

63

Fecha de presentación: septiembre, 2021

Fecha de aceptación: octubre, 2021

Fecha de publicación: noviembre, 2021

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

DE LAS ALTERACIONES DEL OLFATO Y EL GUSTO EN PACIENTES COVID-19

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ALTERATIONS OF SMELL AND TASTE IN COVID-19 PATIENTS

Vivian González Aguilar¹

E-mail: ua.viviangonzalez@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0990-6066>

Liset Camaño Carballo¹

E-mail: ua.lisetcamano@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5668-8842>

Iván Pimienta Concepción¹

E-mail: ua.ivanpimienta@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7499>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

González Aguilar, V., Camaño Carballo, L., & Pimienta Concepción, I. (2021). Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes Covid-19. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 577-582.

RESUMEN

La pandemia por SARS-CoV-2, COVID 19, ha generado un caos global sin precedentes en la historia de la medicina en los dos últimos años. Las manifestaciones clínicas reportadas al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos, astenia, disnea, odinofagia, cefalea, artromialgias y diarrea, más tarde se añadieron los trastornos sensoriales olfativos y gustativos. Todavía existen numerosos enigmas, uno de ellos constituye el objetivo de esta revisión: profundizar en los mecanismos que explican la fisiopatología de la anosmia y ageusia. Se revisó información publicada en el último año, utilizando la base de datos Scopus, para las palabras claves anosmia, ageusia, fisiopatología y COVID 19. La comunidad científica opina que la disfunción olfativa es potencialmente un síntoma precoz de COVID-19, cuya infección cursa hacia la curación, sin gravedad, pero incrementa el riesgo de contagio cuando no se les aíslan oportunamente. Los mecanismos de estos síntomas aún no se conocen del todo, la hipótesis planteada está relacionada con la afectación directa del virus sobre el epitelio olfativo y gustativo básicamente de las células sustentaculares, no neuronal, causando disfunciones quimiosensoriales del olfato y el gusto; siendo además una posible vía de entrada al sistema nervioso, provocando lesiones variadas.

Palabras clave: COVID 19, fisiopatología, anosmia, ageusia, lesiones neurológicas.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic, COVID 19, has generated global chaos unprecedented in the history of medicine in the past two years. The clinical manifestations reported at the beginning of the disease were fever, cough, asthenia, dyspnoea, odynophagia, headache, arthromyalgia and diarrhea, later the olfactory and taste sensory disorders were added. There are still numerous enigmas, one of them is the objective of this review: to delve into the mechanisms that explain the pathophysiology of anosmia and ageusia. Information published in the last year was reviewed, using the Scopus database, for the keywords anosmia, ageusia, pathophysiology and COVID 19. The scientific community is of the opinion that olfactory dysfunction is potentially an early symptom of COVID-19, the infection of which is towards healing, without gravity, but increases the risk of contagion when they are not isolated in a timely manner. The mechanisms of these symptoms are still not fully understood. The hypothesis is related to the direct affectation of the virus on the olfactory and gustatory epithelium, basically of the support cells, not neuronal, causing chemo-sensory dysfunctions of smell and taste; It is also a possible route of entry to the nervous system, causing varied injuries.

Keywords: COVID 19, pathophysiology, anosmia, ageusia, neurological injuries.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 COVID 19 ha generado un caos global sin precedentes en la historia de la medicina en los últimos años. El agente causal de dicha infección ha sido identificado como un nuevo virus RNA, de la familia de los coronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Kim, et al., 2020). Las manifestaciones clínicas reportadas al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos, astenia, disnea, odinofagia, cefalea, artromialgias y diarrea.

A medida que la patología se propagó muchos pacientes referían alteraciones súbitas del olfato (anosmia/hiposmia) y del gusto (ageusia), no acompañada de rinorrea ni obstrucción nasal, de grado variable (Wu, et al., 2020). Se ha investigado y publicado mucho al respecto sin embargo todavía existen numerosos enigmas, de ellos el propósito de esta revisión es los mecanismos que explican la fisiopatología de la anosmia y ageusia.

Barón-Sánchez, et al. (2020), realizaron un estudio observacional transversal en pacientes COVID 19 confinados y comprobaron la prevalencia de alteraciones del olfato y el gusto en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como que más de la mitad de los casos no se asociaron a flujo ni obstrucción nasal, atribuyen las manifestaciones a una alteración primaria del nervio olfatorio y de forma retrógrada una invasión del lóbulo frontal, provocando una anosmia/hiposmia neurosensorial.

Según Lop, et al. (2020), en su artículo de revisión concluyen que la evidencia acerca de la anosmia en pacientes con COVID-19 es poca, correspondiendo a un grado 5 o D del *Centre for Evidence-Based Medicine*. Barcelos, et al. (2020), presentaron un caso de un joven de 31 años que presentó súbitamente anosmia y ageusia, disfunciones que pueden constituir un posible marcador de infección por coronavirus.

La comunidad científica opina que la disfunción olfativa es potencialmente un síntoma precoz de COVID-19, cuya prevalencia es en promedio del 50% en pacientes infectados considerada como un marcador de COVID-19 por entidades médicas internacionales de renombre como la Asociación Británica de Otorrinolaringología, los pacientes con anosmia de nueva aparición, asintomáticos para COVID-19 en pandemia, deben pasar a cuarentena, lo que podría ayudar a reducir propagación comunitaria de la enfermedad.

Al parecer se mostraron diferencias en cuanto a las manifestaciones estudiadas entre los primeros brotes en China y su expansión a Europa y América. La aparición del déficit sensorial especial para olfato y gusto, la importancia

que le atribuyeron los estudiosos posteriormente estriba en que en las primeras etapas no se conoce totalmente cómo ocurría la vulnerabilidad de la mucosa del tracto respiratorio al virus.

Butowt & Von Bartheld (2020), escribieron que la clave para comprender las diferencias en la infección por SARS-CoV-2 podría residir en la diversidad de las proteínas de entrada del virus, es decir las ACE 2 y TMPRSS2, que puede depender del tipo de célula y la población del receptor, con implicaciones para el grado de invasividad, la propagación del virus y, por lo tanto, el manejo de la pandemia de COVID-19.

Se revisó además la hipótesis del papel crucial emergente de las células sustentaculares del receptor olfatorio y los mecanismos celulares y moleculares subyacentes de la anosmia inducida por el virus. Todo lo anterior permitió la reflexión crítica de la evidencia actual, respecto a que sí el virus SARS-CoV-2 puede seguir una ruta desde el epitelioolfatorio de la nariz hasta el cerebro para lograr una complicación del tejido cerebral, por lo que se discute la posibilidad de utilizar las disfunciones del olfato y el gusto como herramientas de detección predictiva.

Thakur, et al. (2021), realizaron una revisión bibliográfica en bases de datos de impacto que resumió lo publicado sobre disfunción olfativa durante la pandemia de COVID-19 en y explora sus mecanismos de aparición y estrategias de afrontamiento. Revisaron numerosos estudios transversales demostraron que la tasa de incidencia de disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19 varía de 33,9 - 68% con predominio femenino.

Los síntomas y signos más frecuentes en pacientes infectados confirmados por el laboratorio, de carácter otorrinolaringológicos son el dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto. Entre el 5% y el 65% del total de pacientes estudiados presentaron hiposmia-anosmia e hipogeusia-disgeusia, siendo en muchos casos el primer síntoma, considerándose estas alteraciones de los sentidos químicos, síntomas tempranos y frecuentes de la enfermedad.

Sin embargo, los esfuerzos de los investigadores se concentraron básicamente en el estudio del olfato, por ser de los dos el de mayor frecuencia. Las disfunciones gustativas según criterios clínicos y por exámenes psicofísicos parecen ser independientes a las disfunciones del olfato, aunque cuando aparecen solas y no asociadas a las del olfato son muy específicas de la infección por SARS-CoV-2, todo lo anterior justifica continuar las investigaciones en ambos casos.

Sepúlveda, et al. (2020), realizaron un estudio multicéntrico en 417 pacientes confirmados de leve a moderado de COVID-19, donde aproximadamente el 90 % de los casos mostraron disfunciones olfativas y gustativas, una minoría de los casos presentaron la disfunción olfatoria sin obstrucción nasal o rinorrea, concluyendo que dichos trastornos olfatorios y gustativos son síntomas prevalentes en pacientes europeos con COVID-19, que pueden no tener síntomas nasales. Por lo que dichas manifestaciones deben ser un elemento nada despreciable para los profesionales que se encuentran en la pesquisa y atención de esta epidemia (Yumar, et al., 2020; Batista, et al., 2021).

Según la hipótesis publicada por Kurkure, et al. (2020), el virus SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y se replica dentro de las células de la cavidad nasal, luego se propaga a las vías respiratorias, provocando manifestaciones clínicas leves y, en la mayoría de los pacientes, una pérdida persistente del olfato.

La esfingosina 1-fosfato (S1P) es un esfingolípido bioactivo con propiedades funcionales pleiotrópicas tisulares incluido el sistema nervioso. La S1P regula la neurogénesis y la inflamación implicado en la esclerosis múltiple (Gordo, et al., 2019). La propuesta fue conocer el rol de S1P en la infección viral y la modulación de la inflamación y supervivencia de células madre del epitelio olfatorio del huésped, lo que permitiría a diseñar estrategias terapéuticas basadas en la señalización mediada por S1P reducir la interacción huésped-virus, propagación del virus, su patogenicidad y complicaciones a nivel del sistema nervioso.

Este estudio finalmente concluyó que la lesión de las células olfativas por la infección por SARS-COV-2 es provocada por daño en la neurogénesis, el S1P actúa como un factor de estabilidad y regulador de la proliferación de células madre; por lo tanto, la producción de S1P y su transporte fuera de las células olfativas, como las células de soporte, puede ser esencial para la proliferación de células basales o su dispersión por los efectos en la diferenciación. En conjunto, los múltiples síntomas referidos por pacientes con COVID-19 sugieren la necesidad de la búsqueda de enfoques farmacológicos, inmunológicos y bioquímicos combinados, por otra parte, las propiedades citoprotectoras y pleiotrópicas de la señalización S1P / S1PR pueden considerarse una alternativa para proteger muchos de los tejidos que son altamente vulnerables en estos pacientes (Bron, et al., 2020).

Esta pandemia ha causado más de 10 millones de casos y 750.000 muertes. El problema de salud continúa latente a pesar de los esfuerzos de científicos y autoridades de salud a escala mundial. Los mejores laboratorios del

mundo trabajan en la vacuna, pero esta debe cumplir con los protocolos de ensayo. Ha sido de un valor incalculable lo escrito, investigado y publicado al respecto, sin embargo, aún existen hechos y manifestaciones sin explicación. Numerosos pacientes confirmados han referido trastornos del olfato y el gusto como consta en los antecedentes descritos (Mar Cornelio, et al., 2021).

Otros virus respiratorios estudiados provocan también estas manifestaciones, a pesar de ello surgen aún interrogantes: ¿cuál es el mecanismo fisiopatológico que explica tales los trastornos del olfato y el gusto? ¿Estarán asociadas a la obstrucción nasal o la rinitis como en otros virus respiratorios?, ¿la anosmia y ageusia serán expresiones relacionadas o efectos aislados de la lesión viral? y por último, ¿podrán ser dichos síntomas indicadores de infestación? Las respuestas a estas y otras interrogantes son el propósito de dicha revisión.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación va enfocada hacia la búsqueda de nuevos conocimientos para personal médico, respecto a la fisiopatología de las disfunciones olfativas y gustativas presentadas en estos pacientes COVID 19. La investigación es de corte cualitativa. Según el objetivo en sí la revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada más actual respecto a los síntomas anosmia y ageusia en estos pacientes presuntamente infectados y situar dicha información recopilada en la perspectiva de los aportes significativos que representa.

Según el alcance esta investigación de revisión bibliográfica posee tres finalidades esenciales: el proceso de investigación, la aplicación de la evidencia científica a la práctica y la actualización académica.

Por tratarse de un artículo de revisión bibliográfica se recolectó la información más relevante respecto a la temática utilizando la búsqueda en el último año, utilizando la base de datos Scopus; para las palabras claves anosmia, ageusia y COVID 19. Además, se revisaron las referencias de cada uno de los artículos seleccionados en busca de mayor evidencia.

Para este artículo científico de revisión bibliográfica se ha escogido información veraz, actualizada y publicada en el último año, de temas relacionados al objeto de estudio, con el propósito de esclarecer el objetivo de esta investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El problema aún sin resolver concretamente estriba en descubrir los mecanismos patogénicos que explican los trastornos sensoriales del olfato y el gusto en la infección

por COVID 19. Lo revisado en la literatura consultada se resume en que dichas manifestaciones comenzaron a reportarse cuando la enfermedad se extendió a Europa y América y la OMS declara Pandemia en marzo de 2020. Los casos estudiados ofrecen datos de aproximadamente 50 % de los pacientes confirmados, en la mayoría sin otros síntomas, otras referencias se basan en la hipótesis de que las elevadas cargas virales detectadas en el epitelio de la cavidad nasal constituyen una vía de entrada al sistema nervioso, específicamente a estructuras del rinencéfalo que pudiera causar complicación neurológica.

Otro grupo de investigadores se centra en el hecho de que sería muy aceptado conocer que estos síntomas menos graves pudieran ser un indicador para la atención oportuna, la vigilancia epidemiológica y el confinamiento de estas personas cortando la cadena de transmisión es decir qué durante el período epidémico de la infección por SARS-CoV-2, cuando se presentan pacientes con ageusia y anosmia, los médicos deben considerar que estos pacientes pueden sufrir complicaciones respiratorias como neumonía y lesiones neurológicas por COVID-19 como diagnóstico diferencial para lograr una identificación temprana, evitar el diagnóstico tardío y prevenir la transmisión.

El estudio de 141 casos confirmados por PCR del Centro de Salud Primaria Al-Wajbah, Doha, Qatar, reportó que las tres cuartas partes de los casos fueron asintomáticos y mostraron una recuperación de los síntomas anosmia y ageusia en un periodo de tiempo que osciló entre 3 a 12 días. Respecto a los mecanismos fisiopatológicos este trabajo apoya otros de igual corte que manifiestan que el virus COVID-19 afecta el epitelio olfativo no neuronal causando disfunciones químico sensoriales del olfato y el gusto ya que la mayoría de los infectados son de gravedad leve y poseen un curso ambulatorio.

Las alteraciones mantenidas por más de dos semanas del olfato posterior a la fase aguda de la infección viral ocurren en aproximadamente el 55-80% de los pacientes europeos, un evento diferente en comparación a las disfunciones olfativas de la gripe provocadas por rinovirus y otros coronavirus. El déficit de olfato suele provocarse por daño del epitelio olfatorio y / o de la vía sensorial correspondiente hacia el rinencéfalo. El daño del receptor puede ser el resultado de la lesión de las células sustentaculares / de soporte, el SARS-CoV-2 puede comprometer la funcionalidad de las células de sostén o células madre en el epitelio olfatorio, limitando así el reemplazo de células epiteliales, las células sensoriales y la regeneración tisular.

Beach, et al. (2020); y Al-Ani & Acharya (2020), estudiaron una serie de cuatro casos y encontraron manifestaciones neuropsiquiátricas en enfermos por coronavirus, cuyas manifestaciones van desde anosmia, ageusia, cefalea hasta parestesia, encefalitis y encefalopatía. En este estudio se recomienda agregar cambios en el estado mental a la lista de criterios de prueba. Una de la hipótesis planteada por estos investigadores es la vía de acceso del virus al SNC directamente a través de la vía olfativa y su paso por el bulbo olfatorio, lo que sería una explicación plausible con la observación de altas tasas de anosmia y ageusia.

Otros estudios apoyan la vía directa de infección del sistema nervioso por transporte axonal a través del nervio olfatorio, provocando diseminación de la corteza olfatoria y otras estructuras en el lóbulo temporal y potencialmente el tronco encefálico. Muy pocos estudios reportan la asociación de anosmia, ageusia y deficiencia auditiva en pacientes COVID 19, sin embargo, no es despreciable dicho reporte.

Algunos reportes respecto a la fisiopatología de la anosmia y la ageusia se refieren a que la disfunción olfativa posviral es secundaria a la congestión de la mucosa nasal, que provoca daño de las terminaciones de las células receptoras ciliadas, causando un bloqueo en la detección de las moléculas disueltas en el material de superficie constituido por el moco producido por las glándulas a ese nivel. Los estudios han demostrado que la lengua tiene una expresión muy alta de receptores ACE 2 en comparación con los tejidos bucales y gingivales, lo que representa un alto riesgo de unión viral y ageusia por daño de los corpúsculos gustativos a nivel de las papilas de la mucosa especializada del dorso de la lengua (Beach, et al., 2020).

La implementación de un sistema de *línea directa* del servicio de salud ocupacional de un centro de atención médica comunitaria en Massachusetts estudió a 592 trabajadores de la salud, a los que le realizaron pruebas de triaje y RT-PCR del SARS-CoV-2, demostró que los síntomas sistémicos tempranos, como fiebre y mialgia, predicen un posible COVID-19 clínico, mientras que la anosmia / ageusia fueron hallazgos posteriores muy específicos, lo que contradice a la mayoría de los investigadores que refiere que los síntomas estudiados en esta revisión se relacionan con manifestaciones primarias en pacientes jóvenes que no arrojan otros síntomas, siendo más del 40 % positivos.

Jasti, et al. (2021), del grupo de investigadores de neurociencias del cerebelo recomiendan tomar todas las medidas para prevenir la ataxia cerebelosa desarrollada en los

pacientes infectados, debido a que se cree que el SARS-CoV2 ingresa al sistema nervioso central a través del torrente sanguíneo o por transmisión neuronal retrógrada a través de la lámina cribosa del etmoides, lo que evidencia la presencia del virus en la vía respiratoria alta con manifestaciones de anosmias o no. Se constata que la anosmia y ageusia constituyeron los síntomas del sistema nervioso periférico con mayor incidencia, sin embargo, es posible que exista un subregistro ya que no constituyen preguntas de la anamnesis inicial y que en el caso de los niños no pueden ser explorados clínicamente.

La fisiopatología de los trastornos del olfato y el gusto están relacionados con diversos factores y mecanismos que involucran al quimiorreceptor o a la vía nerviosa, aun no esclarecidos totalmente la respuesta del huésped a través de la tormenta de citoquinas o daño directo de las neuronas olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio por el daño local producido por el virus pudieran ser elementos causales, siendo este último el factor de mayor objetividad debido al hecho de que dichas células nerviosas expresan receptores de proteínas cuya unión provoca la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos: ACE2 y TRMPSS2. Se desconoce el mecanismo que ocasiona la ageusia, si bien la ECA2 se expresa en el epitelio sensorial de la lengua, pero no a nivel de las papilas gustativas (Di Lucas, et al., 2019).

En el epitelio olfatorio, se produce una cascada de eventos celulares que pueden explicar la anosmia transitoria en COVID-19, además la evidencia apunta a que el virus SARS-CoV-2 utiliza una la vía nariz-encéfalo que termina afectando el rinencéfalo. Se ha demostrado que el epitelio nasal tiene una carga viral mayor que el epitelio en el tracto respiratorio inferior.

Los factores genéticos no se escapan a lo multicausal que resultan estas alteraciones, el estudio de las etnias tuvo un comportamiento significativamente diferente: los caucásicos tenían una prevalencia tres veces mayor de disfunciones quimiosensoriales que los asiáticos. Dicho hallazgo se explica por dos elementos que no son excluyentes. La mutación del virus (D614G) puede generar infectividad diferente, mientras que la respuesta genética del huésped diferente en cuanto a las proteínas receptoras del virus puede facilitar la entrada al epitelio olfatorio y a los corpúsculos gustativos. Lo anterior aboga por la diferencia en el manejo de los pacientes durante la pandemia de COVID-19 teniendo en cuenta estos factores étnicos.

Las células olfativas dañadas liberan factores inflamatorios que conducen a alteraciones del microambiente y deterioro de las neuronas. Los astrocitos lesionados suelen

liberar moduladores inflamatorios y citocinas (neuroprotectoras y neurotóxicas) y varios factores neurotróficos (Neyra, et al., 2019). Análisis de datos de secuenciación de ARN de una sola célula, como GEO y experimentos inmunquímicos e hibridación in situ, sugieren que las células sustentaculares del epitelio olfativo expresan mayor población de receptores ACE2 y TMPRSS2.

Esta hipótesis trata de explicar que la infección por SARS-CoV-2 de las células sustentaculares es la causa de la disfunción olfativa. La pérdida consecuente del trofismo del epitelio conduce además a la pobre renovación de las células basales, lo que evidencia la mayor duración de esta disfunción incluso a veces de meses después de la curación. Estas células también regeneran las neuronas olfativas, ya que este es un receptor tipo I.

CONCLUSIONES

La fisiopatología de las manifestaciones clínicas del sistema nervioso periférico: anosmia y ageusia continúa siendo un enigma ya que las respuestas son hipótesis por comprobar. Probablemente el virus afecta las sensaciones especiales olfato y gusto, provocando afectaciones del receptor o la vía nerviosa. Los trastornos olfatorios que antecede o acompaña a la infección por SARS-CoV-2 pudieran ser incluso la única manifestación clínica de la infección por COVID-19. Se hace necesario profundizar experimentalmente acerca de la expresión en las neuronas bipolares del epitelio olfatorio de proteínas receptoras ACE2/TRMPSS2 y su posible rol patogénico de infección cerebral, así como el daño sobre el componente celular sustentacular que en definitiva es quién renueva las células olfativas.

La implementación de pruebas morfofuncionales del sistema nervioso, así como pruebas inmunohistoquímicas también favorecen el esclarecimiento de dichos mecanismos. Como ya estos síntomas se encuentran en la nómina diagnóstica de esta enfermedad, sugerimos al personal médico tenerlo en cuenta, pues suele aparecer en pacientes prácticamente asintomáticos, los que son focos de contagio, así como pudieran convertirse en biomarcadores epidemiológicos, diagnósticos y predictivos de demostrarse la relación entre dichas alteraciones y el virus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Ani, R. M., & Acharya, D. (2020). Prevalence of anosmia and ageusia in patients with COVID-19 at a primary health center, Doha, Qatar. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-7.

- Barcelos Daher, V., Soares Oliveira, D. S., Freitas Daher Júnior, M., De Melo Fernandes, E. J., De Castro Guimarães, J. V., & Ibanhes Moya, M. (2020). Anosmia: A marker of infection by the new corona virus. *Respiratory Medicine Case Reports*, 31(3).
- 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.
- Batista Hernández, N., Escobar Jara, J. I., Pozo Ortega, F., & Aysanoa Calixto, H. (2021). Propuesta de metodología para el análisis de la transparencia. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*. (16), 65-72.
- Beach, S. R., Praschan, N. C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., Fricchione, G. L., & Smith, F. A. (2020). Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *General Hospital Psychiatry*, 65, 47-53.
- Bron Fonseca, B., Mar Cornelio, O., & Pérez Pupo, I. (2020). Linguistic summarization of data in decision-making on performance evaluation. *2020 XLVI Latin American Computing Conference (CLEI)*, 1, 268-274.
- Butowt, R., & von Bartheld, C. S. (2020). Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist*.
- Di Lucas, M. A., González Benítez, N., & Leyva Vázquez, M. Y. (2019). Ontología neutrosófica en la Web Semántica para disminuir la incertidumbre en la gestión de la información de los repositorios digitales. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*. 9(5), 53-62. _
- Gordo Gómez, Y. M., Ramírez Guerra, D. M., Zaldívar Castellanos, L. A., & González Piña, R. (2019). Análisis del emprendimiento comunitario en las actividades físico-terapéuticas desde la Universidad. Empleo de escala lingüística neutrosófica. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*. 1 8(4), 43-52. _
- Jasti, M., Nalleballe, K., Dandu, V., & Onteddu, S. (2021). A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *Journal of neurology*, 268(6), 2007-2012.
- Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*, 181(4), 914-921.
- Kurkure, R., Rayamajhi, P., Castellino, A., Dharmarajan, S., Dham, R., Natarajan, K., & Kameswaran, M. (2020). Subtotal petrosectomy in cochlear implant surgery: our experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 72(3), 320-325.
- Lop Gros, J., Iglesias, M., González Farré, M., & Serra Pujadas, C. (2020). Olfactory dysfunction in COVID-19, a review of the evidence and implications for pandemic management. *Acta Otorrinolaringol Esp.*, 71(6), 379-385.
- Mar Cornelio, O., Gulín González, J., Bron Fonseca, B., & Garcés Espinosa, J. V. (2021). Sistema de apoyo al diagnóstico médico de COVID-19 mediante mapa cognitivo difuso. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46.
- Neyra, C. D., Suárez, M. R., Cueva, E. D., Bailon, H., & Gutiérrez, E. L. (2019). Identificación genética de recién nacidos en Perú: un estudio piloto. *Revista chilena de pediatría*, 90(1), 26-35.
- Sepúlveda, V., Waissbluth, S., & González, C. (2020). Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿qué debemos saber? *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 80(2), 247-258.
- Thakur, K., Sagayaraj, A., Prasad, K., & Gupta, A. (2021). Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: findings from a tertiary rural centre. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-7.
- Wu, X., Liu, L., Jiao, J., Yang, L., Zhu, B., & Li, X. (2020). Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 52(7), 334-344.
- Yumar Carralero, A. C., Ramírez Guerra, D. M., & Pérez Iribar, G. (2020). Análisis estadístico neutrosófico en la aplicación de ejercicios físicos en la rehabilitación del adulto mayor con gonartrosis. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*, 13, 01-10.