

TEORÍAS QUE HIPOTETIZAN LA PRESENCIA DE DISFUNCIONES OLFATORIAS EN PACIENTES COVID-19

THEORIES THAT HYPOTHESIZE THE PRESENCE OF OLFATORY DYSFUNCTIONS IN COVID-19 PATIENTS

Maykel Soto Rodríguez ^{1*}

¹ Doctor en Estomatología. Especialista en Estomatología General Integral. Especialista de Prótesis. Máster en Salud Bucal. Máster en Urgencias Estomatológicas. Universidad Nacional de Tumbes, Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7349-7754>. Correo: maykel.soto@gmail.com

Víctor Manuel Reyes ²

² Doctor en Ciencias (PhD). Universidad Nacional de Tumbes. Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8336-0444>

Raúl Alfredo Sánchez Ancajima ³

³ Doctor en Ciencias (PhD). Universidad Nacional de Tumbes. Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3341-7382>

* Autor para correspondencia: maykel.soto@gmail.com

Resumen

La ausencia, disminución o distorsión en la percepción olfatoria no solamente ha sido uno de los principales síntomas en los pacientes afectados por la enfermedad COVID-19 dentro del contexto pandémico actual, sino también ha constituido unas de las secuelas en pacientes postcovid. Las disfunciones olfatoria afecta de manera significativa la calidad de vida de las personas, ya que se les dificulta percibir los olores, identificar condiciones ambientales peligrosas y realizar otras funciones que dependen del sentido olfativo. Si bien es cierto que la etiopatogenia de muchas alteraciones olfatorias se relacionan mayormente con infecciones respiratorias como resfriado, congestión nasal, rinorrea y recientemente con la COVID-19, hasta la fecha no se había esclarecido los mecanismos fisiopatológicos aplicable a estas alteraciones. El objetivo de este artículo fue esclarecer los posibles mecanismos por los cuales los pacientes COVID-19 presentan alteraciones del olfato, y así ofrecer un referente teórico con respecto a la influencia de la infección del virus SARS-CoV-2 en los tejidos olfatorios. Durante el desarrollo del tema se abordó las generalidades del COVID-19, las evidencias científicas y los principales mecanismos fisiopatológicos que demuestran que las disfunciones olfatorias se producen principalmente por el mecanismo neurosensorial como respuesta inflamatoria del

sistema inmunitario antes la infección del virus SARS-CoV-2 y no por lesiones directas al epitelio olfatorio. Se concluye que la presencia de disfunciones olfatorias presentes en pacientes COVID-19 podría ser un marcador clínico para el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz desde etapas temprana de la enfermedad, y legítima la necesidad de la preparación profesional para ser capaz de una evaluación precisa del sistema olfatorio para la prevención y control de la COVID-19.

Palabras clave: Alteraciones olfatorias; anosmia; COVID-19; disfunción quimiosensorial

Abstract

The absence, decrease or distortion in olfactory perception has not only been one of the main symptoms in patients affected by the COVID-19 disease within the current pandemic context, but has also constituted one of the sequelae in post-covid patients. Olfactory dysfunctions significantly affect people's quality of life, since it is difficult for them to perceive odors, identify dangerous environmental conditions and perform other functions that depend on the olfactory sense. Although it is true that the etiopathogenesis of many olfactory alterations is mainly related to respiratory infections, such as colds, nasal congestion, rhinorrhea and recently with COVID-19, to date the pathophysiological mechanisms applicable to these alterations have not been clarified. The objective of this article was to clarify the possible mechanisms by which COVID-19 patients present alterations in smell, and thus offer a theoretical reference regarding the influence of SARS-CoV-2 virus infection on olfactory tissues. During the development of the topic, the generalities of COVID-19 were addressed, the scientific evidence and the main pathophysiological mechanisms that demonstrate that olfactory dysfunctions are mainly produced by the neurosensory mechanism as an inflammatory response of the immune system before infection with the SARS-CoV virus. 2 and not due to direct injuries to the olfactory epithelium. It is concluded that the presence of olfactory dysfunctions present in COVID-19 patients could be a clinical marker for timely diagnosis and effective treatment from the early stages of the disease, and legitimizes the need for professional preparation to be able to accurately evaluate the system olfactory for the prevention and control of COVID-19.

Keywords: Olfactory alterations; anosmia; COVID-19; chemosensory dysfunction

Fecha de recibido: 03/07/2023

Fecha de aceptado: 20/09/2023

Fecha de publicado: 06/10/2023

Introducción

El Sistema olfatorio representa al sentido del olfato, y este es considerado el más primitivo de los sentidos, tiene la capacidad de relacionar, prevenir, alertar, recordar y generar distintos tipos de sensaciones. Un olor se define como una impresión especial percibida a través del sentido del olfato, que deriva de la acción de algunas sustancias químicas sobre el sistema olfatorio. Este sistema olfatorio tiene subdivisiones periféricas

(neuroepitelio olfatorio y los fascículos nerviosos), y centrales (bulbo olfatorio y sus conexiones centrales). El neuroepitelio olfatorio se sitúa en el techo de cada cavidad nasal, específicamente en la lámina cribiforme, y ocupa un área de aproximada de 1,5 a 2,5 cm. Representa el órgano receptor olfatorio principal y se relaciona con el primer par craneal. El neuroepitelio olfatorio consta de dos capas: la mucosa olfatoria y la lámina propia (Lavinsky J et al, 2020).

En base al criterio anatómico e inmunohistoquímico, al menos seis clases de células principales pueden ser identificadas: neuronas sensoriales ciliadas bipolares, células de soporte, células con microvellosidades, células basales globosas, células basales horizontales y células de los ductos de las glándulas submucosas o de Bowman. Las neuronas ciliadas bipolares actúan como receptoras y transductoras simultáneamente, mientras que las glándulas de Bowman son capaces de producir el líquido mucoso que disuelve las sustancias odoríferas. Sobre la superficie ciliada existen proteínas de unión específica, que son capaces de captar olores que se han introducido en la película mucosa del epitelio olfatorio. Las moléculas odoríferas desencadenan la formación de segundos mensajeros, los que se observan en la cascada de transducción que se activa a nivel distal de los receptores acoplados a las proteínas G. Las células olfatorias, entre 10 y 15 millones en cada fosa nasal del adulto, se reproducen continuamente por mitosis, y se pierden por descamación; este ciclo dura aproximadamente tres meses (Krajewska J et al, 2020).

Las células gliales olfatorias forman la vaina de las neuronas olfatorias primarias. Los axones de las neuronas olfatorias se agrupan en cerca de 20 fascículos, que luego formarán los nervios olfatorios que entrarán a la cavidad craneal a través de la lámina cribiforme del etmoides, continuando por el bulbo olfatorio, hacia los llamados glomérulos. Las células principales del bulbo olfatorio terminan en áreas olfatorias primarias, para la apreciación subjetiva de los olores, y luego establecer conexión con otras zonas encefálicas para respuestas emocionales y viscerales frente a estímulos. El área olfatoria, llamada corteza piriforme, presente en el lóbulo temporal, cuenta con un centro especializado para el sentido del olfato, y constituye el área de recepción cortical final de la vía olfatoria (Krajewska J et al, 2020).

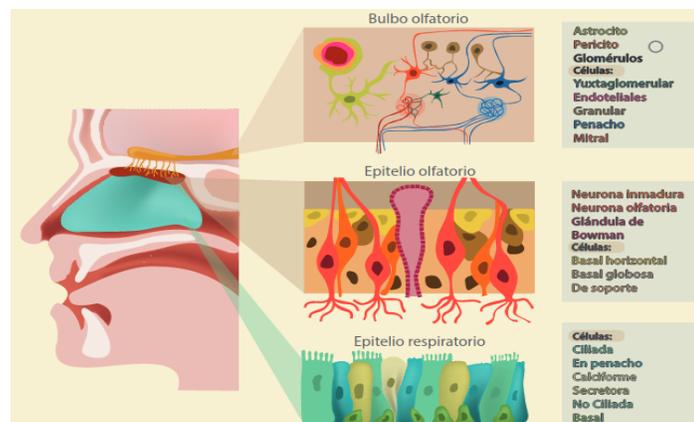


Figura 1. Distribución de estructuras presentes en el sistema olfatorio.

La percepción de los aromas resulta de una combinación de la activación del olfato por componentes odoríferos liberados en la nasofaringe, como el gusto y sensaciones somatosensoriales que incluyen la textura, el calor y el frío, estas últimas mediadas por activación del nervio trigémino. Muchos pacientes con disfunción

olfatoria refieren disminución en la percepción de sabores. Esto se debe a que la mayoría de los sabores son en realidad olores que ascienden por vía retronasal hacia el epitelio olfatorio. Estos pacientes mantienen intacta la capacidad de percibir el gusto salado, dulce, amargo, ácido y umami, funciones que corresponden a las papilas gustatorias, y son mediadas por el nervio facial y glossofaríngeo. (Krajewska J, et al; 2020).

La patología de las alteraciones olfatoria son trastornos bastante frecuente en la población, puede ser de tipo cuantitativa (anosmia/hiposmia) o cualitativa (parosmia/cacosmia). Se estima que la anosmia e hiposmia, inhabilidad o habilidad disminuida del olfato, respectivamente, afecta entre 3% y 20% de la población mundial, principalmente a adultos mayores; llegando hasta 50% en los mayores de 65 años, y más de 80% en los mayores de 80 años, esto puede alterar de forma relevante la calidad de vida de estos pacientes al disminuir la habilidad de reconocer olores de advertencia en alimentos o medioambiente, y también al afectar el área de interacciones sociales, higiene, alimentación, y sensación de bienestar (Boesveldt S et al, 2018).

Las patologías de tipo cuantitativa como la anosmia/hiposmia puede ser manifestación de distintas patologías de base, las más frecuentes son enfermedades rinosinuales, trastornos posinfecciosos (infección respiratoria alta), y trastornos postraumáticos, otras etiologías menos frecuentes son de causas congénitas, idiopáticas, tóxicas, y enfermedades neurodegenerativas. Otra forma de clasificarlas son etiologías conductivas y/o traumáticas, y etiologías sensorineurales, aunque algunas etiologías son mixtas, y en varios casos, no se ha logrado determinar la fisiopatología. El consenso general es que el autorreporte del deterioro en el olfato es específico, pero poco sensible, es decir, las personas no reconocen necesariamente el problema, la prevalencia autorreportada varía entre 1,4% y 15%. Existen test olfatorios validados que permiten un acercamiento un poco más objetivo al grado de la patología, tales como, el *Sniffin' Sticks*, el *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*, y el test olfatorio del *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)*. (Gane S et al, 2020).

Una vez que se ha comprendido las generalidades del sistema olfatorio, así como una breve descripción de las diferentes patologías, se aborda en esta revisión los aspectos más relevantes sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones olfatorias relacionadas con la COVID-19. Su evidencia sugiere que del conocimiento que se tenga de estas teorías, será un elemento determinante en el diagnóstico y abordaje terapéutico para el manejo de disfunciones olfativas.

Materiales y métodos

La presente investigación corresponde a una revisión bibliográfica de tipo sistemática basada en la extracción y recopilación de la información necesaria y relevante a partir de consultas bibliográficas en búsqueda de la literatura médica, con la recolección de artículos originales descriptivos, analíticos, estudios cualitativos de tipo revisiones sistemáticas y guías clínicas, publicados en el periodo de marzo a agosto de 2023, utilizando el criterio “alteraciones olfatorias y COVID-19, “anosmia y COVID-19” y “ disfunciones olfatorias y COVID-19”, en los siguientes motores de búsqueda correspondientes a las bases de datos de artículos: PubMed, ScieLo, Intramed, Cochrane Library, Lilac, Medline, Science Direct y PsycInfo, Scopus y Medscape.

Se recolectaron 324 artículos, ninguno de ellos de autoría ecuatoriana, con fecha de búsqueda enero-2020 a agosto-2023, en el idioma inglés-español. Dentro del proceso de selección se realizó una lectura de todos los

abstracts, de los cuales se seleccionaron 296 trabajos, los otros 28 fueron excluidos por no ser relevantes para el estudio. De los 296 artículos se pudieron acceder a 212, el resto no fueron considerados dado que no se logró acceder al artículo completo.

Como criterios de inclusión se incluyeron artículos actualizados completos a los que se podían acceder, se excluyeron las publicaciones que abordaban otras afectaciones no relevantes para este estudio y que se encontrasen en otro idioma diferente al inglés o español. La búsqueda y recolección de los estudios fueron realizadas por los autores de la revisión. Los estudios seleccionados y duplicados se eliminaron, así como otros tipos de estudios que no contribuyeran a cumplir con el objetivo de la revisión. Para evaluar la calidad de la evidencia solo se tuvieron en cuenta los artículos originales e inéditos. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente, se reflejan los resultados en el texto. Se seleccionaron finalmente los artículos que daban una información no reiterada y más completa, y que son los que se refieren en la revisión.

Se aplicó el método empírico y como técnica se utilizó el análisis y recopilación documental, el método de nivel teórico empleado fue el método lógico. El análisis documental, la sistematización y contrastación de la información científica realizada, permitió sistematizar las evidencias científicas disponibles, relacionadas con las alteraciones olfatorias producidas por SARS-CoV-2, y poder esclarecer sus mecanismos fisiopatológicos.

Resultados y discusión

Aspectos generales de la COVID-19

La COVID 19 es una enfermedad altamente infecto-contagiosa. Se caracteriza por un síndrome respiratorio agudo por neumonía alveolo-intersticial. Puede afectar a múltiples sistemas como el digestivo, olfatorio, nervioso, inmunológico, renal y el hematopoyético. Se transmite de persona a persona, por el contacto con pacientes infectados sintomáticos o asintomáticos, a través de secreciones nasales y bronquiales, por aerosoles (gotas de Flüge), contacto directo o con superficies infectadas. El tiempo medio de incubación oscila entre 5 y 7 días, aunque puede ser tan prolongado como 24 días (Wu F et al, 2020).

El espectro de la enfermedad varía desde pacientes asintomáticos o con síntomas respiratorios leves a una neumonía viral grave, insuficiencia respiratoria, fracaso multiorgánico y muerte. La mayoría de los casos presenta fiebre, tos seca, mialgias, leucopenia, y linfopenia. Otras manifestaciones son: fatiga, astenia, tos con expectoración, disnea, odinofagia, cefalea, diarrea, vómitos, rinorrea, confusión mental, anosmia, ageusia, aumento de la ferritina y del dímero-D, incremento en los factores de la inflamación como las citocinas y quimosinas (IL-2,IL-6,IL-7,IL-10), (Guo YR et al, 2020).

Existen múltiples reportes en la literatura de pacientes con alteraciones olfatorias durante una infección con SARS-CoV-2. Los profesionales desde la primera línea de pandemia han descrito un aumento en las consultas por alteraciones olfativas por COVID-19, por lo que sería pertinente establecer los posibles mecanismos que podrían resultar en esta alteración del olfato (Ollarves-Carrero M et al, 2020).

Evidencias científicas de la relación del virus SARS-CoV-2 y sistema olfatorio.

El coronavirus infecta las células ciliadas del epitelio nasal, lo cual resulta en una pérdida de su estructura y función. El SARS-CoV-2 emplea la proteína S₁ para adherirse a la membrana celular mediante el receptor de

la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2). Se ha demostrado que estos receptores se expresan en el epitelio de la mucosa nasal y la nasofaringe. También, este receptor se distribuye dentro del sistema nervioso; por otra parte se ha demostrado mediante técnicas inmunohistoquímicas abundantes receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 ACE2 en células del epitelio del corredor olfatorio.(Chen T et al,2020).

Existe evidencia que la cavidad nasal es un área susceptible a la infección por SARS- CoV-2, donde se reporta que el número de copias virales es mayor en la cavidad nasal. Asimismo, hay estudios que reportan que se ha detectado Ácido Ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 mediante la Prueba Molecular Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR) en muestras citológicas de la mucosa olfatoria de pacientes con anosmia y COVID-19; incluso reportan que en un paciente la carga viral era de 2.25×10^6 copias/ μL (De Melo GD et al, 2021).

Previamente, en un estudio experimental con ratones, demostraron que el SARS-CoV-2 viajaba desde la nariz hasta el bulbo olfatorio y que, desde la inoculación intranasal hasta la detección del virus en el bulbo olfatorio, transcurrieron 60 horas. En la disfunción olfatoria de origen neurosensorial existe degeneración del epitelio del nervio olfatorio, por lo general, secundario a infecciones virales e inclusive se atribuye que puede haber predisposición debido a otros estímulos dañinos durante la vida de los pacientes. Los procesos inflamatorios mediados por interleucinas y la infiltración de neutrófilos y linfocitos en la mucosa nasal debido a las infecciones respiratorias, siguen siendo la causa más común de hiposmia o anosmia neurosensorial, actualmente con mayor frecuencia por COVID-19 debido a la neurotropicidad del virus por epitelio olfatorio (Schwartz JS et al, 2019).

La Dra. Cheng-Ying Hoy su equipo recogieron muestras de tejido del bulbo olfativo, una región ubicada en la parte inferior del encéfalo que integra y codifica información sobre los olores y la envía a estructuras cerebrales superiores, pertenecientes a 23 pacientes fallecidos por complicaciones de la COVID-19 y a un grupo de referencia de 14 pacientes que fallecieron por causas ajenas a la infección por SARS-CoV-2 y quienes no presentaban el virus al momento de la muerte.

Mediante técnicas de microscopía óptica y electrónica, y con el fin de detectar las partículas del virus, se analizaron la estructura y características de las células, los vasos sanguíneos, las neuronas y la cantidad de axones (prolongaciones de las neuronas por las que estas transmiten impulsos eléctricos) presentes en los tejidos. Para obtener la información clínica sobre el sentido del olfato y del gusto de los pacientes, se revisaron las historias clínicas pertenecientes a tres de ellos; en cuanto al resto, se entrevistó a los familiares.

Se estableció que tres de los 23 pacientes afectados de COVID-19 habían perdido el sentido del olfato; cuatro tenían este sentido disminuido, y dos habían perdido el sentido olfativo y gustativo en su totalidad; asimismo, se estableció que ninguno de los 14 pacientes en el grupo de referencia había presentado pérdida del olfato o del gusto.

Con el estudio histopatológico los investigadores pretendían ahondar en tres aspectos: el grado de degeneración neuronal del sistema olfativo, la pérdida de axones olfativos y la gravedad de la microvasculopatía (enfermedad de la microvasculatura o vasos sanguíneos de pequeño diámetro).

“Los hallazgos no nos sorprendieron, ya que tanto la lesión microvascular como axonal del bulbo olfativo era mucho más grave en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, sobre todo aquellos con pérdida o

disminución del sentido del olfato, que en los pacientes del grupo de referencia, quienes no habían contraído la COVID”, afirma la Dra. Ho, quien también añade que, “al estudiar meticulosamente la repercusión de la edad en los hallazgos, el resultado no se vio alterado, lo cual denota que estos efectos no se relacionan con la edad, sino con la infección vírica”.

Dicho lo anterior, la Dra. Ho indica que los investigadores sí se sorprendieron al observar que, pese al deterioro microvascular y neural, no había presencia de partículas de SARS-CoV-2 en el bulbo olfativo de la mayoría de los pacientes contagiados.

“Los estudios histopatológicos en que se basaron las investigaciones previas, los cuales, a diferencia del análisis detallado y microestructural que realizamos, eran sistemáticos y denotaban que las alteraciones olfativas en pacientes contagiados por la COVID-19 estaban fundadas en la infección vírica del bulbo y las neuronas olfativas, pero nuestros hallazgos apuntan a que la infección del neuroepitelio olfativo por el SARS-CoV-2 produce inflamación y es este proceso el que lesiona las neuronas y los axones, menoscabando así la transmisión de señales al cerebro y dando origen a la disfunción del bulbo olfativo”.

Los investigadores tienen previsto estudiar las muestras de tejido de pacientes fallecidos por complicaciones de las variantes del SARS-CoV-2 delta y ómicron.

“Nos gustaría comparar el deterioro axonal y la disfunción del bulbo olfativo en los tejidos de pacientes infectados por estas variantes con los hallazgos de los pacientes afectados por la cepa identificada en un principio, de manera que podamos predecir el efecto de dichas variantes en el sentido del olfato”, concluye la Dra. Ho.

Posibles teorías que explican la fisiopatología de las disfunciones olfatorias en pacientes COVID-19.

Los mecanismos fisiopatológicos de las disfunciones olfatorias asociadas a la COVID-19 hasta la fecha no es del todo conocida. Se sabe que el virus SARS-CoV-2 produce un daño directo a los tejidos olfatorios, sin embargo, las características neurotrópicas, neuroinvasivas y neurovirulentas del SARS-CoV-2 no se comprenden completamente. Aunque la anosmia o hiposmia, de aparición repentina, son indicadores específicos de infección temprana, no se ha dilucidado por completo la forma precisa en que se deteriora el sistema olfatorio. Las estimaciones de prevalencia agrupadas revelan disfunción olfativa en aproximadamente la mitad de las tres cuartas partes de las personas diagnosticadas con COVID-19, y las estimaciones tienden a aumentar cuando se utilizan herramientas de diagnóstico cuantitativo semiobjetivo, que gradúan los niveles de deterioro para detectar la pérdida subclínica del olfato. (Andersen KG et al, 2020).

A lo largo de la historia, se han notificado alteraciones olfatorias secundarias a infecciones por otros coronavirus humanos (HCoV), como SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. El potencial neurotrópico de los HCoV se ha logrado demostrar a través de estudios in vitro e in vivo. Hoy por hoy, los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 penetra en el sistema nervioso no son bien esclarecidos. Sin embargo, al contemplar la fisiopatología conocida del SARS-CoV-2 y la similitud que exhibe dicho virus con los otros HCoV, se han podido establecer hipótesis que ofrecen las explicaciones más probables. (Brann DH et al, 2020).

Fisiológicamente las moléculas odorantes se unen a la neurona receptora olfatoria (NRO), esta transmite la información a través de la placa cribiforme (hueso) a la célula mitral en el bulbo olfatorio del cerebro. El

epitelio olfatorio también contiene células de soporte (células sustentaculares SuC) y células madre que pueden regenerar SuC y NRO, pero, *¿Qué ocurre ante una infección viral como la COVID-19 que es capaz de producir alteraciones olfatorias?* Existen varias hipótesis que han tratado de explicar la fisiopatología de la disfunción olfatoria en pacientes COVID-19 que a continuación se exponen.

Se tienen varias teorías y propuestas del porqué el COVID-19 afecta el sistema olfatorio: inflamación del epitelio de la mucosa nasal, apoptosis de las células olfatorias, cambios en la estructura y en la transmisión de los aromas en los cilios olfatorios, daño en el bulbo olfatorio, neuronas olfatorias y en las células totipotenciales del epitelio olfatorio.

Mecanismo por el receptor de la Enzima convertidora de angiotensia 2 (ECA 2)

Se ha visto que la enzima convertidora de angiotensina 2 funciona como receptor para el COVID-19. Este receptor se encuentra en varios órganos como el pulmón, corazón, mucosa oral, riñones, músculo esquelético, células de la mucosa respiratoria y el sistema nervioso central. La infección por SARS-CoV-2 puede alterar la función olfativa en múltiples niveles anatómicos y a través de varios mecanismos fisiopatológicos que no son mutuamente excluyentes (Brann DH et al, 2020).

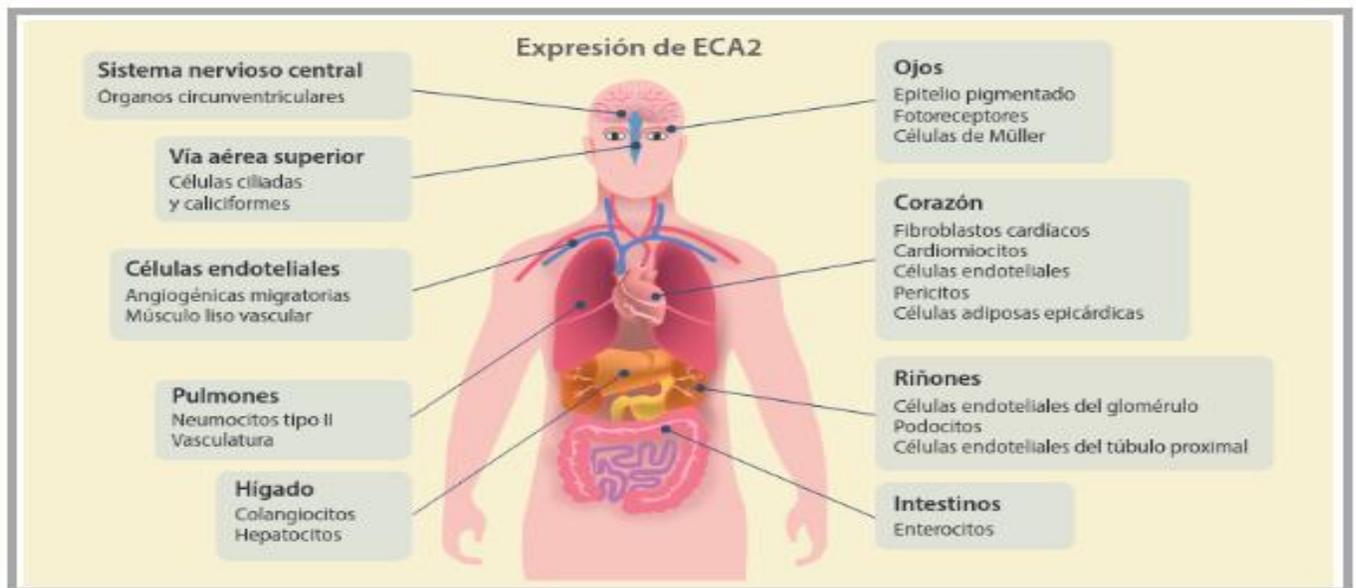


Figura 2. Distribución de tejidos y órganos con expresión de ECA2.

Los trastornos olfativos son frecuentes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, pudiendo aparecer de forma súbita. Ya es conocido que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 como puerta de entrada celular y que la proteína S de la superficie de los coronavirus permite la unión al receptor celular; así como, también, que el virus requiere a la serina proteasa TMPRSS2 para la preparación de la proteína S y subsiguiente fusión de las membranas virales y celulares. El neuroepitelio olfatorio expresa ACE2 y TMPRSS2; sin embargo, ni las neuronas sensoriales olfatorias ni las neuronas del bulbo olfatorio expresan

genes ACE2 y TMPRSS2, que sí se expresan en las células de sostén o de soporte, las células madre y perivasculares. (Brann DH et al, 2020).

Como se mencionó previamente, el SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 como su receptor de entrada, y a la proteasa TMPRSS2 para el cebado de la proteína S. Los estudios cruzados de tejido humano de células positivas para ACE2 y TMPRSS2 encontraron la co-expresión de estas proteínas en las células epiteliales nasales y ciliadas, así como en células gliales, y neuronas. Por ello, se presume que la coexpresión de ACE2/TMPRSS2 en dichas células podría ser un medio de infiltración y/o proliferación del virus en el SNC. (Brann DH et al, 2020).

Teoría de la obstrucción de la corredera olfatoria

Tras causas infecciosa, viral, mecánica o de origen genético a nivel de las fosas nasales se va a producir como respuesta una alteración de células sanguíneas, que son capaces de producir unas sustancias que resultan tóxicas para la mucosa respiratoria, especialmente la mucosa nasal, y darían origen a los pólipos nasales, estos pólipos avanza hacia una obstrucción nasal parcial o completa, acompañada de mucosidades más o menos espesas y más o menos coloreadas, este aumento del moco produce una obstrucción inflamatoria de las hendiduras olfatorias. La sensación de obstrucción nasal es producida, básicamente, por la ocupación de espacio en la fosa nasal por parte de los pólipos, de forma que el paciente tiene sensación de mucosidad constante, que, además, no se alivia por mucho que se suene la nariz. Esta congestión primaria de la mucosa nasal, causada por aumento de las secreciones nasales, va a provocar obstrucción, rinorrea, prurito, congestión nasal y un edema transitorio de las hendiduras olfatorias, lo que impide el paso de aire y evita que los aromas lleguen al epitelio olfatorio, provocando alteraciones olfatorias, que pueden persistir mientras no se supriman las causas que la originaron.

Para argumentar esta hipótesis se plantea que existe una pérdida conductiva localizada secundaria a obstrucción de la hendidura olfatoria. Esto, porque se llevó a cabo una investigación donde estudiaron a 20 pacientes con SARS-CoV-2 y pérdida olfatoria a quienes se les tomó una resonancia magnética y observaron que todos tenían obstrucción completa del corredor olfatorio. Reportaron que hubo una correlación fuerte entre la disfunción olfatoria y la obstrucción de la zona de este neuroepitelio. De igual manera, en el contexto de COVID-19 se puede explicar por alteración del epitelio olfatorio postinfeccioso, llamada "anosmia post-vira". En estos casos, una infección viral del epitelio olfatorio daña las neuronas sensoriales olfativas. En estos pacientes, la anosmia persiste por semanas o meses después de la desaparición de la rinitis y los síntomas asociados de infección respiratoria superior hasta que se regeneran las partes dañadas de este epitelio. De hecho, mediante análisis histológico del epitelio nasal de pacientes con anosmia postviral por rinovirus, se observó un número reducido de neuronas sensoriales olfatorias reemplazadas por epitelio escamoso metaplásico (Rusu LC et al, 2021).

Teoría de diseminación por la barrera hematoencefálica

La entrada del virus SARS-CoV-2 al sistema nervioso central(SNC) se podría producir por inoculación directa al cerebro por alteraciones de la barrera hematoencefálica; también se plantea la posibilidad de diseminación hematológica del SARS-CoV-2 a las células endoteliales de la barrera con un daño directo a los astrocitos y pericitos, esto pudiendo causar alteraciones olfatorias centrales y periféricas. (Rusu LC et al, 2021).

Teoría de la vía hematológica

La vía hematológica hace alusión al paso del SARS-CoV-2 desde la circulación sistémica hasta la circulación cerebral, donde el enlentecimiento del flujo permite que el virus infecte las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y obtenga acceso al SNC. La vía hematológica como acceso al SNC podría estar facilitada por la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides, y posterior diseminación al SNC. Por otro lado, los virus pueden infectar las neuronas periféricas y migrar a través de ellas hasta el SNC. El SARS-CoV-2 puede penetrar en el SNC a través de la placa cribiforme del hueso etmoides y afectar el cerebro por esta vía, desde etapas precoces de la infección. Parece que el virus aprovecha el lento movimiento de la circulación de la sangre en el SNC cerebral, para interactuar con la proteína espiga del virus COVID-19 (ACE2), expresada en el endotelio capilar. (Baig AM et al, 2020).

Teoría inmuno-inflamatoria

La unión del virus con los receptores en el epitelio olfatorio provoca una liberación de citocinas y una mayor inflamación del epitelio. La respuesta del sistema inmune ante la infección por SARS-CoV-2, ocasiona una respuesta inflamatoria en las células con expresión de ACE-2, produciendo la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) IL-2, IL-6, IL-7 e IL-10, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La liberación de estos factores altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) e incrementa la activación de rutas neuroinflamatorias. Los niveles de interleucina 6 (IL-6) se ha visto que desempeñan un rol importante en la anosmia, activando las vías apoptóticas a través del factor de necrosis tumoral alfa y así inhibiendo directamente la capacidad olfatoria. También se ha encontrado una asociación importante entre los niveles bajos de IL-6 y el tiempo de recuperación de la anosmia secundaria a COVID-19. (Baig AM et al, 2020).

Del mismo modo, la evidencia sugiere que los HCoV pueden infectar a los leucocitos (linfocitos, granulocitos, monocitos y derivados de monocitos) e inducir su migración, es decir, los leucocitos una vez activados por la infección, se diseminan hacia otros tejidos y cruzan la barrera hematoencefálica para acceder al SNC; proceso que se denomina “Mecanismo de caballo de Troya”. En el SNC, los leucocitos producen citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral que pueden dañar oligodendrocitos, neuronas, y quimiocinas como CCL5, CXCL10 y CXCL11 que inducen la quimioatracción de células T activadas y otros leucocitos. (Baig AM et al, 2020).

Después de la infección, los astrocitos también pueden producir quimiocinas, incluidas CCL2, CCL5 y CXCL12, que participan en el reclutamiento de más leucocitos infectados. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 podría iniciar un círculo vicioso neuroinflamatorio aberrante. La tormenta de citoquinas a nivel del SNC puede provocar la degradación y ruptura de la barrera hematoencefálica. Las citoquinas proinflamatorias disminuyen la expresión de receptores olfativos, lo que explica en parte los cambios en la percepción de los olores. La anosmia por COVID-19 que perdura varios meses puede deberse a un daño de las células encargadas de la regeneración del epitelio olfatorio: las células basales horizontales (Baig AM et al, 2020).

La pérdida del olfato obedece a la respuesta inflamatoria en la cavidad nasal, que impide temporalmente que los olores estimulen a las neuronas receptoras olfativas. El daño a las neuronas olfativas requerirá un periodo

más largo de regeneración de axones para hacer sinapsis exitosas con el bulbo olfatorio. (Baig AM et al, 2020).

Teoría por cambios en la estructura de los cilios olfatorios y transmisión de los olores

Las infecciones virales pueden alterar la estructura de los cilios olfatorios impidiendo la captación de las moléculas odoríferas. Se ha visto que la proteína Nsp13, la cual está presente en el coronavirus, altera la estructura proteica de los cilios, originando así su destrucción (Li W et al, 2020).

Teoría por daño en el bulbo olfatorio

Algunos estudios han investigado el daño por COVID-19 a nivel de bulbo olfatorio. En un estudio detectaron un sangrado o realce anormal por resonancia magnética, identificando cinco casos de daño al bulbo olfatorio secundario a la infección por COVID-19. Se cree que el mecanismo involucra al virus que entra al SNC a través de las neuronas olfatorias en el epitelio olfatorio. El virus penetra la lámina cribosa y llega hasta el bulbo olfatorio, el cual contiene las neuronas olfatorias secundarias (Aragão MFVV et al, 2020).

Teoría que causa daño al epitelio olfatorio

Se han visto cambios histológicos en el epitelio olfatorio posterior a la infección viral, en los cuales se aprecia desorganización, cicatrización, atrofia y una importante reducción en la densidad de los receptores del epitelio olfatorio. Esto soporta la teoría de la anosmia secundaria a un daño directo en el epitelio olfatorio. El tejido cicatricial se genera por la intensa inflamación, dificultando así la recuperación y crecimiento de las células del epitelio, causando un retraso en la recuperación del olfato en algunos pacientes. (Aragão MFVV et al, 2020).

Teoría de daño a las neuronas totipotenciales olfatorias

Existen reportes de anosmia persistente de más de dos meses en un pequeño grupo de pacientes con COVID-19. En estos casos es probable que el daño en las células totipotenciales perpetúa la anosmia y retrasa la capacidad de regeneración del epitelio olfatorio. (Aragão MFVV et al, 2020).

Teoría de la vía transináptica

La inoculación transnasal de SARS-CoV ha demostrado la diseminación del virus en modelos de infección en ratones. La vía transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con mecanos y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo, ha sido demostrada en muchos coronavirus. Se ha detectado al SARS-CoV-2 así como su RNA en la mucosa olfatoria y en áreas del cerebro que reciben proyecciones del tracto olfatorio, lo que sugiere que puede existir infección del virus por transporte axonal. Sin embargo, pocos investigadores sostienen que el SARS-CoV-2 infecta a las neuronas olfatorias (León-Catellón et al, 2020).

Teoría de la vía transneuronal

Varios virus han demostrado su capacidad de llegar al SNC a través de la vía olfatoria. La diseminación transneuronal se refiere a que una vez que el virus SARS-CoV-2 va a infectar a una neurona periférica y se traslada al cuerpo celular neuronal en áreas cercanas del cerebro; este mecanismo es posible gracias a la polarización de las neuronas, propiedad que les da la capacidad de recibir y transferir información. Dicho

transporte puede ser retrógrado o anterógrado, y se ve facilitado por las proteínas dineína y kinesina, que también pueden ser objetivos del virus. (Li YC et al, 2020).

La infiltración cerebral que afectan a los centros olfatorios, afectará la modalidad sensorial, porque el virus afecta las neuronas del cerebro. Al ingresar el virus al SNC, existe evidencia de que se disemina a lo largo de las vías de los neurotransmisores, como el sistema del rafe dorsal serotoninérgico, o por vía hematógena a través de los espacios de Virchow-Robin, y una vez establecido por completo es capaz de generar alteraciones olfatorias (Li YC et al, 2020).

Teoría neurosensorial

La teoría neurosensorial ha sido la más acertada dentro de los posibles mecanismos fisiopatológicos. El neurotropismo de los coronavirus depende de la interacción entre la proteína S (*Spike protein*) del virus y el receptor de la célula huésped en el sistema nervioso, siendo éste un paso crítico en la infección y la replicación viral. Al igual que en el SARS-CoV, el receptor funcional del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), enzima que fisiológicamente contrarresta el sistema renina angiotensina regulando la presión arterial y la homeostasis del volumen sanguíneo.

La ECA2 se ha postulado como uno de los factores relacionados con la infectividad del SARS-CoV-2. Existen datos de que puede infectar las células epiteliales o de soporte y células basales del neuroepitelio olfatorio, que expresan ECA2 y TMRPRSS2. El daño de las células en el epitelio olfatorio va a afectar la transmisión de la información del olor, porque las células sustentaculares o de sostén, que ayuda al neuroepitelio olfatorio con el procesamiento de olores, está dañada por el virus SARS-CoV-2. Si bien cualquier célula que exprese ECA2 estaría en riesgo de infectarse por el SARS-CoV-2, la escisión de la proteína S por la proteasa del huésped TMPRSS2 es un paso crítico para inducir la fusión de membrana, y la internalización viral por endocitosis con ACE2 en el epitelio pulmonar (Li YC et al, 2020).

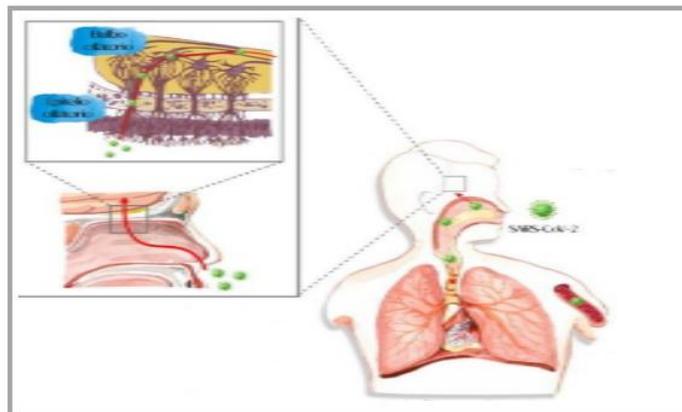


Figura 3. Mecanismo fisiopatológico propuesto que muestra neuroinvasión del SARS-COV-2.

Conclusiones

Luego de una minuciosa revisión de la literatura publicada a la fecha, se evidencia que las disfunciones olfatorias son comunes en los pacientes COVID-19 debido a que en muchos casos puede ser el síntoma inicial

del cuadro clínico o incluso ser la única manifestación clínica de la enfermedad, por lo que se debe prestar atención especial en identificar a estos pacientes. Es de gran importancia dar seguimiento a los pacientes con disfunción olfatoria y COVID-19, ya que hay estudios que sugieren una probable asociación con el desarrollo futuro enfermedades neurodegenerativas. Futuras investigaciones deben esclarecer si los mecanismos fisiopatológicos guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados a la neurovirulencia por el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el sistema nervioso central y al neurotropismo del virus, al afectar tanto a neuronas como a células gliales.

Agradecimientos

Un agradecimiento especial a la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de Tumbes por siempre fomentar la investigación científica y permitir generar más conocimiento ante la nueva enfermedad que azota a todo el mundo.

Referencias

- Lavinsky J, Kosugi EM, Baptistella E, et al.(2020). An update on COVID-19 for the otorhinolaryngologist - a Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) Position Statement. *Braz J Otorhinolaryngol*; 885: 1-8. doi:10.1016/j.bjorl.2020.04.002.
- Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatonski T. (2020).COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi:10.1007/s00405-020-05968-y.
- Boesveldt S, Postma E M, B oak D, et a.(2018).Anosmia:A Clinical Review. *Chemical Senses*; 42: 513-23. doi: 10.1093/chemse/bjx025.
- Gane S, Kelly C, Hopkins C. (2020). Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*; 58. doi:10.4193/Rhin20.114.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ.(2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr; 580 (7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984
- Ollarves-Carrero M, Rodriguez-Morales A, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez -Morales AJ.(2020). Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain. *Travel Medicine and Infectious Disease*. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101666.
- Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y.(2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 75(9):1788-1795. doi: 10.1093/gerona/glaa089. PMID: 32279081; PMCID: PMC7184388
- De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, Verillaud B, Aparicio C, Wagner S, Gheusi G, Kergoat L, Kornobis E, Donati F, Cokelaer T, Hervochon R, Madec Y, Roze E, Salmon D, Bourhy H, Lecuit M, Lledo PM.(2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 13(596):eabf8396. doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3. PMID: 33941622; PMCID: PMC8158965
- Schwartz JS, Tajudeen BA, Kennedy DW.(2019). Diseases of the nasal cavity. *Handb Clin Neurol.* 2019; 164: 285-302. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00018-6.
- Ho C, Salimian M, Hegert J, et al. (2022).Postmortem Assessment of Olfactory Tissue Degeneration and Microvasculopathy in Patients With COVID-19. *JAMA Neurol.*79(6):544–553. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0154
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med [en línea].* 2020 [citado 14/07/2020]. 26(4): 450-455. Doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801
- Rusu LC, Ardelean LC, Tigmeanu CV, Matichescu A, Sauciu I, Bratu EA.(2021). COVID-19 and Its Repercussions on Oral Health: A Review. *Medicina (Kaunas).*1;57(11):1189. doi: 10.3390/medicina57111189. PMID: 34833407; PMCID: PMC8619825.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H.(2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci [Internet].* [citado 19 Sep 2023];11: 995–998. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acchemneuro.0c00122>
- Li W, Li M, Ou G. (2020).COVID-19, cilia, and smell. Vol.287, *FEBS Journal.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p.3672–6.
- Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM.(2020). Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Sep 1;41(9):1703–6.
- León Castellón R, Bender del Busto JE, Velázquez Pérez LC. (2020).Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet].* [citado 19 Sep 2023];10(2):e760. Disponible en:<http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25728