esta enfermedad son depósitos fibriles de beta amiloide ($A\beta$), por lo tanto, en estudios realizados se encontró que la expresión de $A\beta$ en células del epitelio olfatorio sugieren como resultado una anosmia, la cual puede estar asociada con un dismetabolismo amiloide que ocurre de manera paralela con el depósito de amiloide en estructuras límbicas del cerebro (Ayala-Grosso et al., 2015). Se deben de utilizar tratamientos para tratar la causa de su origen, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, se han realizado estudios que avalan el uso de donepezil y galantamina, es un grupo de medicamentos que inhiben colinesterasa, este tipo de tratamiento tiene como finalidad mejorar la neurotransmisión colinérgica en el cerebro de tal manera que bloquea la enzima de degradación del neurotransmisor del acetilcolina (Birks & Harvey, 2018). En la enfermedad de Parkinson es utilizado rivastigmina, ya que funciona como inhibidor de la colinesterasa único con actividad inhibidora de AChE y butirilcolinesterasa (Kandiah et al., 2017). Este tipo de tratamientos tienen como objetivo retardar la progresión de la sintomatología clínica, en tratamientos primarios sirven como

preventivo para evitar que el proceso neurodegenerativo se manifieste, pero de lo contrario al presentarse una destrucción de centros olfativos por los daños no es posible tener una posibilidad terapéutica de recuperación del sentido en su totalidad (Martínez et al., 2010). Meningiomas del surco olfatorio y otras masas intracraneales, se presentan como causas secundarias de la pérdida del sentido del olfato dado que suelen presentarse en proporciones grandes, provocando alteraciones en la visión, cefalea y asimismo anosmia en un 40%. También traumatismos cerebrales, ocasionan fracturas de la placa cribiforme, afectando así, el mecanismo olfativo (Branigan & Tadi, 2019).

1.4.1 Defecto congénito

El síndrome de CHARGE es una enfermedad congénita que incluye malformaciones cardíacas, retraso en el crecimiento o desarrollo, coloboma ocular, anomalías en el oído y en genitales, esto debido a mutaciones en la proteína de unión al ADN de helicasa cromodominio-7 (CHD7). En este síndrome se presenta hipoplasia del bulbo olfatorio, es decir una falta de desarrollo del mismo, se presenta anosmia debido a anomalías en los pares craneales I, en donde los nervios son afectados, produciendo así, esta disfunción sensorial (Kim & Layman, 2011). El síndrome de Kallmann se basa en una pubertad retrasada en donde se tiene un déficit de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) la cual, se encuentra asociada con una anosmia o hiposmia debido a una hipoplasia o agenesia en los bulbos olfatorios. Es dado principalmente por un defecto en las neuronas fetales que secretan dicha hormona desde la placoda olfatorio hasta el hipotálamo medial basal. El gen conocido como KAL1 que se localiza en el locus Xp 22.3, ligado al cromosoma X, es responsable de este síndrome. Este gen codifica una glucoproteína denominada anosmina-1, en donde sus características moleculares se basan en la adherencia neural extracelular, de tal forma que funcionan como un guiador de las neuronas GnRH hasta el hipotálamo basal. Esta glucoproteína es distribuida por la placoda olfatoria y prosencéfalo

entre las 5 y 6 semanas de gestación (Cabrejas et al., 2015). De acuerdo a un compendio de información en la cual se revisaron diferentes casos en pacientes con anosmia congénita, se afirmó que pacientes que presentan una anosmia congénita presentan un aumento en el volumen de la corteza piriforme izquierda y asimismo, un aumento de la circunvolución orbitaria medial, también se ha reportado que en pacientes con dicha disfunción sensorial presentan volúmenes reducidos en materia gris, así como un aumento en el volumen en el derecho de la corteza piriforme y surco superior. Otro estudio plantea que se presenta una atrofia del volumen de materia gris en surcos olfatorios mostrando volúmenes pequeños en el bulbo olfatorio en el hemisferio izquierdo y derecho, siendo más predominante en el izquierdo (Manan et al., 2021).

1.4.2 Infecciones

La rinitis aguda se trata de una infección viral que puede ser causada por virus como *Mixovirus influenzae* o virus parainfluenzae (Gilain & Guichard, 2000) este tipo de infección se caracteriza por producir síntomas como flujo nasal, ojos llorosos, comezón en el área de la nariz, ojos, garganta, además de obstrucción nasal y estornudos. Esta desencadena una inflamación de origen neurógeno en donde su mediación es mediante citocinas proinflamatorias y quimiotácticas para los neutrófilos. Al inicio de la enfermedad la irritación nasal y quemaduras endonasales son comunes, y se debe a la obstrucción nasal bilateral inducida por la congestión de la mucosa nasal, asimismo se ve acompañado de una rinorrea acuosa, asociándose a trastornos olfativos como la anosmia que puede persistir. La utilización de corticoides nasales o sistémicos funciona como tratamiento para la recuperación olfativa, asimismo, la humidificación y realizar lavados nasales pueden ayudar a la recuperación del sentido olfativo (Martínez et al., 2010). En el caso de una sobreinfección bacteriana en rinitis aguda ocasionada generalmente por *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus* evoluciona hacia una sinusitis (Gilain & Guichard, 2000) generando inflamación de la mucosa nasal,

elevando la producción de moco y subsecuentemente derivando en obstrucción nasal, impidiendo la unión de los compuestos volátiles a receptores del epitelio olfativo determinando así una neurodegeneración inflamatoria dada en el neuroepitelio respiratorio, seguida de una anosmia, esta presenta síntomas como tos, fiebre, dolor de garganta y rinorrea, dolor de cabeza, fatiga y sensación de fatiga (Martínez et al., 2010).

Uno de los tratamientos aplicados a este tipo de disfunción sensorial es la olfatometría, esta se basa en utilizar una sustancia odorante (piridina, por ejemplo) a diferentes concentraciones. Variables como la temperatura y humedad en el lugar en donde se efectuará el análisis deben ser controladas. El paciente pasa por diversas cámaras en donde se encuentra la molécula volátil a diferentes concentraciones, para ser olfateada por el mismo. El fin de este método es la identificación del umbral sensorial del paciente y además recuperar la memoria olfativa (Collado et al., 2005). En cuanto a enfermedades propiciadas por agentes virales se recomienda el uso de soluciones hipertónicas e isotónicas con el fin de eliminar el aumento de moco generado por estos patógenos, aunado a esto, utilizar corticoides intranasales y antibióticos hace más efectivo la disminución de inflamaciones en el tracto olfatorio (Martinez Campos et al., 2013).

2. Sentido del gusto

Los sabores dulce, salado, amargo, ácido y umami (provocado por algunos L-aminoácidos), son sustancias químicas que el ser humano tiene la capacidad de percibir, esto es posible mediante la entrada de alimentos al organismo, estas sustancias químicas generan un estímulo a unirse con receptores específicos que se encuentran distribuidos por la cavidad oral. El sentido del gusto puede detectar sustancias dañinas para el organismo, como es el caso de alimentos en mal estado, sustancias nocivas que generalmente se presentan con sabores

ácidos, alcaloides y toxinas, las cuales se conocen por percibirse con sabores amargos (Chávez et al., 2010).

2.1 Anatomía

El sentido del gusto a nivel cerebral se encuentra en el extremo inferior de la ínsula y en la corteza parietal. Las neuronas gustativas se encuentran en la corteza insular (CI), se dice que describen una corteza gustativa análoga a otras cortezas sensoriales primarias (Boughter & Fletcher, 2021). La lengua, el paladar y la úvula pertenecen a los órganos del sentido del gusto. La lengua posee una membrana que reviste interiormente el labio inferior, dicha membrana se encuentra cubierta por papilas linguales que son divididas en cuatro grupos tal y como se presenta en la Figura 4.

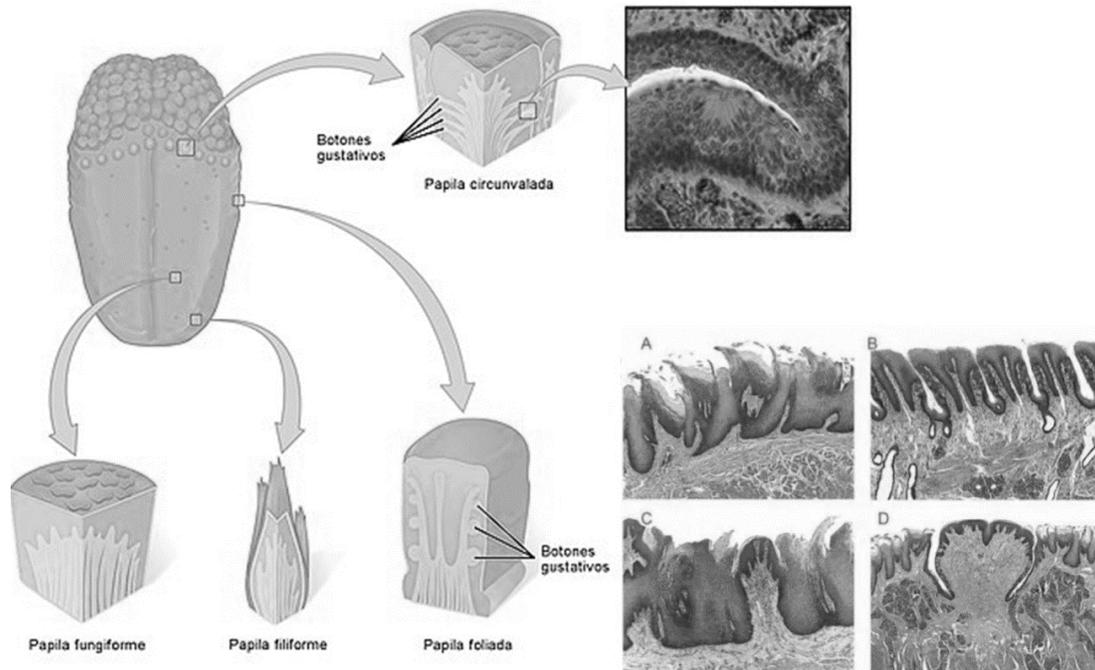


Figura 4. Superficie frontal de la lengua en donde son ubicadas las papilas gustativas. A. Filiformes, B. Foliadas, C. Fungiformes, D. Circunvaladas Fuente: modificado de (Wikipedia, 2021).

Las papilas caliciformes poseen un mayor tamaño a comparación con las demás, se encuentran en la parte posterior de la lengua. Las papilas foliadas se encuentran en los pliegues paralelos posicionados de forma vertical en los bordes laterales de la lengua, delante del pilar amigdalino anterior. Las papilas fungiformes se encuentran posicionadas en la punta y los bordes laterales de la lengua, mientras que las papilas filiformes, se tratan de formaciones cónicas las cuales recubren los dos tercios anteriores de la lengua. Las señales gustativas en papilas fungiformes y el paladar se transmiten a neuronas del ganglio geniculado a través de la cuerda del tímpano y el nervioso superficial mayor y por su parte, las papilas filiformes y foliadas conectan de manera principal con el nervio glossofaríngeo (Yarmolinsky et al., 2009). En las papilas se encuentran botones gustativos, también llamados corpúsculos de Krause. Se encuentran en menor proporción en el velo del paladar, región glossoepiglótica y en la epiglotis. Estos botones se encuentran constituidos por grupos de células, las cuales en sus extremos poseen cilios que se extienden a través de un poro de la mucosa a la superficie de la lengua (Sancho et al., 1999).

A nivel cerebral, la transducción gustativa comprende células receptoras que como ya fue mencionado detectan compuestos químicos que entran a la cavidad bucal, enviando señales a las neuronas sensitivas especializadas del nervio craneal VII y del nervio craneal IX como se muestra en la Figura 5. La percepción del gusto del tercio posterior de la lengua es transportada por axones especializados hacia el interior de cuerpos celulares en el ganglio glossofaríngeo inferior, en donde las prolongaciones neuronales atraviesan el foramen yugular, bulbo raquídeo y ascienden en el tracto solitario para poder realizar una sinapsis en la porción rostral que se encuentra en el núcleo gustativo o solitario. Dichos axones ascienden sobre el tracto tegmental central localizado en el tronco encefálico para alcanzar el núcleo que se encuentra en el posterior ventral homolateral del tálamo, en donde sus fibras ascienden por una cápsula interna pudiendo alcanzar la corteza sensitiva primaria en el tercio inferior del giro poscentral, que es donde finalmente se percibe el gusto (Patiño, 2016).

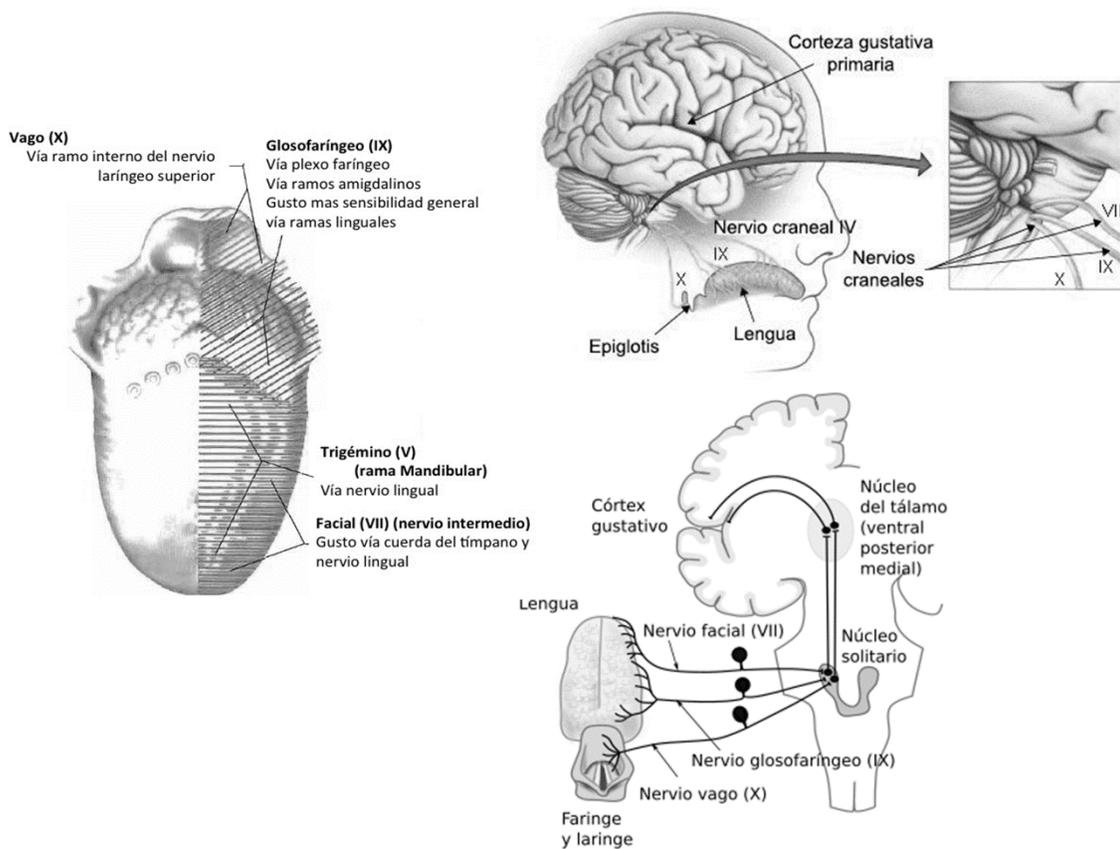


Figura 5. Nervios del sentido del gusto y su conexión con la corteza gustativa. Fuente: modificado de (Megías & Pombal, 2019; Salgado, 2013; Saucedo, 2011).

Las señales gustativas son dadas en diferentes partes de la lengua, estas son percibidas por las fibras nerviosas que llegan a alguno de los cuatro nervios craneales, los cuales transmiten la información hacia el cerebro (Wilson-Pauwels, 2009). La información gustativa es transportada por tres principales nervios craneales, el nervio facial (par craneal VII) el cual inerva los dos tercios anteriores de la lengua, el nervio glossofaríngeo (par craneal IX) inerva un tercio posterior de la lengua y el nervio vago (par craneal X) realiza el transporte de la información desde la parte posterior gustativa, en donde se incluye un tercio superior del esófago, asimismo, en la lengua se señaliza actividad por el nervio trigémico, el cual, participa en el sentido del gusto mediante las sensaciones del alimento, la presión, temperatura y dolor (Heckmann et al., 2003).

2.2 Funcionamiento

Como se mencionó anteriormente, la cavidad oral posee botones, cada botón presente en la Figura 6, está estructurado por células gustativas y de soporte, estas últimas forman las paredes de un poro gustativo, en dicha cavidad se encuentran receptores gustativos específicos y asimismo células de sostén.

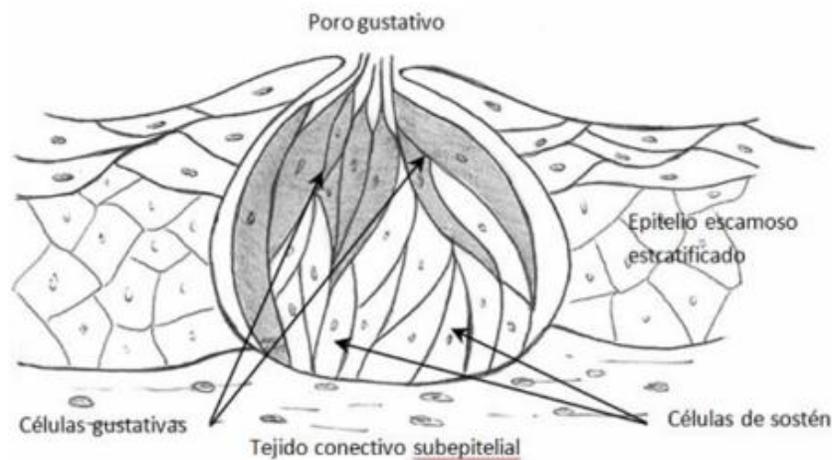


Figura 6. Organización estructural de un botón gustativo. Fuente: modificado de (Morales et al., 2009)

Ultramicroscópicamente se encuentran cuatro tipos de células, las primeras, tipo I, se caracterizan por ser densas, delgadas y poseer una función de soporte, mientras que las de tipo II son pequeñas con finas vellosidades en su extremo apical. Células de tipo III son similares a las del tipo II con respecto a su densidad y forma, pero estas contienen vesículas sinápticas en donde contienen acetilcolina o catecolaminas, por lo cual, son encargadas junto con las células de tipo II de la transmisión sensorial al establecer sinapsis con fibras nerviosas. Las células progenitoras o de tipo IV pueden actuar como interneuronas en la transmisión del impulso sensorial. Cuando los botones gustativos se agrupan forman diversas secciones de papilas gustativas también denominadas células

receptoras del gusto (TRC, por sus siglas en inglés). Las papilas se encuentran distribuidas en diferentes zonas de la cavidad bucal, de tal manera que al consumir alimentos y estos ser masticados comienza un proceso de transducción celular. En donde al tenerse una estimulación en los botones gustativos es creada una despolarización de la membrana mediante la unión de la sustancia estimulante a los receptores proteicos de membrana, provocando una apertura en los canales iónicos permitiendo la despolarización de esta. Consecuentemente, la disminución del potencial de la membrana será proporcional a la concentración de la sustancia estimulante (Morales et al., 2009).

Los estímulos químicos para la transducción sensorial son llevados a cabo en las microvellosidades de las células receptoras del gusto, de tal forma que los botones gustativos reciben las sustancias químicas que se encuentran en los alimentos esto al ser disueltos en saliva en donde se unen con células receptoras (durante la masticación). Cambios eléctricos son producidos en las células, siendo convertidos en potenciales de acción en los aferentes del gusto, los cuales, son conducidos por las vías nerviosas hasta llegar al cerebro, provocando la sensación del sabor (Chávez et al., 2010). Las papilas gustativas se encuentran constituidas por tres nervios, la cuerda del tímpano, el petroso superficial mayor y el glossofaríngeo. Estos se encargan del transporte de la información hacia las células receptoras del núcleo del tracto solitario (NST) en el tallo cerebral, por lo que, en el NST son transmitidas las respuestas a través del núcleo parabrancial (PbN) y el tálamo (VPM) hasta llegar a la corteza gustativa primaria en la ínsula (Boughter & Fletcher, 2021).

2.3 Mecanismos de transducción y percepción del gusto

El mecanismo de transducción es activado cuando la sustancia química estimulante pasa a través del poro y se une con la célula receptora, la cual se encuentra conectada a una fibra nerviosa encargada de mandar el mensaje al

cerebro. Estas fibras nerviosas comprenden tres nervios que se conectan con la porción talámica del cerebro y la corteza cerebral. El sabor ácido, salado y algunos estímulos amargos siguen mecanismos de transducción mediante canales iónicos, tal y como se muestra en la Figura 7.

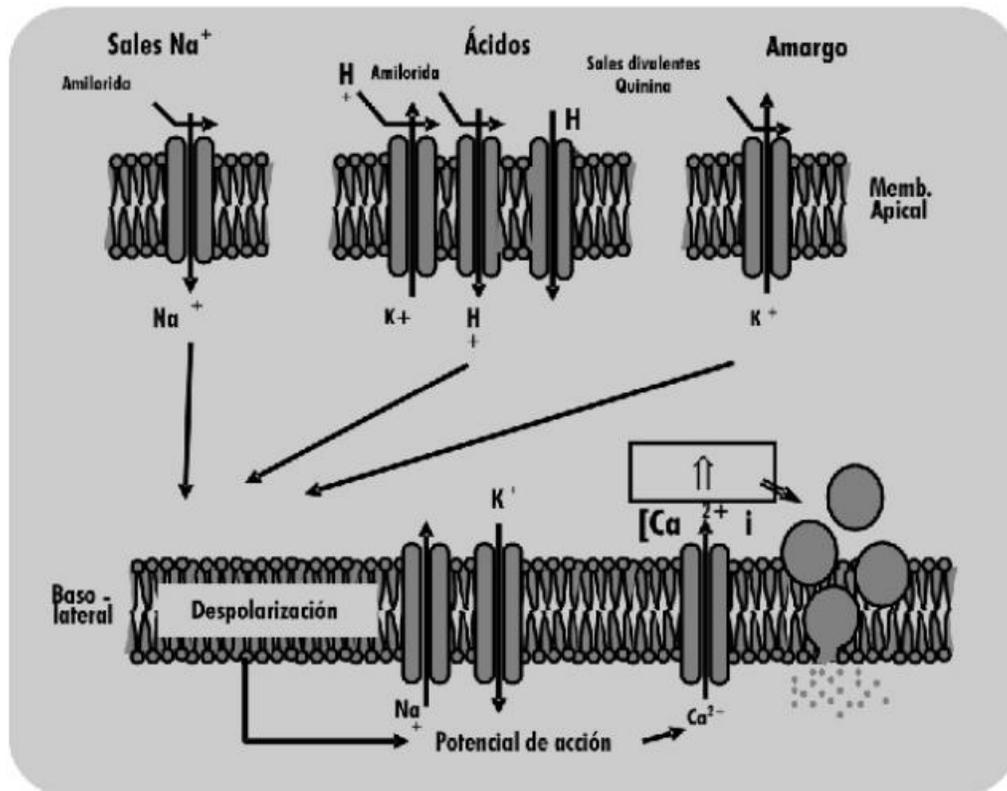


Figura 7. Mecanismos de transducción mediante canales iónicos. La percepción de los sabores salado, ácido y amargo dependerá del paso de flujo ya sea de H^+ o iones Na^+ , K^+ para generar una despolarización en la membrana Fuente: (Chávez et al., 2010).

En el caso el sabor ácido, los protones (H^+) de las sustancias ácidas actúan de tal forma que bloquean los canales de K^+ que se encuentran en la membrana apical de la célula receptora, provocando una despolarización celular. Asimismo, se tienen otros canales mediante los cuales se da el flujo de protones de tal forma que se bloquea con amilorida, consecuentemente produciendo la despolarización de la célula gustativa debido a la entrada de H^+ y abriendo canales para sodio,

conduciendo a un potencial de acción en la célula gustativa. Esta al ser dada en la superficie basolateral, propensa la apertura de canales de calcio, los cuales se encuentran cerca de las vesículas sinápticas. Una vez que los iones Ca^{+2} aumentan de manera intracelular, se liberan neurotransmisores que se unen a los receptores en las neuronas aferentes gustativas. Cuando se percibe el sabor salado, esto es mediado por el cloruro de sodio, los iones Na^{+} entran a las células receptoras mediante canales de sodio que son sensibles a amilorida, encontrados en la membrana apical del poro gustativo. Al entrar Na^{+} a la célula genera una despolarización de las células gustativas, conduciendo a la apertura de canales dependientes de sodio, generando potencial de acción y al generarse cerca de la superficie basolateral, los canales de calcio se abren y consecuentemente se prosigue al mecanismo de señalización. Algunos agentes amargos funcionan mediante canales iónicos siendo cationes divalentes. Para generar la despolarización de la célula receptora, se genera un bloqueo directo del canal debido a la quinina y el tetraetilamonio (TEA) (Chávez et al., 2010).

Otro mecanismo puede ser dado mediante una transducción en un mecanismo metabotrópico, tal y como se presenta en la Figura 8, es decir, cuando se trata de una molécula de un tamaño mayor a un ión, la cual queda atrapada en las microvellosidades ya que no pueden pasar a través de la membrana. Aquí una proteína G de membrana, libera una de las tres subunidades que posee, activando así a la fosfolipasa C (PLC, por sus siglas en inglés), la cual actúa sobre el fosfatidil inositol trifosfato (PIP_2), formando inosil trifosfato (IP_3), lo que estimula la apertura de canales Ca^{+2} y promueve la entrada de este ión para su acumulación, lo que provoca al liberación de neurotransmisores para la sinapsis correspondiente (Chávez et al., 2010).

Los receptores para los sabores dulce, amargo y umami son receptores heterodiméricos acoplados a una proteína G (GPCR) ensamblados por la disposición combinatoria en subunidades T1R1, T1R2 y T1R3. El receptor T1R2

es capaz de reconocer azúcares simples e incluso edulcorantes artificiales, D-aminoácidos o proteínas muy dulces. El sabor umami es estimulado por L-Glutamato (MSG) y L-Aspartato (Iwatsuki & Uneyama, 2012).

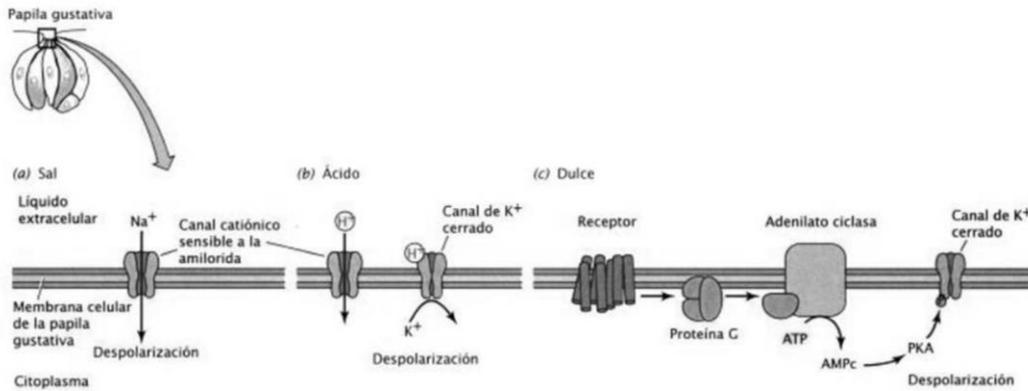


Figura 8. Mecanismos de transducción del gusto por AMPc. Fuente: (Richard et al., 2006).

Las células del tipo II, expresan receptores gustativos del tipo de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y perciben los sabores dulce, umami y amargo, de tal manera que, la α -gustducina es una proteína G y se relaciona con dichos sabores. T1R1 y T1R3 forman complejos para la interacción con el receptor del gusto umami y, asimismo, T1R2 y T1R3 actúan como receptor del gusto dulce. Aunque estos receptores son expresados en diferentes subconjuntos de las células gustativas de tipo II, generan cascadas de señalización similares entre estos (Iwatsuki & Uneyama, 2012). Por lo tanto, una vez que las sustancias químicas entran al organismo se unen a estos receptores GPCR, ocurriendo un cambio conformacional en el receptor, activando la α -gustducina y moléculas de señalización como la fosfolipasa C β_2 , seguido de esto, el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato de tipo 3 es activado al igual que un canal receptor de M5 (Trpm5). Generando la liberación de ATP a las fibras nerviosas aferentes, enviando el estímulo gustativo (Yamada et al., 2021). También se ha observado en el sabor dulce que diversos azúcares asociados al receptor de proteína G, se activa el

adenilato ciclasa produciendo AMP cíclico (AMPc), el cual genera la activación de la proteína cinasa A (PKA) produciendo el cierre de un canal de K^+ mediante su fosforilación, produciendo la despolarización. De forma similar, el estímulo de la percepción del sabor umami es dado por la entrada del aminoácido glutamato, este de igual manera se une a un receptor con proteína G activando una fosfodiesterasa (PDE) provocando la reducción de AMPc, lo cual, genera un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} , tal como se observa en la Figura 9 (Richard et al., 2006).

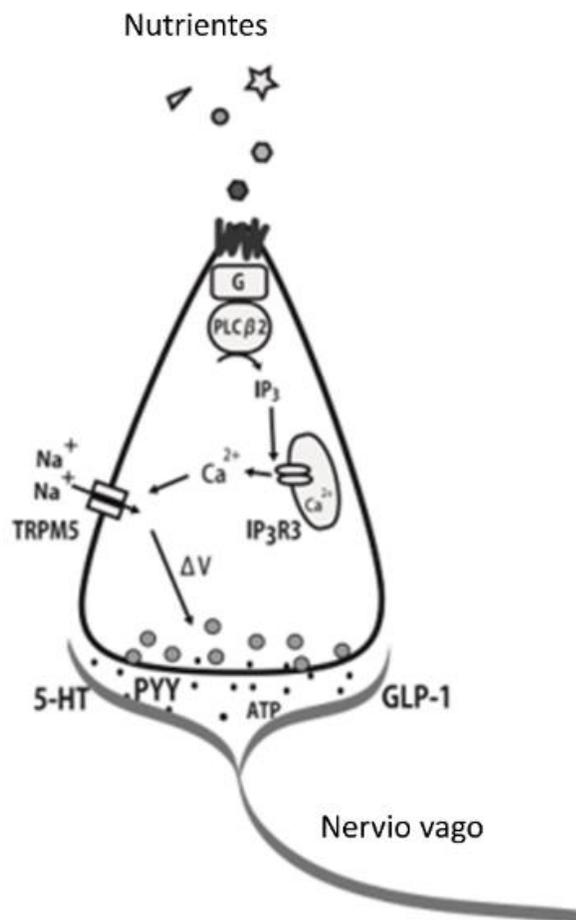


Figura 9. Mecanismo de transducción para los sabores dulce, amargo y umami, mediante el acoplamiento de las moléculas de sabor a proteínas G, vía inosín trifosfato. Fuente: modificado de (Iwatsuki & Uneyama, 2012).

2.4 Patologías comunes y tratamientos

El gusto al igual que el olfato puede presentar alteraciones, en el caso del gusto se denomina hipogeusia a la alteración de este sentido sensorial en donde se da la disminución de este y al tener una pérdida total de él se presente como una ageusia. Las alteraciones pueden darse por factores genéticos (incluido el envejecimiento) e incluso ambientales, asimismo, la exposición a sustancias químicas y el uso de drogas, consumo de alcohol y tabaquismo son determinaciones en la afectación del gusto. Otras variables por considerar son enfermedades ocasionadas por virus que afectan vías respiratorias superiores (influenza) provocando la disfunción sensorial. Dichas alteraciones afectan la vida del paciente al disminuir el apetito, provocando desnutrición, además de exponer al paciente a peligros como el consumo de sustancias tóxicas sin que el organismo tenga la capacidad de detectarlos. La exposición a algunos productos químicos o ciertos fármacos, pueden llegar a interferir en la composición química o la cantidad de saliva de la cavidad oral, además de deteriorar las células receptoras del gusto afectando en la eficacia de la transducción, perjudicando la señal hacia los nervios correspondientes. Medicamentos como antiinflamatorios, de control neurológico e incluso antibióticos de uso común, pueden provocar daños en los nervios craneales modificando las vías aferentes del sistema nervioso central, no obstante, el sentido puede recuperarse tiempo después de terminar la ingesta del fármaco (Risso et al., 2020).

2.4.1 Defecto congénito

Los determinantes genéticos en las alteraciones del gusto pueden deberse a un polimorfismo de un solo nucleótido de genes de receptores gustativos, es decir, esto influye en la unión del ligando con su receptor. Existen enfermedades denominadas neuropatías hereditarias sensoriales y autónomas que se basan en un grupo de trastornos hereditarios, caracterizados genéticamente por

disfunciones sensoriales y autonómicas, una de ellas se trata de la disautonomía familiar (FD). Esta enfermedad es causada por un desarrollo anormal y degeneración progresiva de los sistemas nervioso autónomo y sensorial, causada principalmente por una mutación en el intrón 20 del gen *Ikbkap* dando como resultado dando una reducción en la expresión de su proteína codificada asociada al complejo kappa B quinasa (IKAP). Su relación con el sentido del gusto resalta en la poca presencia o ausencia de papilas fungiformes, dando una consistencia suave en la lengua (Dietrich et al., 2012).

Parte de la información genética que se tiene con respecto al gusto radica en el sabor amargo. En estudios realizados se ha comprobado que el polimorfismo en el gen del miembro 38 del receptor del gusto 2 (TAS2R38) tiene relación con respecto al sabor amargo. Este polimorfismo consiste en el cambio de del aminoácido Ala49Pro ha sido relacionado con la percepción de dicho sabor que dan compuestos como feniltiocarbamida (PTC) y 6-n-propiltiouracilo, en el gen TAS2R38-rs713598 que consiste en un cambio A49P, se encontró que se asociaba de manera directa con una menor percepción del sabor amargo. En el caso del receptor del sabor dulce se trata de TAS1R2 mientras que para el gen salado se asocia directamente con SCNN1B. Este tipo de polimorfismos da lugar a diferencias interindividuales, es decir, la percepción del gusto y preferencias gustativas dependerán del individuo, así como de su tipo de nutrición, edad y sexo (Barragán et al., 2018).

2.4.2 Infecciones

La otitis media aguda es frecuentemente ocasionada por bacterias patógenas como *Streptococcus pneumoniae* (30% de los casos), *Haemophilus influenzae* (20-25%) y *Moraxella catarrhalis* (10-15% de los casos). Las infecciones virales de vías respiratorias pueden ser favorable para que patógenos oportunistas infecten la célula. Los síntomas por otitis media aguda son otalgia, otorrea aguda,

inflamación, fiebre, rinitis, vómito, entre otros (Del Castillo et al., 2014). Pacientes con otitis media crónica tienden a la alteración de la percepción de los sabores como el salado y dulce, estas modificaciones pueden deberse a signos de la degeneración estructural del nervio en procesos inflamatorios crónicos. La percepción del gusto es dada por la interacción de los nervios facial, glossofaríngeo y vago. El nervio glossofaríngeo da una señalización motora y sensorial a la faringe y a la base de la lengua, esta inervación puede ser gustativa. Debido a la red de conexiones que existen entre los nervios puede ser dada una disfunción en la cavidad oral al tener un daño unilateral del nervio intermedio, esto debido a la inhibición del par craneal del gusto, por lo tanto, el daño en la cuerda del tímpano provocada por la otitis media puede afectar la capacidad de la percepción de los sabores debido al daño ocasionado en el nervio intermedio. Al tener un daño y no ser reparado con el uso de medicamentos se procede a una cirugía de oído medio en donde, el nervio se mantiene expuesto constantemente y puede tener repercusiones como seccionarse provocando disgeusia o incluso ageusia (Campos-Navarro et al., 2018).

Dos métodos diferentes son utilizados para la obtención del umbral de la percepción del sabor. Uno de ellos es la quimiogustometría, este se basa en una prueba mediante el estímulo químico y de lo contrario, la electrogustometría se da mediante estímulos eléctricos, administrándose corrientes de microamperes a regiones específicas de la cavidad bucal a través de pequeños electrodos. El estímulo por agentes químicos se realiza en pequeños contenedores en donde el saborizante utilizado puede ser sorbido y escupido o bien ingerido en algunos casos, también puede emplearse el uso de micropipetas, goteros entre otros, con la misma finalidad de mantenerse impregnados por el saborizante y proceder a su estudio con el paciente. Estos métodos son realizados para obtener información sobre los nervios gustativos ya que puede haber una afectación en ellos. Otros tratamientos empleados consisten en pruebas de sabor, en donde se toman sustancias a diversas concentraciones, estas sustancias pueden ser, sacarosa, ácido cítrico, cafeína y cloruro de sodio, esta prueba se realiza para

que el sujeto determine sobre qué tipo de sustancia se trata es decir, si el estímulo es dulce, salado, ácido o amargo, esto con la finalidad de poder desarrollar de mejor manera la memoria sensorial gustativa (Doty, 2018).

Por otra parte, el virus del dengue pertenece a la familia *Flaviridae*, es transmitido mediante vectores, en este caso por mosquitos del género *Aedes*. Esta enfermedad viral se caracteriza por presentar síntomas como fiebre, malestar neuro muscular e incluso articular, además de alteraciones en el sentido gustativo. En pacientes infectados con el virus del dengue se han manifestado alteraciones en la cavidad bucal como la hipercoloración, enrojecimiento de la mucosa y encías, asimismo es común la aparición de pequeñas manchas con coloración rojiza (señal de sangrado) en el paladar y el dorso de la lengua. La pérdida del gusto o su disfunción es otro síntoma común de la enfermedad, además de presentarse una disminución en el flujo salival también conocido como xerostomía (Ávila et al., 2013). Este último síntoma provoca una disfunción sensorial gustativa al reducir las cantidades de saliva de la cavidad bucal lo cual provoca que, al presentar bajas concentraciones de esta, la señal entre la molécula de sabor y el botón gustativo no puedan interaccionar de tal manera que la transducción no es llevada a cabo. En menor persistencia también suele presentarse síntomas como papilas linguales hipertrofiadas, es decir, en el caso de las papilas circunvaladas al presentar una hipertrofia estas presentan inflamación y una coloración enrojecida. En las papilas foliadas, al estar formadas por tejido linfoide estas tienden a engrosarse al presentar algún tipo de estímulo en si sistema linfoide de la faringe. De manera general, puede presentarse una alteración en el tamaño y la cantidad de papilas gustativas (Viñals et al., 1996).

3. Virus que afectan los sentidos del olfato y/o gusto

A lo largo de la historia han sido registrados diversos virus que afectan el sentido del olfato y/o gusto. Principalmente es dado por infecciones de las vías respiratorias, lo cual se da mediante la replicación viral en el epitelio de la cavidad

nasal, respiratorio e incluso en el área de la cavidad bucal. Este tipo de afecciones provoca que se desencadenen respuestas inflamatorias locales, las cuales, son mediadas por citocinas, en donde las vías neuronales parasimpáticas se activan y posteriormente coordinan las respuestas locales. En el caso de los tejidos nasales, comúnmente comienzan secreciones abundantes debido a la activación de las glándulas de la mucosa (Barrett, 2009), mientras que en la cavidad bucal pueden presentarse modificaciones en la cantidad de la saliva e incluso una variación en el tamaño y cantidad de papilas gustativas (Ávila et al., 2013). Algunos virus suelen presentar sintomatologías similares en su afectación o bien, las variaciones entre unos y otros suelen ser poco significativas. Por lo tanto, rinovirus, virus del dengue, virus de la parainfluenza y virus de Epstein-Barr son patógenos que suelen afectar el sentido del olfato y/o gusto, provocando anosmia, hiposmia, disgeusia o hipogeusia.

3.1 Rinovirus

3.1.1 Características generales

Estos virus pertenecen a la familia *Picornaviridae* del género *Enterovirus*, su genoma se trata de una molécula de ARN de sentido positivo monocatenario en donde puede presentar de 7,000 a 9,000 nucleótidos de longitud, sus viriones no poseen una envoltura, pero si una cápside icosaédrica, su genoma codifica una poliproteína específica que se divide en subunidades proteicas funcionales de forma conjunta y postraduccional. Los rinovirus humanos (RVH) suelen ser la causa más común de las infecciones en el tracto respiratorio superior debido a que se han encontrado más de 100 serotipos, los cuales fueron clasificados en tres especies, A, B y C (Marcone et al., 2012). Los rinovirus de tipo A y B han sido comúnmente determinados mediante ensayos de neutralización en donde son usados antisueros monoespecíficos debido a su receptor celular, lo cual, determina que hay diferencias fenotípicas entre estos. También se emplean ensayos de rutina serológicos o bien métodos moleculares que se basan en el

gen de la región no traducida 5', estos métodos han ayudado para la descripción de la transmisión del rinovirus y determinar la carga viral del mismo (Kamau et al., 2019). Rinovirus de tipo A y B utilizan la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 o del receptor de lipoproteínas de baja densidad para su entrada a la célula, mientras que, de lo contrario, rinovirus de tipo C utiliza CDHR3 como receptor. Las proteínas de la cápside VP1, VP3 y VP0 se originan a partir de una poliproteína, formando así un protómero determinado por 60 unidades asimétricas compuesto por tres proteínas dando como resultado una cápside (pseudo T=3) icosaédrica. Por lo tanto, para propiciar que sus viriones sean maduros e infecciosos las subunidades VP0 se dividen en VP2 Y VP4. Con respecto a las subunidades VP1 tienden a la formación de pentámeros alrededor de cinco ejes de simetría, mientras que contrariamente las subunidades VP2 y VP3 dan la formación de heterohexámeros centrados en tres ejes de simetría. Las proteínas de la cápside VP1 de los rinovirus poseen un pliegue en β , formando dos láminas β , de las cuales contiene cuatro hebras β antiparalelas. Mientras tanto, las proteínas terminales C de la cápside se encuentran en la superficie del virión, mientras que las terminales N funcionan como mediador de las interacciones entre las proteínas de la cápside y el genoma de ARN está en la superficie interna de la cápside tal y como se muestra en la Figura 10. De manera similar, las subunidades VP4 se encuentran unidas a la cara interna de la cápside formada por las principales proteínas de estas. Las superficies de estos viriones tienen depresiones circulares que se denominan cañones, los cuales, se centran alrededor de los ejes de la cápside (Hrebík et al., 2021).

Este patógeno, es detectado de manera regular en niños y adultos que presentan infecciones respiratorias como lo es el caso de un resfriado común, neumonía e incluso otitis media aguda. El rinovirus humano tiene un mecanismo de transmisión por medio de gotitas de aerosol o bien, en superficies que se encuentran contaminadas con secreciones del tracto respiratorio que contiene dicho

patógeno, asimismo, se incluye el contacto directo de persona a persona (Kamau et al., 2019).

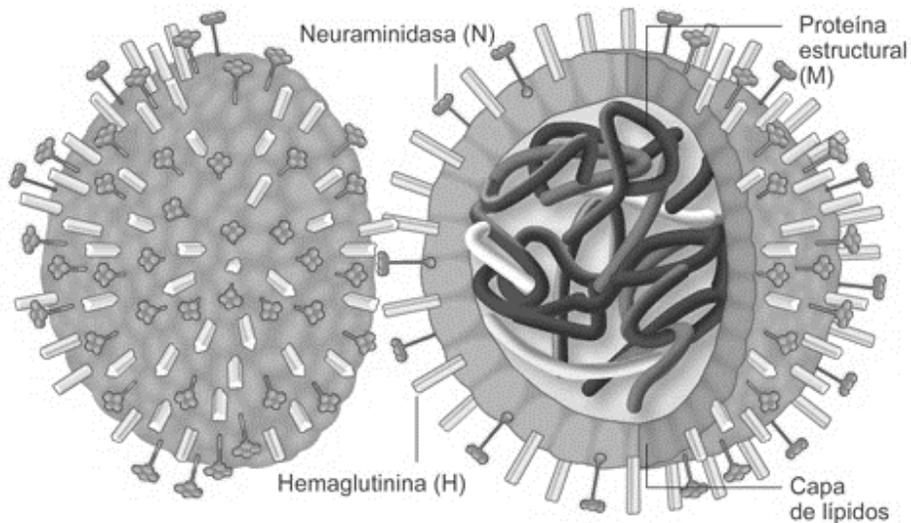


Figura 10. Estructura viral de rinovirus. Fuente: (Medina, 2013).

3.1.2 Sintomatología, mecanismo de transmisión y tratamiento

La sintomatología clásica que se presenta mediante la infección por este virus abarca desde un resfriado, catarro, rinorrea, tos, obstrucción nasal y odinofagia, en algunos casos, puede producir una otitis media aguda, bronquitis crónica e incluso asma, además de sinusitis y neumonía, esto en pacientes que se encuentran inmunosuprimidos (Pintos et al., 2018). El rinovirus humano utiliza la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) como receptor para infectar las células, por lo que, para liberar su genoma, estos virus pasan a ser partículas activadas con poros en su cápside, en donde carecen de la proteína menor de la cápside VP4 y tiene una organización genómica alterada. De tal forma que, la unión de rinovirus al receptor ICAM-1 promueve la activación de este. Este tipo de receptores se dividen en dos grupos de acuerdo a su función en la afección a

la célula, es decir, para que sea dada la unión y endocitosis de las partículas virales a las células son utilizadas células de unión como DAF, PSGL1, KREMEN1, CDHR3 y ácido siálico, por el contrario, los receptores sin recubrimiento incluyen ICAM-1, CD155, CAR y SCARB2, permitiendo así la entrada del virus a la célula y promoviendo la liberación del genoma viral (Hrebík et al., 2021). El sitio principal de infección de rinovirus es el epitelio de las vías respiratorias altas mediante la unión a los receptores anteriormente mencionados, la infección de este virus en la cavidad nasal es dada en toda su extensión hacia la nasofaringe posterior, por lo que, esta afección incluye los senos paranasales (Bennett et al., 2020), por lo que, con respecto al mecanismo de afectación de los rinovirus, tal y como se muestra en la Figura 11, estos llegan al sitio primario de la infección que suele ser tejido adenoide o linfoide de la nasofaringe, en estos existe un linfoepitelio en donde se encuentra ICAM-1 (miembro de la familia de las inmunoglobulinas), por lo cual, una vez que el virus se ancla a la superficie del epitelio celular, este patógeno penetra y una vez dentro prosigue a la replicación y diseminación hacia otras células que se encuentran en la faringe y la mucosa nasal, provocando una serie de reacciones inflamatorias en el huésped, este tipo de respuestas se caracterizan por la vasodilatación además de presentar un aumento en la permeabilidad vascular, así como infiltración celular y la liberación de mediadores. Debido a esto, se produce una mayor cantidad de moco en parte de las glándulas seromucosas acompañada de irritación de los receptores nerviosos sensitivos en el epitelio y subendotelio, esta última respuesta inmunológica tiene como finalidad la fagocitosis y lisis del microorganismo. En estudios realizados ha sido comprobado que al presentar una mayor expresión de ICAM-1 en células epiteliales, la afección por rinovirus será más susceptible ya que, el efecto de la infección por este patógeno facilita la diseminación de este, al aumentar la unión celular con la entrada del virus. Asimismo, de manera indirecta ejercen un efecto sobre el incremento de ICAM-1 ya que, estimula la lluvia de citoquinas amplificando la diseminación (Suárez et al., 2007).

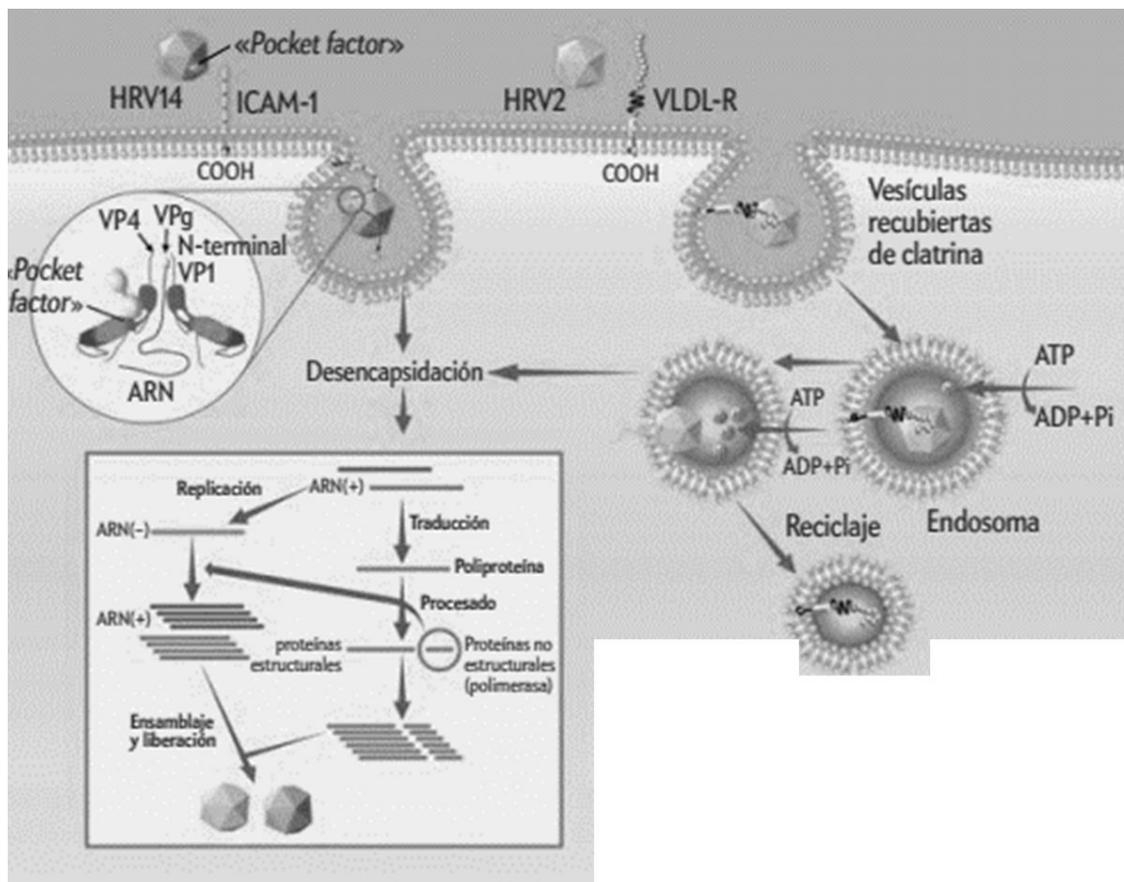


Figura 11. Mecanismo de acción celular de rinovirus frente a una célula huésped. Fuente: modificado de: (Verdaguer et al., 2011).

La estimulación del sistema inmune controla la función con respecto a las glándulas secretoras de las mucosas nasales, la mayor parte de este líquido nasal producido por estas glándulas, son dados debido a la trasudación (líquido que ha atravesado una membrana; a diferencia del exudado inflamatorio es pobre en proteínas y células). Por lo cual, se recomienda el uso de fármacos intranasales que posean una actividad anticolinérgica y la administración por vía oral de antihistamínicos que puedan reducir el líquido nasal (Bennett et al., 2020). Debido a la gran heterogeneidad antigénica que presentan las cepas de rinovirus en la actualidad no se dispone de vacunas contra este patógeno y las enfermedades que pueda ocasionar (Kamau et al., 2019).

3.2 Virus del dengue

3.2.1 Características generales

El virus del dengue (DENV) se trata del agente causal de la enfermedad conocida como dengue, pertenece a la familia Flaviviridae del género *Flavivirus*. Este es transmitido por un vector, en este caso por mosquitos del género *Aedes*, específicamente las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Este virus se conforma de cuatro serotipos que se encuentran en diversas zonas geográficas de manera periódica en distintas áreas endémicas e hiperendémicas, los cuales, son antigénicamente distintos (DENV, serotipos 1-4). Estructuralmente, se trata de un virus icosaédrico y posee un tamaño aproximado de 50 nm, presenta un genoma de ARN de 11 kb, el cual codifica diez proteínas, es decir, tres proteínas estructurales y siete no estructurales. Las proteínas estructurales son, proteína de membrana, proteína de envoltura y de cápside, en el caso de la nucleocápside que recubre el genoma, se encuentra formado por una proteína C, esta estructura se encuentra rodeada por una bicapa lipídica en la cual se encuentran las proteínas M y E, tal como se observa en la Figura 12. La proteína E, se encarga de establecer el serotipo viral mientras que la proteína M es formada a partir de un precursor prM y participa en la regulación de la fusión viral y plegamiento de la proteína.

Las proteínas no estructurales denominadas NS presentes en este virus son NS1, NS2A, NS2B, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. NS1 es una glicoproteína que encuentran en el retículo endoplasmático, anclada a la membrana y de forma secretada, es decir, puede estar presente en el espacio extracelular de tal manera que estimula el sistema inmune. El daño en el endotelio es provocado debido a que las inmunoglobulinas contra NS1 provocan una lisis que es mediada y dependiente de anticuerpos en las células que se encuentran infectadas y también las que no. (Jiménez et al., 2016).

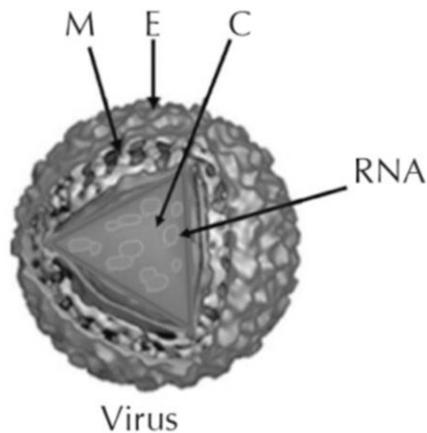


Figura 12. Estructura del virus del dengue. Fuente: (Giménez & Bernaola, 2007).

En el caso de NS2A al ser una proteína integral participa en la replicación de ARN. NS2B es un cofactor de la proteasa NS3, este último se vincula con las funciones de trifosfatasa de nucleósidos y helicasa cuando es dada la síntesis viral de ARN. NS4A participa en la formación de vesículas y NS4B tiene como función el ser supresor de un interferón beta y gama. De manera similar a otras proteínas no estructurales NS5 contribuye a la síntesis viral de ARN e interactúa como una polimerasa en la replicación y transcripción viral (Jiménez et al., 2016).

3.2.2 Sintomatología, mecanismo de transmisión y tratamiento

La complejidad de la enfermedad tiene relación con la transmisión de alguno de los serotipos, interacción con el vector, edad, condiciones preexistentes médicas y el estado inmunológico del paciente (Shepard et al., 2014). De acuerdo con su sintomatología, se caracteriza por la presencia de fiebre siendo este el síntoma principal. El dolor neuromuscular o articular es otro síntoma común de esta enfermedad. En la cavidad bucal se presentan alteraciones en pacientes enfermos, se ven de manera directa al presentar un enrojecimiento de la mucosa y una hipercoloración, asimismo, el sangrado gingival, petequias en el paladar, xerosmía, malestar al tragar o deglutir, inflamación de los ganglios son

manifestaciones clínicas dadas por el virus del dengue. La sensación de sabor amargo es otro síntoma establecido ya que, las papilas linguales suelen hipertrofiarse, esto acompañado de la pérdida del gusto y una variación en la percepción del sabor dulce (Ávila et al., 2013).

Por otra parte, tanto en mosquitos como células mamíferas, la entrada del virus del dengue inicia en la superficie de la célula, en donde posteriormente la proteína E interactúa con proteínas o proteoglicanos los cuales son encargados de mediar la unión y posteriormente la endocitosis del virus, tal y como se muestra en la Figura 13.

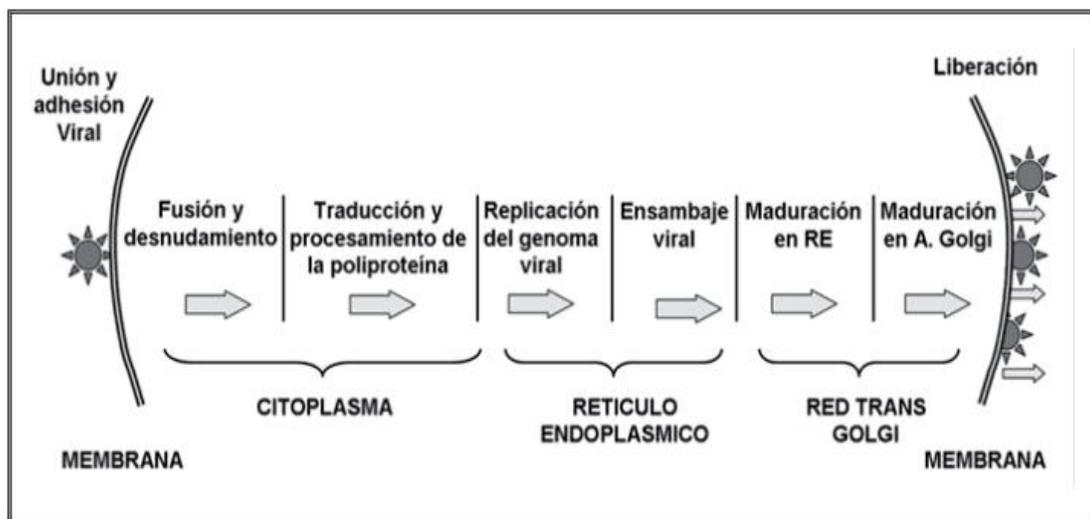


Figura 13. Mecanismo viral intracelular del virus del dengue. Fuente: (Velandia & Castellanos, 2011).

Ha sido demostrado que la proteína E contiene dominios de los cuales el dominio III interactúa con el receptor para laminina (LAMR1), proteína de adhesión ICAM-3 o bien DC-SING (*Dendritic Cell- Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-integrin*, CD209). Por lo tanto, como se mencionó anteriormente

los proteoglicanos favorecen la entrada viral a la célula ya que por ejemplo, el heparán sulfato al poseer una carga negativa actúa como receptor favoreciendo esta unión viral con la superficie celular, facilitando la interacción de la proteína E, encontradas en la superficie para generar una endocitosis del virus. Este virus también utiliza co-receptores, explicando así la variada infección a diferentes tipos de células, ya que, mediante esto interactuará con el heparán sulfato (presente en casi todos los tipos celulares) para posteriormente unirse a un receptor y promover la endocitosis, por lo cual, las vesículas endocíticas sufren una transformación en una endosoma temprano para después transformarse en un endosoma tardío y mediante esto se fusiona con un lisosoma, acidificando el pH de la vesícula. Este cambio en el pH induce cambios conformacionales del dominio II en la proteína E. Este mecanismo favorece la exposición y el anclaje del péptido de fusión a la membrana de la vesícula, en donde finalmente se lleva a cabo la liberación de la nucleocápside en el citoplasma (Velandia & Castellanos, 2011).

Se tiene una vacuna para la enfermedad ocasionada por el virus del dengue, pero ha sido demostrado que esta posee poca eficacia contra algunos de los serotipos de DENV y tiene el potencial de aumentar el riesgo en personas seronegativas al dengue. Se cree que la infección por algún serotipo de este patógeno produce la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos erradicando así una nueva afección por el mismo, pero se han presentado individuos en los cuales se produce una infección viral por el mismo serotipo (Wijesinghe et al., 2020).

De igual manera, en estudios realizados se ha comprobado que pacientes que poseían anticuerpos neutralizantes contra DENV2 posterior a la vacunación, desarrollaron una enfermedad ocasionada por el mismo serotipo. Por lo cual, aun no se tiene un método eficaz para contrarrestar la infección o prevenirla, ya que para esto es importante comprender la forma de actuar de las células T y los anticuerpos en la protección contra esta infección (Wijesinghe et al., 2020).

3.3 Virus de la parainfluenza

3.3.1 Características generales

Los virus de la parainfluenza del ser humano (VPIh) son virus de ARN monocatenario de cadena negativa con envoltura, estos pertenecen a la familia *Paramixoviridae*, contiene un aproximado de 15,000 nucleótidos. En la actualidad han sido descritos cinco subtipos principales (hPIV-1 a hPIV-4) clasificados en los géneros *Respirovirus* (hPIV-1 y hPIV-3) y *Rubulavirus* (hPIV-2 y hPIV-4) dentro de la subfamilia *Paramyxovirinae*. El genoma del hPIV codifica seis proteínas estructurales comunes, proteína de la nucleocápside, P y N, que se encuentran asociadas con el ARN viral, asimismo la hemaglutinina-neuraminidasa (HN), proteína de fusión (F) y de membrana (M) y de igual manera proteínas 3'-NPCMF-HN-L-5', tal y como se muestra en la Figura 14. La plantilla de síntesis en este virus no se trata de ARN desnudo, si no que el núcleo de la nucleocápside helicoidal del virus comprende un ARN junto con las proteínas N, P y L. Para esto, las proteínas N se unen al ARN dando así la formación de plantillas para las proteínas L (ARN polimerasa dependiente de ARN) y P, para llevar a cabo la replicación y transcripción del genoma, posteriormente, cada proteína N de la nucleocápside se asocia a seis nucleótidos, esta asociación resulta ser más eficiente para la replicación cuando el número de nucleótidos es divisible por seis (Pawełczyk & Kowalski, 2017).

Estos virus de la parainfluenza pueden ser distinguidos fenotípicamente de otros miembros de la subfamilia con respecto a su expresión de neuraminidasa o bien la presencia de nucleocápsides más gruesas. Los serotipos uno y dos son más comunes en primavera y verano, infectando con mayor frecuencia a niños. De lo contrario, el serotipo tres tiende a dejar afectaciones en la mayor parte de la población sin importar la edad (Vegaño-Briceño et al., 2007).

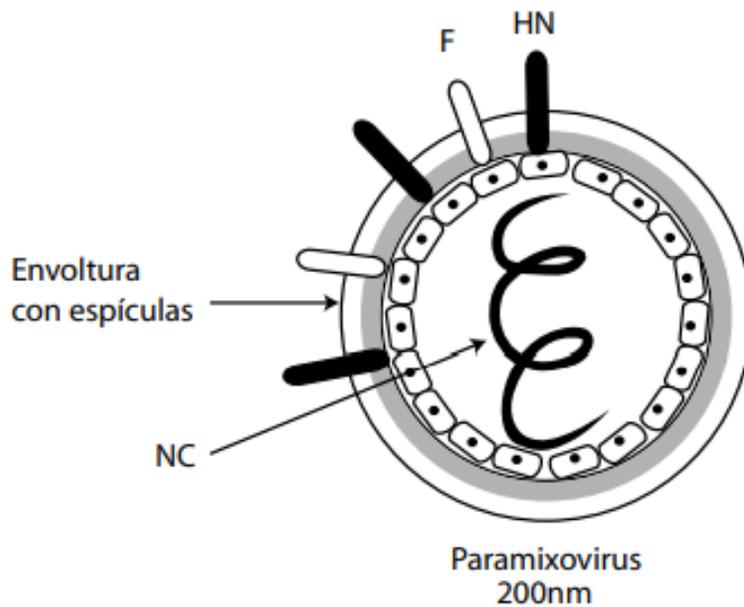


Figura 14. Estructura conformacional de la familia *Paramyxovirus* al cual es perteneciente el virus de la parainfluenza. Fuente: (Mateos, 2014).

3.3.2 Sintomatología, mecanismo de transmisión y tratamiento

El virus de la parainfluenza produce infecciones en el tracto respiratorio superior y se le atribuye la causa de laringitis en niños, en individuos no inmunosuprimidos las infecciones por este patógeno son comúnmente transitorias y leves, pero por ejemplo en pacientes con asma, este tipo de infecciones secundarias pueden causar graves afecciones en las vías respiratorias. Su transmisión es dada al tener contacto directo con fómites (objetos inanimados infectados) o secreciones infectadas, en el caso de los fómites este virus puede permanecer hasta 10 horas (Anton-Vazquez et al., 2021). En algunos casos la infección puede ser asintomática, pero de lo contrario el paciente puede presentar síntomas similares a los de un resfriado por rinovirus, es decir, se presenta rinorrea o congestión nasal, fiebre, dolor de garganta, además de tos y dificultad para respirar. La afección por este patógeno dependerá de la carga viral que este posea, además del serotipo del cual se trate (Gu et al., 2020). Los tipos 1-3 son los principales

causantes de neumonías y bronquiolitis, además de provocar infección en las vías respiratorias superiores en donde se provoca una pequeña obstrucción (crup). Los subtipos 1 y 2 se encuentran asociados a provocar laringitis obstructiva (Álcaez et al., 2016). Su mecanismo de acción comienza cuando este ingresa a la célula hospedadora, fusionándose de manera directa con la membrana celular, en este inicio las glucoproteínas que se encuentran en la superficie viral (NH) siendo estas proteínas de unión al receptor y la proteína F, dan la fusión entre la unión del receptor. Posteriormente la membrana de la célula y el virus se fusionan dando paso a la replicación viral. Mientras tanto, la nucleocápside es expulsada hacia el citoplasma en donde se forma un complejo LP RNA polimerasa, replicando así el genoma viral. Este ARN de sentido negativo encapsulado en N es transcrito para así producir ARNm viral en pequeños niveles, seguido de esto, se replica el genoma en un antígenoma encapsulado en N complementario, consecutivamente se produce la transcripción secundaria de la progenie, desencadenando ARNm viral con ribosomas celulares y se traducen estos en proteínas virales de ARNm. Finalmente, el ARN de sentido negativo se encapsula con proteínas N y P, expresando nuevos viriones (Pawelczyk & Kowalski, 2017). Su diagnóstico es basado en la detección antigénica, aislamiento de virus y pruebas de PCR, generalmente suelen aplicarse broncodilatadores, corticoides y ribavirina nebuliza, este último en pacientes con un alto riesgo, por lo que, su mortalidad es cercana al 10% en personas de edad avanzada (Díaz et al., 2011).

3.4 Virus de Epstein-Barr

3.4.1 Características generales

El virus de Epstein-Barr (EBV) o también llamado HHV4 genera la enfermedad por mononucleosis. Este virus pertenece a la familia Herpesviridae del género *Lymphocryptovirus* *Gammaherpesvirida*, miembro de la subfamilia

Gammaherpesvirinae. Es un virus envuelto con un genoma de ADN bicatenario el cual posee aproximadamente 120 kb que codifica un aproximado de 85 proteínas y ARN no codificante. Tiene una envoltura lipídica externa derivada de la célula huésped productora, en la cual se incrustan proteínas virales y proteínas de membrana. La mayor parte de las proteínas de membrana son glicoproteínas (gP). En la actualidad han sido identificados 13 gP mostradas en la Figura 15, de los cuales 12 son expresados en el ciclo productivo de replicación lítica y una de las cuales puede expresarse en su estado de latencia (BARF1). Asimismo, dentro de la envoltura se encuentran tegumentos virales, en el cual la cápside incrusta su genoma y proteínas asociadas (Houen & Trier, 2020). Para establecer una infección primaria, el virus se transmite por la vía oral en donde posee un tropismo dual al infectar células epiteliales y linfocitos B. Ha sido demostrado que puede infectar linfocitos T y células asesinas naturales (NK) (Ayee et al., 2020).

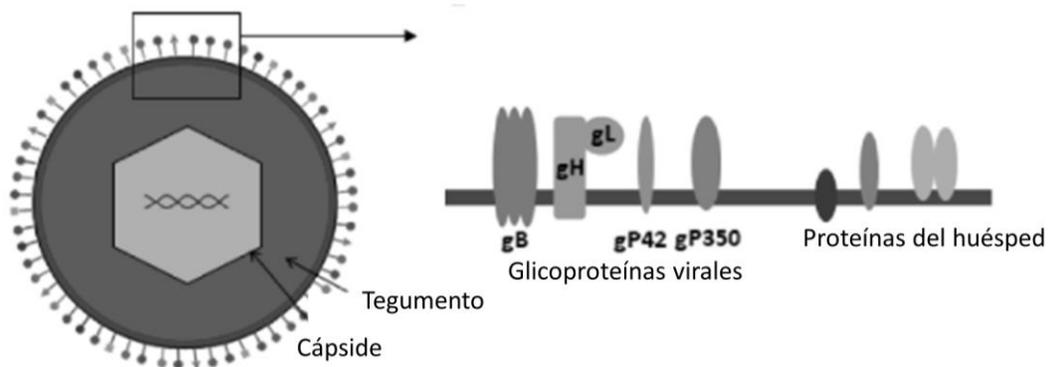


Figura 15. Características estructurales del virus de Epstein-Barr. Fuente: modificado de (Houen & Trier, 2020).

3.4.2 Sintomatología, mecanismo de trasmisión y tratamientos

Se transmite de persona a persona a través de saliva e infecta células epiteliales faríngeas. Generalmente se trata de una infección aguda y asintomática en

menores de edad. La mononucleosis es dada mediante secreciones orofaríngeas, por lo que, al pasar entre 30 y 50 días corresponde a un tiempo necesario de incubación para que este patógeno comience su expresión. Las manifestaciones relaciones con el virus de Epstein-Bar incluye obstrucción en la vía área, dolor abdominal, ictericia, hepatomegalia, urticaria, eritema, entre otros síntomas (Fica, 2003). El comienzo de la enfermedad como se muestra en la Figura 16, se da cuando las partículas virales infectan células epiteliales faríngeas, por lo que, cuando son liberadas las células epiteliales, EBV infecta células en el tejido subyacente especialmente las de tipo B. Al no tener una respuesta inmune estas células son inducidas para la producción lítica del virus. Una vez que se encuentra dentro de la célula, se desenvuelve en el citoplasma, transfiriendo así su ADN al núcleo (Houen et al., 2020) .

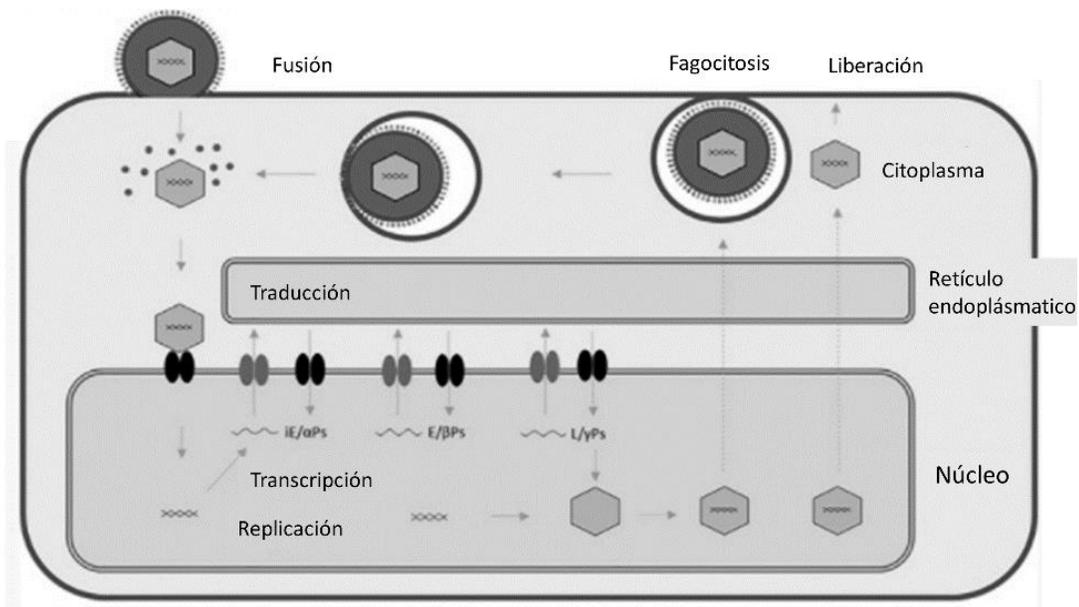


Figura 16. Mecanismo de infección por el virus de Epstein-Barr. Fuente: modificado de (Houen & Trier, 2020).

Posteriormente, se expresan genes tempranos que funcionan para codificar factores de transcripción al igual que otras proteínas que se encuentran involucradas con la replicación del ADN viral, esto, seguido de genes tardíos que

codifican proteínas de la cápside y otras proteínas que se encuentran implicadas en la producción de viriones maduros. Los viriones son liberados de la célula mediante un proceso similar de endocitosis, por lo que, cuando se ha establecido una respuesta inmune adaptativa este virus entrará en un estado de latencia en donde solo se expresa una cantidad baja de genes virales, EBV puede ser reactivado en respuesta a la activación de células B (Houen et al., 2020) .

La sospecha de una infección por este virus puede darse en presencia de faringitis con hipertrofia amigdalal, secreción pultácea, así como de adenopatías craneocervicales o bien como se mencionó anteriormente, fiebre persistente. Actualmente no se tiene un tratamiento específico para erradicar este patógeno por lo que, se emplea un tratamiento basado en la sintomatología que el paciente presenta. Se emplean analgésicos y antipiréticos, como paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, esto con la finalidad de aliviar la fiebre, inflamación y dolor. También el principal objetivo de la aplicación de estos tratamientos es aliviar molestias que puedan presentarse en la zona orofaríngea (Gómez, 2009).

4. Virus del SARS-CoV-2

4.1 Generalidades

A lo largo de la historia, se ha producido la propagación y el aumento de enfermedades que resultan infecciosas para la civilización humana. Hasta 2020 se tenía conocimiento que existían seis CoV que infectaban seres humanos incluidos CoV 229E humano (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV. Algunos de estos se han caracterizado por provocar un cuadro de síndrome respiratorio severo, como lo es el caso de MERS-CoV, SARS-CoV, y actualmente añadiéndose el SARS-CoV-2. El primero de estos fue coronavirus (CoV) identificado en los años de 1960, caracterizándose por provocar un número significativo de resfriados comunes.

En 2003, el SARS-CoV (tasa de letalidad del 10%) fue identificado en China, este se propagó por 26 países ocasionando un aproximado de 8000 casos positivos. Mientras tanto en el 2012 fue identificado el virus conocido como MERS-CoV (tasa de letalidad 34%), el cual se caracterizó por ocasionar el síndrome respiratorio del medio oriente, este tuvo partida en Arabia Saudita produciendo 2500 casos de infecciones humanas. Finalmente, el SARS-CoV-2 (tasa de letalidad 5%) es el responsable de la pandemia que se presenta actualmente en el mundo (Rodríguez-Blanco et al., 2020). A finales de 2019, surgió el virus SARS-CoV-2 agente causal del COVID-19, dicha enfermedad surgió en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei, China. Algunos autores plantean que este virus se originó en especies de *Chiroptera*. De acuerdo con estudios epidemiológicos se mostró que diferentes animales como los murciélagos e incluso pangolines podrían haber sido huéspedes intermediarios potenciales, facilitando así la propagación del SARS-CoV-2. Asimismo, se informó que los murciélagos son huéspedes naturales de este virus debido a que existen factores ambientales como las bajas temperaturas y humedad que proporcionan las condiciones adecuadas para la supervivencia de este virus (Shahrajabian et al., 2021). En un estudio realizado se obtuvo que el betacoronavirus aislado en pangolines tiene una similitud en su secuencia de hasta el 99% con la cepa humana infectante, lo que sugiere la posibilidad de que estos mamíferos actúen como huésped intermediario. En la actualidad aún no se tiene en claro si este virus se propagó de manera directa a través de los seres humanos o bien mediante un huésped intermediario, del mismo modo, no se tiene una respuesta concreta en si dicho patógeno pudiese infectar animales de compañía, ganado o animales de vida silvestre, debido a que estos podrían actuar como reservorios virales (Conceicao et al., 2020).

4.2 Estructura y características

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, envueltos, pertenecientes a la familia Coronaviridae que contiene espículas alrededor de su cuerpo esférico. Se subdividen en cuatro géneros dependiendo de sus características serológicas y fenotípicas, es decir, alfa, beta, gamma y delta. Los subgéneros alfa y beta son reconocidos por infectar células en mamíferos y suelen utilizar como reservorio a los murciélagos. De lo contrario, los Gammacoronavirus incluye todos los coronavirus aviares y finalmente, el Deltacoronavirus puede causar afección tanto en aves como mamíferos (Fernández-Rodríguez. et al., 2020). En el caso del SARS-CoV-2, su secuencia genómica ha demostrado que se trata de un β -coronavirus (Shahrajabian et al., 2021). Estructuralmente, se encuentra conformado por una envoltura lipídica de aproximadamente 100-160 nm de diámetro, esta envoltura contiene espigas que son proyectadas hacia el exterior y se encuentran conformadas por trímeros de glicoproteína S, tal como se muestra en la Figura 17 (Fernández-Rodríguez. et al., 2020).

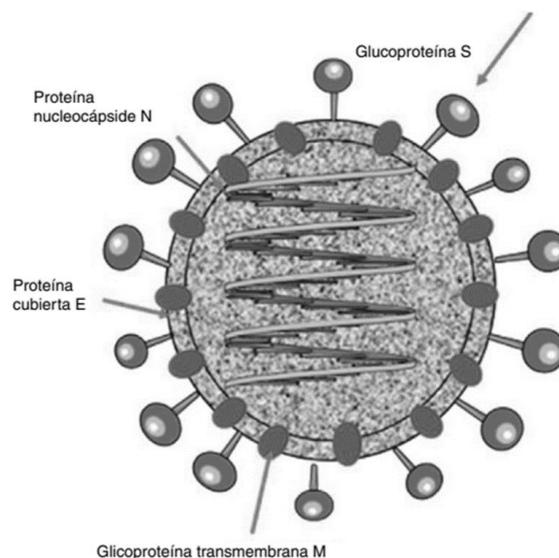


Figura 17. Estructura del SARS-CoV-2. Fuente: modificado de (Fernández-Rodríguez. et al., 2020).

Su genoma viral se trata de una secuencia con polaridad positiva, por lo que, en el extremo 5' contiene genes que codifican proteínas reguladoras que dan lugar a la proteasa, ARN polimerasa, helicasa y ARN dependiente. De lo contrario, en el extremo 3' están situados los genes que codifican proteínas estructurales como la proteína espiga (S), proteína de envoltura (E) la cual, se encuentra en cantidades bajas y es de tamaño pequeño, mientras que, la proteína de membrana (M) se encuentra en mayor proporción y es la encargada de dar la forma definitiva al virión. La proteína de la nucleocápside (N) se encuentra en el interior del virión y tiene un papel importante en la replicación y ensamblaje viral ya que se encuentra asociada con el ARN. Por otra parte, la proteína S posee el dominio de unión al receptor de las células que infecta de tal manera que esta determina el tropismo del virus. Esta contiene dos dominios, el S1 se encarga de la unión al receptor, mientras que el dominio S2 es responsable de la fusión dada con la membrana celular. Por lo que, utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor de entrada a la célula hospedadora, en donde los ribosomas celulares utilizarán el ARN viral como ARNm para comenzar la síntesis de proteínas virales consecuentemente con la replicación, permitiendo la elaboración de copias del genoma viral para favorecer la diseminación del mismo (Fernández-Rodríguez. et al., 2020).

4.3 Mecanismo de transmisión y sobrevivencia

El SARS-CoV-2 es transmitido a través de fómites y gotitas mediante el contacto sin protección entre personas infectadas y no infectadas, asimismo puede propagarse de manera directa al entrar en el tracto respiratorio o bien por aerosol. Las gotas que se encuentran contaminadas con el virus del SARS-CoV-2, al entrar en contacto con las manos sirven como transporte para ingresar a las membranas de la boca, nariz y ojos, efectuando una infección. En infecciones pediátricas ocasionadas por SARS-CoV-2, aunque los resultados mediante pruebas de hisopado nasofaríngeo resulten negativas, los hisopados rectales son consistentemente positivos, indicando una posible transmisión fecal-oral. El caso

en un recién nacido, en donde la madre fue diagnosticada con COVID-19 en el último trimestre de gestación, indicó que los niveles de citocinas y anticuerpo IgM anti-SARS-CoV-2 del recién nacido eran más altos de lo normal, sugiriendo la posibilidad de transmisión transplacentaria (Wang et al., 2020).

El mecanismo de afectación del virus como se presenta en la Figura 18, es dado cuando la proteína espiga (S) se une al receptor ACE-2 mediante la proteasa TMRPSS2 induciéndose por endocitosis, posterior a esto es dada la liberación del genoma viral en el citoplasma, seguido de la traducción de la proteína polimerasa viral, una vez realizado esto, tiene lugar la replicación del ARN y transcripción subgenómica, además del ensamblaje de la nucleocápside con el ARN genómico. Las proteínas estructurales se dirigen hacia la membrana del retículo endoplasmático y aparato de Golgi en donde es dada la combinación y ensamblaje de las proteínas E y M con la nucleocápside, finalmente se da la formación del virión maduro para ser liberado por exocitosis (Sanz et al., 2021).

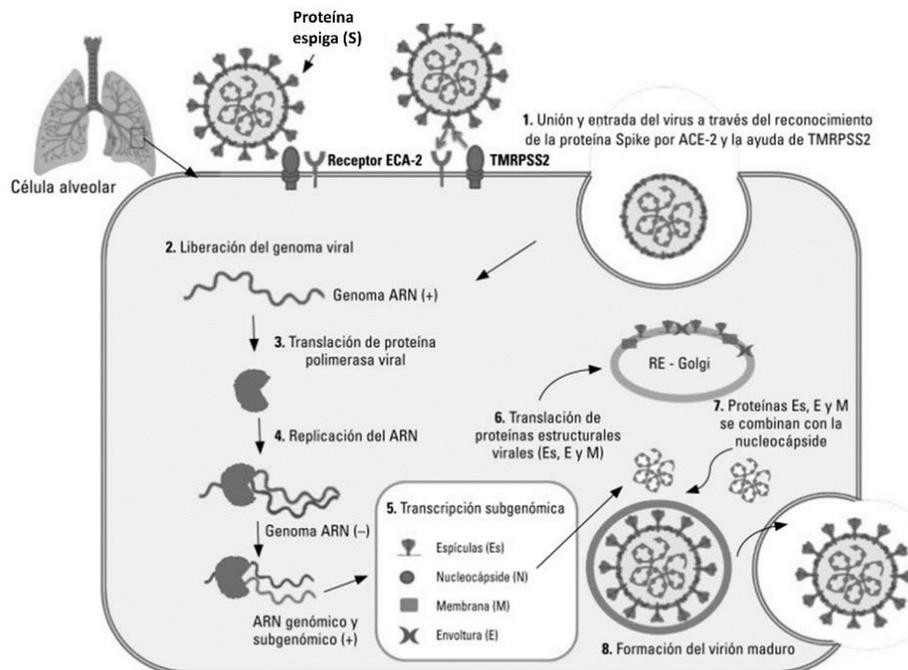


Figura 18. Mecanismo de acción SARS-CoV-2. Fuente: modificado de (Sanz et al., 2021).

Una vez que el virus entra e infecta a las células en el tracto respiratorio progresa hasta las regiones pulmonares inferiores, debido a que, los aerosoles que transportan el SARS-CoV-2 infectan células epiteliales y endoteliales, microglía, neuronas y macrófagos pulmonares que poseen ACE-2. Por lo tanto, la replicación y liberación de partículas virales dentro de la célula se asocian al daño, generando respuestas inmunológicas innatas, mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, aumentando la vasodilatación, permeabilidad capilar e hipoxemia (Machhi et al., 2020).

4.4 Manifestaciones clínicas

La sintomatología presente en pacientes cursantes de COVID-19 puede variar dependiendo de la etapa de la enfermedad en la cual este se encuentre. En infecciones asintomáticas el paciente no presenta ningún tipo de síntoma, y es confirmado mediante una prueba de PCR positiva a COVID-19. En una enfermedad leve, los síntomas suelen aparecer entre 2 y 14 días después de la interacción con el virus, estos incluyen dolor de cabeza agudo, fiebre, fatiga, mialgia, e incluso dolor muscular, además de la pérdida del gusto o el olfato. En cuadros donde la enfermedad se considera moderada, el paciente presenta neumonía con fiebre frecuente, además de tos, disnea y lesiones pulmonares que son subclínicas. Pacientes con una enfermedad grave, además de los síntomas mencionados, presentan signos de anomalías gastrointestinales como diarrea, asimismo, el paciente comienza a desaturar por debajo del 92%, presenta problemas respiratorios, debido a la infección pulmonar provocada por el virus, impidiendo el paso de oxígeno por los alveolos hacia la sangre, es decir, los pulmones sufren una tormenta de citocinas (estas al ser liberadas generan señales celulares para así combatir el patógeno presente), provocando daño en el tejido pulmonar procediendo a una hipoxemia. El SARS-CoV-2 causa la afección de monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos, estos son indispensables para la tormenta de citoquinas, por lo cual, un aumento en el número de neutrófilos a linfocitos es el indicador principal de la presencia de esta

reacción inmunológica, por lo que, al encontrarse cantidades altas de leucocitos en órganos como los pulmones, conlleva a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, denominando a esta como la etapa crítica de la enfermedad en donde aunado a lo anterior, se presenta daño en el miocardio e incluso disfunción de la coagulación y daño renal (Machhi et al., 2020).

4.5 Tratamiento para la COVID-19

Los fármacos utilizados contra el SARS-CoV-2 tienen como finalidad reducir la sintomatología del paciente, debido a que, en la actualidad no se tiene un medicamento específico para la enfermedad. Por lo tanto, aun se siguen realizando investigaciones sobre posibles tratamientos para la COVID-19 con el fin de impedir su mecanismo de replicación a nivel celular. En pacientes con una enfermedad leve o moderada, puede ser aplicado el uso de paracetamol para las molestias de los síntomas correspondientes, asimismo, debe de tomarse en cuenta otras patologías que esté presente, con la finalidad de mantener el control de dichos padecimientos (Gobierno de México-Secretaría de Salud, 2020). De acuerdo con el gobierno de México, pueden ser empleados los siguientes medicamentos con base al avance de la enfermedad. Heparina no fraccionada/enoxaparina, se trata de un medicamento anticoagulante, el cual puede ser empleado en pacientes hospitalizados con el fin de evitar eventos tromboembólicos, aunado a esto, también deben ser tomados en cuenta los efectos adversos que puede provocar en el paciente, por lo que, es utilizada en dosis profilácticas al tener un diagnóstico correcto del estado del paciente. En un cuadro de enfermedad moderada o grave puede ser aplicado el uso de dexametasona u otros corticosteroides, siempre y cuando el paciente no requiera uso de oxígeno, este último es de gran importancia en pacientes con enfermedad grave o en etapa crítica, ya que, beneficia la supervivencia de este. Por otra parte, se tienen fármacos que no pueden ser aplicados debido a que no ha sido comprobada su eficacia contra la enfermedad, algunos de estos fármacos son: ivermectina, azitromicina, ciclosporina, ritonavir, oseltamivir, colchicina,

sotrovimab, algunos de ellos son generalmente víricos (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2021).

4.6 Vacuna anti-COVID-19

Otra de las alternativas para combatir el SARS-CoV-2 es la inmunización, ya sea de manera pasiva en donde se emplean versiones profilácticas o terapéuticas mediante plasma de sujetos convalecientes o bien, de forma activa en donde son aplicadas vacunas para la inducción de una respuesta en la célula huésped por estimulación antigénica. Las vacunas del SARS-CoV-2 pueden contemplar el uso de virus inactivos y atenuados, péptidos, vectores biológicos, proteínas recombinantes, ácidos nucleicos y células presentadoras de antígenos. El uso de ácidos nucleicos en vacunas es sustentado mediante la transferencia genética para sintetizar endógenamente la proteína del virus por células del receptor sin necesidad de una estimulación directa. Para el 31 de julio del 2020, la OMS realizó una recopilación de 165 vacunas que aún se encontraban en investigación, la importancia de su estudio radica en la reducción de los posibles efectos secundarios que pudiesen tener y a su vez la eficacia protectora, de tal forma que puedan ser empleadas en toda la población (Hernández & Moreno, 2020). Actualmente la OMS ha autorizado el empleo de aproximadamente 9 vacunas, las cuales son clasificadas de acuerdo con el tipo de vacuna, es decir por ARN, virus inactivo y por vector viral no replicante. Dentro de dichas clasificaciones son encontradas vacunas como; Moderna, BioNTech Pfizer, Johnson & Johnson, CanSino, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, CoronaVac, Covaxin y Sinopharm BBIBP. Estas han sido administradas de forma homóloga y heteróloga. La vacunación homóloga se basa en la administración de la misma vacuna en diversas dosis. De lo contrario, la vacunación heteróloga, consiste en la combinación de vacunas con la finalidad de estimular una mejor respuesta inmunológica (Atmar et al., 2022).

4.6.1 Vacunas por ARN

Las vacunas de ARN (Pfizer-BioNTech y Moderna) se fundamentan mediante el dogma central de la biología molecular, en donde el ARNm es el intermediario entre la traducción del ADN codificante para la posterior producción de su respectiva proteína, además la administración de ARN no presenta riesgo en el individuo ya que no altera la secuencia de ADN original de las células debido a que, no es necesaria su entrada al núcleo celular (Machado et al., 2021). La vacuna de ARNm BNT162 fue desarrollada por BioTech/Fosun Pharma/Pfizer, inicialmente fueron evaluadas dos vacunas candidatas, BNT162b1 y BNT162b2, esta última codifica un dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 anclado a la membrana y se vio asociada a una menor incidencia y gravedad de reacciones sistémicas en comparación con BNT162b1, la cual codificó un dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 trimerizado. Para diciembre del 2020, en el Reino Unido fue utilizada por primera vez la vacuna de ARNm BNT162b2 debido a que se comprobó que posee una eficacia mayor al 90% en la prevención contra la COVID-19 (Zhao et al., 2020). Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas desarrollaron una vacuna denominada ARNm-1273, fue elaborada utilizando ARNm que codificaba la proteína S-2P estabilizada por prefusión (Y. Zhang et al., 2021). Ambas vacunas poseen mecanismos de acción similares, ya que, al contener ARNm modificado codifica la glicoproteína de la proteína S del SARS-CoV-2, y su material genético es protegido mediante nanopartículas lipídicas para su administración. Por lo tanto, El ARNm codifica de manera específica para el antígeno S2-P basándose en la glicoproteína de anclaje a la membrana del SARS-CoV-2, de tal forma que la reacción inmunológica del hospedador genere una respuesta de anticuerpos contra S2-P y el dominio de unión al receptor mediante las respuestas dadas por células B y T contra la proteína S (Patel et al., 2022).

4.6.2 Vacuna por vector viral no replicante

Este tipo de vacunas (**Johnson & Johnson, CanSino, Oxford AstraZeneca y Sputnik V**) utilizan vectores como virus modificados (adenovirus o poxvirus) con la finalidad de administrar el material genético que codifica un antígeno viral específico en la célula. Estas poseen una replicación incompetente o deficiente, siendo seguras para su aplicación debido a que no pueden producir partículas virales nuevas y causar una infección. Contrario a ello, la maquinaria celular del huésped la utiliza para producir antígenos de la vacuna y posterior a ello el vector viral es eliminado (Al-Jighefee et al., 2021). La vacuna Johnson & Johnson elaborada por Compañías farmacéuticas Janssen, se basa en la utilización de un vector de adenovirus humano tipo 26, a este le es eliminado un gen de replicación, por lo que no puede replicarse dentro del hospedero. Dicha vacuna, administra material genético que codifica el antígeno espiga en células humanas, produciendo anticuerpos contra la infección por SARS-CoV-2 (Patel et al., 2022). La vacuna Ad5-nCoV desarrollada por CanSino Biologics Inc., Instituto de Biotecnología de Pekín, utiliza un adenovirus tipo 5, que expresa la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 mediante la inducción de la respuesta inmune contra la proteína S, dada por la respuesta de células T CD4+ y CD8+. Mientras que, la vacuna AZD1222 elaborada por Oxford/AstraZeneca utiliza un vector de adenovirus derivado del chimpancé, lo cual minimiza una posible interacción con los anticuerpos contra otros adenovirus. Posee un mecanismo similar a Ad5-nCoV, en donde la secuencia añadida codifica la proteína S con una secuencia líder del activador del plasminógeno tisular, y la secuencia de la proteína S tiene codones optimizados, por lo que, su reconocimiento inmunológico puede estar relacionado con el ADN que contiene, debido a que puede activar el receptor tipo Toll 9 (TLR9, por sus siglas en inglés) reconociendo al agente infeccioso y estimulando la respuesta inmune (Chung et al., 2020). La vacuna Sputnik V COVID-19 o Gam-COVID-Vac desarrollada por el Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología Gamaleya en Rusia sigue el mismo mecanismo que las mencionadas con anterioridad, pero esta se compone de adenovirus tipo

5 y 26, en donde Ad26 es empleada en la primera dosis y Ad5 en la segunda, con la finalidad de que el sistema inmune desarrolle anticuerpos contra adenovirus (Cazzola et al., 2021).

4.6.3 Vacuna por virus inactivo

Las vacunas inactivadas (**CoronaVac, Covaxin y Sinopharm BBIBP**) se basan en la descomposición del material genético o viral, mediante el uso de radiación, agentes químicos como formaldehído o β -propiolactona. Estas vacunas aun poseen partes virales, pero en forma inactiva, haciéndolas seguras para su aplicación al no causar infecciones virales en los humanos. Este tipo de vacunas pueden no inducir respuestas inmunes por lo que, se requiere la acción de adyuvantes o múltiples dosis para su efectividad (Eroglu et al., 2022). BBIBP-CorV es una vacuna desarrollada por el Instituto de Productos Biológicos de Pekín, Sinopharm, se trata de una vacuna inactivada de CoV de la cepa 19-nCoV-CDC-Tan-HBO2, fue elaborada mediante el uso de β -propionolactona la cual, se unió a los genes del virus inhibiendo la replicación de este, sin perjudicar la proteína S, mientras que, CoronaVac elaborada por Sinovac Biotech, es tratada con formalina, y utiliza alumbre como adyuvante. En el caso de la vacuna BBV152 (Covaxin) generada por Bharat Biotech, fue utilizada una partícula viral de SARS-CoV-2 conteniendo ARN protegido por una cubierta proteica, su material genético ha sido modificado de tal manera que no pueda replicarse dentro de la célula, asimismo, es utilizado el hidróxido de aluminio como adyuvante (Kandimalla et al., 2021).

4.7 Acción del virus sobre el sentido del olfato

4.7.1 Teorías

A lo largo de la pandemia provocada por el virus del SARS-CoV-2 se han realizado diversas teorías con respecto a la pérdida o reducción del sentido del

olfato, con la finalidad de establecer posibles mecanismos que expliquen estas disfunciones sensoriales. Uno de estos mecanismos propuestos se basa en la obstrucción de la hendidura olfativa, la cual, puede ser significativa para causar ya sea una anosmia e hiposmia viral debido a la infección. Esta obstrucción provoca que el flujo del aire sea menos, evitando que las moléculas de olor tengan contacto con el epitelio olfativo, produciendo la pérdida del sentido. Estudios realizados han mostrado una alta intensidad en la expresión de receptores ACE2 en la región de la hendidura olfativa entre pacientes que cursaron COVID-19 en comparación con personas sanas. Se ha relacionado un aumento significativo de pacientes con anosmia de acuerdo con el número de receptores, presentando una mayor área de inflamación de la mucosa olfativa, lo que explica la afectación en el flujo de aire. El epitelio olfatorio (OE) con una gran expresión de receptores ACE2 promueve su unión con él al virus del SARS-CoV-2, lo que genera la liberación de citoquinas que promueven la inflamación. Este mecanismo permite explicar en parte la rápida recuperación de algunos pacientes, debido a que, la elevada expresión de ACE2 en células OE no neuronales hace que el virus se dirija a las células que se encuentran en el sistema nasal periférico en lugar de entrar de manera directa a las neuronas olfativas, regenerándose rápidamente tras la infección viral. Sin embargo, en casos en donde la recuperación es más extensa, se puede relacionar de manera directa con la afección directa de las neuronas receptores olfativas, bulbos olfatorios o daño en las células madre (Najafloo et al., 2021).

El daño del centro olfativo a nivel cerebral también ha sido propuesto como teoría relacionada con la anosmia. Se ha planteado que el SARS-CoV-2 afecta de manera directa el centro olfativo mediante el transporte axonal de las neuronas, pero esto aún no ha sido confirmado debido a que, las neuronas receptoras olfativas (OSN) no cuentan con receptores ACE2 y TMPRSS2, dificultando la entrada del virus a la célula. En estudios realizados en ratones, se concluyó que estos tuvieron una infección cerebral al ser inoculado el virus del SARS-CoV-2,

iniciando la etapa de replicación viral en el bulbo olfatorio, el cual, es una vía de trayectoria axonal de las neuronas receptoras olfativas. En células de soporte del epitelio olfatorio, así como en las células de las glándulas de Bowman, células basales horizontales, células mitrales, células de las microvillas y células sustentaculares, de acuerdo con estudios realizados, se ha confirmado la expresión de ACE2 y TMPRSS2, siendo las células de sostén las que presentan mayor expresión y, por tanto, la más propensa a una afección, esto, al encontrarse en la superficie de la cavidad nasal. Es importante mencionar que cualquier daño que ocurra en las células sustentaculares afectará el epitelio olfativo produciendo anosmia, debido a que, estas promueven la unión del receptor de olor y proporcionan sustancias para el apoyo de la acción de las neuronas receptoras olfativas (Mutawati et al., 2021). Por otra parte, los niveles de interleucina-6 (IL-6) pueden estar involucrados en la aparición de la anosmia, activando vías apoptóticas mediante el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o neuropilina inhibiendo de manera directa el sentido del olfato. Un estudio realizado confirmó que la disminución de los niveles de IL-6 y el tiempo en la recuperación de la anosmia, se encontraban relacionadas de manera significativa, además, en un estudio realizado en pacientes con COVID-19 se demostró un aumento en los niveles de IL-6 en el suero, bulbo olfatorio y el sistema nervioso central (Najafloo et al., 2021).

4.7.2 Tratamientos propuestos

En la actualidad no se tienen tratamientos específicos para curar la disfunción olfativa como la anosmia o hiposmia causadas por COVID-19, sin embargo, se tienen opciones terapéuticas disponibles como ejercicios olfativos, que consisten en la inhalación repetida de olores, como limón, rosa, eucalipto, entre otros, mejorando la disfunción. La terapia de rehabilitación olfatoria ha sido empleada, en donde su mecanismo se basa en la recuperación o bien el entrenamiento de las vías neuronales que fueron afectadas, esta consta de dos sesiones diarias en donde son empleados cuatro olores distintos, los cuales, deben presentar

diferentes grupos químicos. Cada uno de estos debe olerse por un aproximado de 15 segundos con intervalos de 10 segundos entre los mismos, esta terapia debe de llevarse a cabo por un periodo mínimo de seis meses. Es recomendado que se inicie una vez que el paciente se haya recuperado de COVID-19, siempre y cuando se mantenga la alteración sensorial (Romero Gameros et al., 2020). Asimismo, se ha propuesto el uso de corticoides nasales como tratamiento de la anosmia en caso de que el paciente presente inflamación, de lo contrario, el uso de estos no tendrá un efecto positivo. Estudios actuales plantean que el uso de insulina intranasal para el tratamiento contra la anosmia relacionada con la COVID-19 podría funcionar, ya que, mediante estudios clínicos se ha demostrado un aumento significativo en la recuperación de los pacientes, mediante el uso de películas formuladas de insulina intranasal. Para ello son utilizados glicosaminoglicanos que funcionan como guía de los axones y la diferenciación celular, estos se unen a la proteína de unión del factor del crecimiento similar a la insulina-2. De manera similar funcionan otros biopolímeros como lo es el quitosano, otro posible tratamiento propuesto debido a que promueve la regeneración de las células neuroepiteliales olfativas, en donde utilizando un modelo murino se comprobó que regula la regeneración de las neuronas olfativas, además de la homeostasis y reduce la apoptosis de las neuronas receptoras olfativas (Najafloo et al., 2021).

4.8 Acción del virus sobre el sentido del gusto

4.8.1 Teorías

La pérdida (ageusia) o disminución (hipogeusia) del sentido del gusto, ha sido considerada una de las patologías más comunes en pacientes con SARS-CoV-2, generando diversas teorías las cuales tienen como objetivo determinar el mecanismo adecuado por el cual esto sucede. Al tomar en cuenta la relación que hay entre el sentido del olfato y/o gusto a nivel periférico y central, a menudo la disfunción de ambos sentidos se da de forma concomitante. Una teoría establece

el ataque del virus a diversas zonas de la cavidad bucal, esto debido a que la expresión de receptores de ACE2 y se presenta en una variedad de tejidos de la boca, uno de ellos es la lengua, la cual tiene una mayor expresión de receptores en comparación con los tejidos bucales o gingivales. De acuerdo con esto se planteó la hipótesis en la cual el SARS-CoV-2 puede atacar de manera directa las papilas gustativas de la lengua, desencadenando en una respuesta inflamatoria, proponiendo que los receptores de tipo Toll (moléculas que reconocen patógenos dentro del cuerpo para posteriormente generar una respuesta inmunológica) y la apoptosis celular, podrían ser sucesos posteriores para resultar en la disfunción gustativa (Mutiawati et al., 2021) .

En estudios realizados en el sentido del gusto, han comprobado que ACE2 se encuentra presente en las células de tipo II (específicas para la detección de aminoácidos) en las papilas gustativas, afirmando que la infección oral causada por el virus del SARS-CoV-2 inicia con su replicación en estas células. Por lo tanto, se ha planteado que una vez efectuada la replicación viral ocurre una infección de manera local en el epitelio de glándulas salivales y linguales, laringe, mucosa oral e incluso a los pulmones. Asimismo, se ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en células que contienen fosfolipasa C beta 2 (PLC β 2, por sus siglas en inglés) indicando que el virus tiene una ruta de entrada directa hacia las células receptoras del sabor (TRC, por sus siglas en inglés) a través de los ACE2 presentes en las células de tipo II (Doyle et al., 2021). Es importante destacar que la fosfolipasa C funciona como mediador para la liberación Ca²⁺ y genera una respuesta de señalización gustativa. Con base a esto, se plantea que en la infección en las células de tipo II, en donde se encuentra presente la PLC β 2, ocurre una inhibición metabotrópica de la señalización de esta, causada por la unión del receptor de SARS-CoV-2 con ACE2, provocando la liberación de citoquinas que producen inflamación en la lengua e inhibiendo así la percepción del sabor (Doyle et al., 2021).

Por otra parte, se demostró que la glándula salival humana presenta niveles altos de ACE2, por lo cual, el virus puede causar una interrupción de la actividad de la misma, produciendo un desequilibrio en la formación de saliva y provocando disgeusia (distorsión del sabor) (Mutiawati et al., 2021). Un posible mecanismo se basa en la comparación del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en el cual, se confirmó que este coronavirus posee afinidad a los receptores de ácido siálico, proponiéndose que el SARS-CoV-2 tenga afinidad a estos. Debido a que, el ácido siálico está compuesto de mucina salival, lo cual, preserva las glucoproteínas que transmiten moléculas gustativas, esto dentro de los poros de la lengua. Por lo tanto, se propone que el SARS-CoV-2 puede ocupar sitios de unión del ácido siálico en las papilas, alterando la percepción del gusto (Zhou et al., 2020).

La disgeusia puede ser un evento subsecuente a la disfunción olfativa, se ha confirmado que el porcentaje de pacientes con disgeusia es mayor en comparación con el olfato. Por otra parte, también se ha establecido que la disgeusia puede ser causada por el virus del SARS-CoV-2 al actuar sobre los nervios craneales responsables del gusto (Nervio Craneal VII, IX y X). Su mecanismo se sustenta ya que, el virus al entrar por las narinas se replica y coloniza inicialmente en la estructura de la nasofaringe, posteriormente este se desplaza hacia la trompa de Eustaquio para llegar al oído medio en donde puede afectar la cuerda del tímpano lo que causará una disgeusia (Mutiawati et al., 2021).

4.8.2 Tratamientos propuestos

Al igual que las afectaciones dadas en el sentido del olfato por el SARS-CoV-2, no ha sido determinado un tratamiento específico para solucionar las disfunciones gustativas causadas por este virus. Un estudio realizado en pacientes con COVID-19, utilizó corticoides como la triamcinolona y la fluticasona, este último administrado de forma intranasal en aerosol, para

mejorar la anosmia de los pacientes; mientras que la triamcinolona se aplicó por vía tópica para tratar la disgeusia. Los resultados indicaron que al día cinco de la intervención, la percepción gustativa mejoró de manera significativa a comparación con el primer día (Khani et al., 2021).

4.9 Variantes de SARS-CoV-2

Los virus de manera general tienden a sufrir cambios fenotípicos denominados mutaciones. El virus del SARS-CoV-2, que originó la pandemia mundial en 2019, contiene un ácido glutámico en la posición 484, el cual se localiza en la región codificante de la proteína S. Para el año 2020, fueron detectadas variantes de este virus, lo cual fue dado por la alta tasa de mutaciones que este posee (10^{-6} - 10^{-4}) (Pérez-Abeledo & Sanz, 2021). Por lo tanto, sus variantes han sido clasificadas en tres grupos según el riesgo hacia la población. Primero, las variantes de interés (VOI, por sus siglas en inglés) se encuentran asociadas con un aumento en la cantidad de contagios o las mutaciones dadas en los receptores de unión, como por ejemplo Zeta (linaje P.2), B.1.526 y B.1.525. Segundo, las variantes de importancia o preocupación para la salud (VOC, por sus siglas en inglés) son aquellas que elevan los índices de pacientes hospitalizados al ser cepas con una mayor virulencia, que evaden respuestas inmunes y reducen la eficacia de los tratamientos. En esta clasificación pueden categorizarse variantes como Alpha (linaje B.1.1.7), Beta (linaje B.1.351), Gamma (linaje P.1), Delta (linajes B.1.617.2 y AY) y Ómicron (linajes B.1.1.529 y BA), las cuales comparten mutaciones que se encuentran en la secuencia que codifican para las proteínas: espiga (S), N501Y o E84K, las cuales, se cree que interfieren con las ventajas adaptativas del SARS-CoV-2. En el caso de las variantes Epsilon (linaje B.1.427 y B.1.429) presentan mutaciones L452R y D614G. La tercera clasificación corresponde a variantes de alta consecuencia, en donde se describen aquellas asociadas a la pérdida total de eficacia de vacunas u otro tipo de terapia como anticuerpos, también podrían ser catalogados aquellos que presentarían una resistencia a los antivirales, pero hasta el momento no se tienen variantes en

dicha clasificación (Cantón et al., 2021). Para la descripción de las diversas variantes con respecto a su cambio en el dominio de unión, se planteó un sistema en el cual, la primera letra corresponde al aminoácido presente antes de la variación de este, seguido de la posición, terminando con la letra correspondiente al aminoácido nuevo en tomar el lugar. Un ejemplo para su empleo es el caso de la variable delta, en donde presenta mutaciones L452R y T478K en el dominio de unión al receptor celular, es decir, el aminoácido leucina en posición 452 de 1273 aminoácidos tuvo un cambio hacia un aminoácido arginina. Del mismo modo, una treonina en posición 478 fue intercambiada por una lisina, causando cambios estructurales en dicha región, conllevando a una mayor infectividad (Tian et al., 2021).

4.9.1 Variantes delta y ómicron sobre los sentidos olfato y gusto

Es importante señalar que la proteína espiga (S) presente en la estructura del SARS-CoV-2 y sus variantes, compite con la angiotensina II por el receptor ACE2, de tal manera que al unirse el virus genera una reducción de la expresión de la enzima, provocando un desequilibrio entre receptores ACE y ACE2, lo que tiene un efecto en las patologías que pueden presentarse, entre ellas, por ejemplo el aumento de la vasoconstricción mediada por angiotensina II (Beyerstedt et al., 2021). Se considera que la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) tiene un papel importante ya que, genera un corte de la proteína en el sitio de unión de la S2 de la proteína espiga, para activar a la misma y fusionar las membranas del virus con las membranas de las células (Vásquez, 2021). En la variante Delta, se ha reportado que la mutación L452R tiene mayor eficacia de entrada a la célula huésped entre 6.7 y 22.5 veces, afectando de 5.8 a 14.7 veces más en organoides pulmonares de las vías respiratorias humanas, indicando que la mutación L452R podría aumentar la afinidad de unión de la proteína S con el receptor de ACE2. Asimismo, la variante Delta posee una sustitución P681R, cercana al sitio de anclaje a la furina, siendo clave para la entrada en la célula huésped, en donde se ha demostrado que esta

mutación puede afectar la dinámica de replicación viral, generando un aumento en la subunidad S2 de la proteína S, es decir, promueve la aceleración de la fusión viral y la infección entre células (Tian et al., 2021). Por lo tanto, este tipo de respuesta dada por ambas mutaciones en los dominios S1 y S2 puede promover la mayor afección en el sentido del olfato y/o gusto dadas las altas expresiones de ACE2 que se dan tanto en la cavidad nasal como en la cavidad bucal.

Contrario a esto, la variante Ómicron presentó una disminución en la afección de estos sentidos. De acuerdo con ensayos realizados, se ha demostrado que la variante Ómicron tiende a replicarse 70 veces más rápido, esto en bronquios humano, mientras que su replicación en tejido pulmonar humano resultó 10 veces más lento, al ser comparado con Delta. La variante Ómicron escinde su proteína S de manera menos efectiva en comparación con Delta, debido a que, las mutaciones dadas en la subunidad S2 (P681H, N679K y H655Y) no permiten una unión eficaz al receptor TMPRSS2 (Gupta, 2022). Estudios *in vitro* ha sido comprobado la preferencia de esta variante por la ruta de entrada endosomal dependiente de catepsina, siendo independiente de TMPRSS2 , por lo que, se ha demostrado que su mayor expresión se da en células que no expresan dicho receptor (Saito et al., 2022).

Conclusiones

- El sentido del gusto y del olfato son sentidos químicos y sus células utilizan mecanismos de transducción para generar señales que interpreta el cerebro. La disfunción de estos sentidos puede ser una reducción (hipogeusia/hiposmia), una distorsión (disgeusia/disosmia) o una pérdida total (ageusia/anosmia) que puede ser causado por diferentes agentes, entre ellos los virus.
- Virus como parainfluenza, rinovirus y Epstein-Barr afectan el sentido del olfato, el virus del dengue afecta el sentido del gusto, mientras el virus del SARS-CoV-2 afecta ambos sentidos. Estos virus pueden replicarse en el epitelio de la cavidad nasal o bucal.
- El SARS-CoV-2 es un virus de ARN que contiene en su estructura una proteína de membrana que lo protege y una proteína espiga (S), la cual contiene dos dominios: S1 que se une a un receptor y S2 responsable de la fusión con la membrana de la célula huésped. En los sentidos del olfato y gusto se tiene alta expresión del receptor ACE2, y se estima que el virus tiene alta afinidad por este receptor, ocasionando una disfunción sensorial.
- Hasta el momento no se tienen tratamientos específicos para esta disfunción sensorial causada por el SARS-CoV-2, terapia de ejercicio e inhalación, así como el uso de glicosaminoglicanos han sido utilizados en la anosmia, así como medicamentos tópicos en cavidad oral han mostrado algún tipo de mejoría.
- Se han postulado diferentes teorías sobre la acción del virus SARS-CoV-2 sobre los sentidos. En el olfato se ha relacionado con inflamación del

epitelio olfatorio, afección de las neuronas receptoras olfativas, bulbo olfatorio o daño en las células madre, ocasionando hiposmia o anosmia. En el gusto se ha relacionado con daño en papilas gustativas generando una inhibición en la sinapsis de las señales y provocando hipogeusia o disgeusia.

- El virus del SARS-CoV-2 ha presentado hasta el momento 12 variantes, siendo Ómicron la más infecciosa, Delta la de mayor mortandad y la que más afecta los sentidos del olfato y gusto, debido a que la mutación P681R en el dominio S2, incrementa su afinidad por el receptor ACE2, facilitando su entrada a las células de los sentidos y provocando la disfunción sensorial.

En general, los sentidos del gusto y olfato son sentidos químicos que pueden presentar disfunciones como reducción (hipogeusia/hiposmia), distorsión (disgeusia/disosmia) o una pérdida total (ageusia/anosmia) ocasionada, entre otros, por agentes virales como el SARS-CoV-2. Se postula que este virus posee alta afinidad por los receptores ACE2 presentes en la cavidad bucal y nasal, ocasionando inflamación y daño a las células o inhibiendo la sinapsis, lo que afecta la percepción sensorial. El virus ha presentado hasta el momento 12 variantes, siendo Delta la causante de una mayor disfunción en los sentidos, no habiendo hasta el momento tratamientos específicos para la recuperación sensorial.

LITERATURA CITADA

- 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>
- Álcaez, 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 β 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 - GeoInt - DataLab*. COVID-19 Información general. https://datos.covid-19.conacyt.mx/?fbclid=IwAR0bzDwqWixQ0CDPBvf7V42R6BDDL720BIMN TYT7IPmH_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., Tsirigoti, 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
- 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. *Biomedicines*, 9(11), 1740. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111740>

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

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
- OMS. (2020). *Información básica sobre la COVID-19*. Información básica sobre la COVID-19. <https://www.who.int/es/emergencies/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 α -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>