



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de estudios de posgrado



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”

ALTERACIONES OLFATIVAS Y GUSTATIVAS EN PACIENTES
ASINTOMATICOS CONTACTOS DE PACIENTES COVID POSITIVOS

Duración de las alteraciones olfatorias secundarias a infección por SARS-CoV2.

Tesis para obtener el título de

Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

PRESENTA

Dr. Alfredo Anaya Dyck

TUTOR PRINCIPAL:

SALOMÓN WAIZEL HAIAT
MÉDICO DE BASE Y JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS

CO-TUTOR:

CARLOS ALFONSO ROMERO GAMEROS
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

Ciudad de México. A Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

EULALIO VIVAR ACEVEDO

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

TUTORES:

DOCTOR

SALOMÓN WAIZEL HAIAT

MÉDICO DE BASE Y JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, UMAE, H.E, CMN SXXI, IMSS

DOCTOR

CARLOS ALFONSO ROMERO GAMEROS

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro CLIPEDROS 11 14 08 010 004
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEJ 023 2017082

FECHA Miércoles, 24 de junio de 2020

M.C. Victoria Mendoza Zubrieta

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ALTERACIONES OLFATIVAS Y GUSTATIVAS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS CONTACTOS DE PACIENTES COVID POSITIVOS** que someto a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Numero del Registro Institucional

11.0000.0001.104

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD MEXICANA

INDICE

Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema	14
Justificación.....	15
Pregunta de investigación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	16
Diseño del estudio.....	16
Criterios de selección.....	16
Tamaño de muestra y análisis estadístico.....	17
Definición de las variables.....	20
Flujograma.....	22
Consideraciones éticas.....	22
Resultados.....	24
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Referencias.....	31
Anexos.....	34

1. RESUMEN.

Título: Duración de las alteraciones olfatorias secundarias a infección por SARS-CoV-2.

Responsables: Dr. Salomón Waizel Haiat; Dr. Carlos Romero Gameros

Antecedentes:

En diciembre del año 2019, se identificó el virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19. Entre un 5.1% a 98% de los pacientes infectados con COVID-19 han reportado algún grado de alteración olfatoria. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante exudado nasofaríngeo con prueba RT-PCR o de antígeno. Al tener la enfermedad una presentación clínica muy amplia y variada se ha vuelto una necesidad encontrar síntomas que puedan orientar al personal de la salud hacia el diagnóstico. Existe una fuerte asociación entre las alteraciones olfatorias y la enfermedad por COVID-19, estableciendo una alta sospecha en aquellos pacientes que presenten hiposmia. Por otra parte, al ser una enfermedad relativamente nueva sus secuelas están aún siendo estudiadas por lo cual la duración de las alteraciones del olfato aún no está bien dilucidada.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo, fue estudiar la prevalencia, relación y duración de las alteraciones del olfato en pacientes con infección por SARS-COV2.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional, transversal y prospectivo; en el período de tiempo comprendido del 25 de mayo al 30 de junio 2020. Se incluyeron a 97 pacientes. Las características demográficas se obtuvieron por anamnesis. Se aplicó un cuestionario de autopercepción para la alteración olfatoria y se otorgó seguimiento vía telefónica y encuesta vía internet. Se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo por RT-PCR.

Recursos e infraestructura: Cuestionarios de autopercepción para la alteración olfatoria, Prueba de exudado nasofaríngeo por RT-PCR para SARS-CoV2, equipo de cómputo. La población de estudio y los expedientes clínicos son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Experiencia en el grupo: En el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades nos enfrentamos diariamente a alteraciones olfatorias de origen viral

en la consulta externa, por otra parte, nuestro servicio formo parte de los equipos asignados para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV2 y 3 médicos residentes se dedicaron a realizar los cuestionarios de autopercepción para la alteración olfatoria en el área de TRIAGE respiratorio de la unidad. Los tutores del proyecto cuentan con amplia experiencia en el área de patologías nasosinuales y alteraciones de la función olfatoria.

Resultados: 54.6% de los pacientes fueron positivos para SARS-CoV-2, de los cuales 45.28% presento hiposmia ($p=0.001$). El cuestionario de autopercepción de alteraciones olfatorias obtuvo una sensibilidad 50% y especificidad 80.59%, con un OR de 5.24 ($p=0.0008$). Pacientes con infección por SAR-CoV-2 con alteraciones olfatorias tuvieron una duración mayor a 21 días en el 75% de los pacientes, menor de 7 días en el 16.66%, de 7 a 14 días en 0% y 15 a 21 días de 4.16% ($p=0.005$) de ellos.

Conclusión: La enfermedad por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular, y cada vez existe mas evidencia sobre las manifestaciones nasosinuales y su importancia para en la evaluación y detección temprana de pacientes sospechosos con infección por COVID-19. En base a nuestros datos el 25% de los pacientes con alteraciones olfatorias secundarias a infección por COVID-19 recuperan la función en un lapso menor a 21 días. La presencia de alteración del olfato es un dato altamente sugestivo de infección por SARS-CoV-2, debido a su fuerte asociación, sin embargo, no deben considerarse como instrumento único para el cribado por su bajo rendimiento diagnóstico.

Palabras clave: COVID-19, Trastornos del olfato, SARS-CoV2

1. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno:	Anaya
Apellido materno:	Dyck
Nombre:	Alfredo
Teléfono:	6621 52 75 03
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad:	Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Número de cuenta:	518225764
Correo electrónico:	alfredo.anayad@gmail.com
2. DATOS DE LOS ASESORES	
	Dr. Salomón Waizel Haiat Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Médico Adscrito y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital del Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 5532 13 39 88 Correo: swaizel@hotmail.com
	Dr. Carlos Alfonso Romero Gameros Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Teléfono: 656 1327335 Correo: carlos.romero.gameros@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	DURACIÓN DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS SECUNDARIAS A INFECCIÓN POR SARS-COV2.
Número de páginas:	41
Año:	2021
Número de registro:	R-2020-3601-124

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por Coronavirus-2 es una enfermedad ocasionada por un virus de ARN monocatenario, de la familia Coronaviridae del orden de los Nidovirales.(1) En diciembre del 2019 en China, se identificó este nuevo coronavirus, designado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19.(2) Este nuevo coronavirus se expandió rápidamente a través China, llegando a declararse el día 11 de marzo del 2020 como una pandemia.(2)

La transmisión del SARS-CoV-2 se da mediante la inhalación o contacto directo de partículas en forma de aerosol con la cavidad nasal, ojos y/o mucosa oral. De las vías antes mencionadas, la inhalación a través de la cavidad nasal representa la vía de entrada más frecuente (90% de los casos).(3)

La mayor parte de los pacientes (aproximadamente 81%) presentan enfermedad similar a influenza o neumonía leve, el restante 19% presentan neumonía severa o crítica. (4) Los pacientes con enfermedad severa o crítica también pueden desarrollar eventos vasculares cerebrales, pérdida parcial o total de la consciencia y/o daño musculo esquelético.(5) Siete síntomas están presentes en más de la mitad de los casos en las formas leves y moderadas de la enfermedad, tal es el caso de: la fatiga, tos, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias y síntomas gastrointestinales como la diarrea. (4)

Las alteraciones del olfato se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y se asocia en un 85% a disgeusia. Se ha reportado la aparición de alteraciones del sentido del olfato incluso antes que el resto de la sintomatología o como único síntoma.(4) Sin embargo, las alteraciones del gusto y olfato han sido poco estudiadas, y son síntomas que un paciente y médico tratante tendería a obviar al no representar gravedad. En el contexto actual, se debe tener una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2. ante un paciente

con pérdida súbita o de nuevo inicio del sentido del olfato y del gusto; esto apoyado por la alta incidencia y asociación positiva que se ha reportado en diversos estudios. (3,4,6–9)

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA OLFATORIO

La percepción del olfato tiene su inicio en el epitelio olfatorio el cual está localizado en la porción superior de la bóveda nasal en la placa cribiforme, porciones del cornete superior, medio y septum. (10) El neuroepitelio olfatorio consta de un epitelio pseudoestratificado columnar, en el cual se expresa diversos tipos de receptores olfatorios; cada neurona expresa un receptor para un aroma específico, sin embargo, cada uno de ellos puede reconocer múltiples moléculas odorantes a la vez. El acoplamiento de un aroma a un receptor provoca señales que viajan a través del primer par craneal hacia el bulbo olfatorio. Los axones dentro del bulbo olfatorio transmiten la información hacia las cortezas olfatorias primara y secundaras ubicadas en: el tálamo, hipotálamo, y la corteza frontal dorsolateral donde son procesados y percibidos finalmente como el olfato.(11)

TIPOS DE DISFUNCIÓN OLFATORIA

La pérdida completa de la función olfatoria es conocida como anosmia, mientras que la disminución de la percepción es llamada hiposmia; puede haber distorsiones de la función olfatoria como la fantosmia (percepción de olores sin estímulo alguno) y la parosmia (percepción de olores diferentes a lo que son). La disfunción olfatoria se puede dividir entre trastornos conductivos y neurosensoriales. Los trastornos conductivos derivan de la presencia de barreras anatómicas que impiden que los aromas lleguen hasta el epitelio olfatorio. Algunos ejemplos son: rinosinusitis crónica con o sin pólipos, rinitis crónica y tumores nasales. Los trastornos neurosensoriales derivan de la recepción o procesamiento del estímulo de manera deficiente, ya sea en los receptores olfatorios, neuronas olfatorias, o sistema nervioso central. 20 a 30% de los pacientes con disfunciones olfatorias adquiridas reportan haber tenido una infección de vías respiratorias superiores antes de iniciar

el cuadro, siendo entonces la etiología viral considerada el factor desencadenante más común.(11)

IMPORTANCIA DEL SISTEMA OLFATORIO

Las alteraciones del sentido del olfato están ligadas con una disminución de la calidad de vida. Alteran el sabor de la comida, intervienen en la selección de alimentos y nutrientes, y aumentan el riesgo de ingerir alimentos en mal estado o sustancias tóxicas. También se ha observado una alteración de las interacciones sociales e interpersonales así como un aumento del riesgo de exposición de sustancias tóxicas, muerte por fuego, humo, y explosiones de gas.(12)

DIAGNÓSTICO Y CUANTIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS EN EL CONTEXTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

El sentido del olfato es sensible a millones de diferentes olores, sin embargo, su medición es relativamente simple. Se han catalogado dos tipos de pruebas olfatorias, las cualitativas y las cuantitativas. Dentro de las que son consideradas cuantitativas tenemos las pruebas psicofísicas como: detección de olores, reconocimiento/memoria, identificación de olores de opción forzada, discriminación y umbral de la olfacción. La más usada en los Estados Unidos es la prueba de identificación de olores de la universidad de Pennsylvania (UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*) y en Europa los *Sniffin' Sticks*. Dentro de las que son consideradas cualitativas se encuentran la escala visual análoga (VAS: *Visual Analogue Scale*), y *QOL Questionnaires*, siendo la diferencia entre estas dos clases que la última mencionada no utiliza olores y solo utiliza preguntas para realizar la medición de la disminución olfatoria. (13)

Se presume por algunos médicos y por la comunidad legal que las pruebas cualitativas son blanco fácil para tergiversar los resultados por farsantes, sin embargo, estos son detectados en base a respuestas improbables durante las pruebas. Por otra parte, algunas de las pruebas cuantitativas pueden ser blanco

fácil por farsantes ya que se necesita cooperación considerable de parte de los pacientes. (12)

En la infección por SARS-CoV-2 se recomienda que las pruebas utilizadas sean de naturaleza subjetiva ya que se consideran una opción efectiva, cuantitativa, fácil de usar y segura para evaluar las alteraciones olfatorias. Las pruebas objetivas no son recomendadas en el contexto de la infección ya que existe la posibilidad de transmisión para los pacientes y el personal de salud.(14)

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La infección por coronavirus es una pandemia activa por lo cual los casos continúan en alza. A nivel mundial hasta el día 5 de agosto de 2021 se han reportado ante la organización mundial de la salud 200,840,180 casos confirmados de COVID-19, incluyendo dentro de este número 4,265,903 muertes derivadas de la infección.(WHO) En nuestro país hasta el día 28 de Julio de 2021 se han reportado 2,790,874 casos confirmados, de los cuales 239,616 han muerto, teniendo la enfermedad una letalidad global de 2.1%.(15)

ETIOLOGÍA

SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido que infecta a la raza humana. Todos ellos son considerados de naturaleza zoonótica y dos de estos siete, han provocado epidemias anteriormente en los últimos 20 años: SARS-CoV en el 2002 y MERS-CoV en el 2012.

La estructura del SARS-CoV-2 es un virión de ARN monocatenario, envuelto por una coraza con estructura parecida a una corona por sus proyecciones proteínicas. En su envoltura el virión posee tres estructuras proteínicas importantes: proteína espiga (S) la cual se encarga de la entrada del virión hacia la célula huésped, proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E), las últimas dos siendo las responsables de la estructura de la membrana.(16)

TRANSMISIÓN E INFECTIVIDAD

La transmisión del COVID-19 es por contacto cercano (menor a 1 metro), la inhalación de partículas en forma de aerosol a través de la cavidad nasal, epitelio ocular, y la vía oral, siendo la cavidad nasal la vía de entrada más frecuente representando aproximadamente el 90% de los casos.(17) El periodo de incubación promedio es de 3 a 9 días, sin embargo, un paciente puede contagiar 2.5 días previos a la aparición de los síntomas. Los casos leves y asintomáticos son contagiosos por aproximadamente 10 días, mientras que los casos graves lo son por aproximadamente 25 días.(9)

La vía de entrada del virus a la célula huésped es a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) la cual se encuentra en la membrana celular de las células de sostén del neuroepitelio olfatorio, en la cavidad nasal, oral, pulmones y células endoteliales. La ECA2 interacciona con la proteína espiga (S) en la cubierta viral promoviendo la unión del virión a la membrana celular y posteriormente la liberación del genoma ARN monocatenario en el espacio intracelular para su futura replicación. (17)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante detección del ARN viral mediante la RT-PCR, de muestras de hisopado faríngeo o nasofaríngeo el cual tiene una sensibilidad variable, reportándose desde un 60-70%(7) hasta un 97%.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La sintomatología es amplia y variada siendo los más comunes fiebre, tos seca, cefalea y astenia. En las formas leves y moderadas e la enfermedad se ha reportado la presencia de odinofagia, cefalea, náusea, y diarrea. Se ha reportado que hasta en un 39.9% de los enfermos de COVID-19 presentan alteraciones del gusto y olfato, en ocasiones presentándose antes que el resto de la sintomatología asociada.(6)

ALTERACIÓN OLFATORIA EN EL CONTEXTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Las alteraciones olfatorias durante la infección por SARS-CoV-2 pueden corresponder a una causa conductiva al generar obstrucción inflamatoria de las hendiduras olfatorias o como una causa neurosensorial por afectación del neuroepitelio olfatorio.(9) La cavidad nasal es una de las principales vías de entrada de la infección por SARS-CoV-2, demostrado por las cargas virales mayores en hisopados nasales en individuos infectados, comparándolas con hisopados de la cavidad oral, o faríngea. (5)

Las alteraciones olfatorias son un síntoma prominente en la infección por COVID-19, pudiéndose presentar en pacientes infectados sin otro síntoma agregado, y en algunos casos presentándose 4 días posteriores al inicio de otros síntomas como malestar general y tos sin expectoración.(17) La probabilidad de presentar alteraciones olfatorias durante la infección por SARS-CoV-2 es 77.2 veces más elevada comparada con controles. La duración promedio es mayor de 5 días y la gran mayoría tiene recuperación en aproximadamente 30 días.(5,18)

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La gran mayoría de pacientes que presentan algún tipo de hiposmia y anosmia durante la infección por SARS-CoV-2 tienen resolución espontánea de la misma en aproximadamente un mes. En el caso de que esta afección tenga una duración mayor a 30 días es razonable iniciar tratamiento. Al tratarse de una alteración del olfato posviral se ha considerado iniciar el entrenamiento olfatorio ya que es una terapia poco costosa y sin efectos adversos conocidos y ha mostrado ser efectiva. En la terapia olfatoria se utilizan diferentes tipos de olores (limón, rosas, clavo, eucalipto, café, chocolate, canela, vainilla) y se solicita al paciente que los huelga por al menos 20 segundos dos veces al día, esto con una duración mayor a tres meses si es posible.(19)

ANTECEDENTES

El primer estudio en describir alteraciones olfatorias en la infección por SARS-CoV-2 fue Mao et al, en China, en el cual evaluaron a 214 pacientes infectados: 5.1% de estos tuvieron alguna alteración olfatoria.(20) Posteriormente Klopstein et al. estudio la prevalencia y particularidades de la anosmia en el contexto de la COVID-19. Utilizando una muestra de 114 pacientes reportaron una incidencia de alteraciones olfatorias en 47% de los participantes, describieron una duración media de 8.9 días de las alteraciones olfatorias en estos pacientes.(4)

En la población mexicana, Romero-Gameros et al estudiaron la prevalencia de las alteraciones olfatorias en la infección por SARS-CoV-2. Se incluyó a 139 pacientes sospechosos de COVID-19, de los cuales 71 (51.7%) tuvieron infección por SARS-CoV-2 comprobada por RT-PCR. 50% de los pacientes SARS-CoV-2 positivos reportaron algún grado de disminución del olfato, mientras que 4.17% reportaron algún tipo de parosmia.(17)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones del sentido del olfato impactan de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes ya que afectan la selección e ingesta de nutrientes, aumentan el riesgo de ingerir alimentos en mal estado o sustancias tóxicas, lo que conlleva a un aumento del riesgo de muerte por exposición de sustancias tóxicas, fuego, humo y explosiones de gas.(10) Actualmente se ha observado una fuerte asociación entre la infección por el COVID-19 y las alteraciones del olfato demostrado ya en múltiples poblaciones alrededor del planeta. A la fecha existen algunos estudios en los cuales reportan alteraciones olfatorias en aproximadamente 50% de los pacientes infectados por COVID-19. Las alteraciones olfatorias en este contexto tienen una duración de aproximadamente 8.9 días.(4) Sin embargo, se han detectado algunas debilidades en estos estudios, tales como: la inclusión de pacientes con enfermedades nasosinusales crónicas inflamatorias y/o alérgicas, lo

que pudiese derivar en un sesgo de susceptibilidad, aumentando la duración de la pérdida del olfato; la utilización de instrumentos que permitan medir de manera cuantitativa la pérdida del olfato. No existen estudios en nuestra población los cuales demuestren la duración de las alteraciones olfatorias en la infección por SARS-CoV-2 hasta la fecha.

3. JUSTIFICACION

La realización del presente estudio, permitirá al clínico conocer las características clínicas en relación al tiempo y forma de presentación, la duración y el pronóstico de las alteraciones olfatorias secundarias a infección por SARS-CoV-2 con el objetivo de establecer un diagnóstico oportuno y tratamiento para prevenir futuras secuelas.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la duración de las alteraciones del olfato secundaria a infección por SARS-CoV-2?

5. HIPÓTESIS

Las alteraciones del olfato secundarias a infección por SARS-CoV-2 tienen una duración entre 8 y 28 días.(18)

6. OBJETIVOS

GENERAL: determinar la duración de las alteraciones del olfato secundarias a infección por SARS-CoV-2.

ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas de la pérdida del olfato secundaria a infección por SARS-CoV2
2. Medir la severidad de la pérdida del sentido del olfato secundaria a COVID-19 mediante la escala visual análoga.
3. Medir la magnitud de asociación entre la pérdida del olfato y la infección por SARS-CoV-2

4. Medir la magnitud de asociación entre la sintomatología respiratoria y no respiratoria con la infección por SARS-CoV-2
5. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la alteración del olfato como instrumento diagnóstico para infección por SARS-CoV-2.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, observacional, longitudinal, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO, POBLACIÓN Y TEMPORALIDAD

Población de estudio

Pacientes que acudieron al Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años, al servicio de *TRIAGE* respiratoria con sospecha diagnóstica de COVID-19; en el periodo de tiempo comprendido del 25 de mayo al 30 de junio 2020; los cuales se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para participar en el estudio los pacientes debieron de cumplir con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 17 años, haberse recolectado hisopado nasofaríngeo para RT-PCR SARS-CoV-2, pacientes candidatos a manejo ambulatorio (enfermedad leve-moderada) y aceptar de forma voluntaria participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes mayores de 65 años, antecedentes de Parkinson, Alzheimer, rinitis alérgica, cirugía transesfenoidal, traumatismo craneoencefálico severo, rinosinusitis crónica con o sin pólipos, antecedente de alteración del olfato de cualquier tipo, tumor cerebral.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no contaron con resultado de RT-PCR para SARS-Cov-2, y aquellos que se perdieron durante el seguimiento.

10. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra de acuerdo a la frecuencia hipotética de trastornos del olfato en pacientes con COVID-19. Frecuencia hipotética de alteraciones del olfato del 98% (21) (límite de confianza de 5% y efecto de diseño de 1)

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	1000000
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	98%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/--%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	31
80%	13
90%	22
97%	37
99%	53
99.9%	85
99.99%	119

Ecuación

$$\text{Tamaño de la muestra } n = [\text{EDFF} \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]$$

Fuente: Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión. www.OpenEpi.com,

11. DESCRIPCIÓN METODOLOGICA DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en un consultorio adjunto al área de *TRIAGE* respiratorio, en el cual, posterior a la valoración por el médico encargado del *TRIAGE* respiratorio, un equipo de 3 residentes voluntarios de Otorrinolaringología realizó la recolección de datos *demográficos* y la aplicación de cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato.

Características demográficas y antecedentes médicos.

Los siguientes datos se obtuvieron mediante interrogatorio directo: nivel educativo, edad, sexo, antecedentes quirúrgicos, comorbilidades, síntomas generales, respiratorios, no respiratorios (cefalea, tos, fiebre, astenia, mialgias, artralgias, conjuntivitis, diarrea, entre otros) y síntomas otorrinolaringológicos. Los datos se ingresaron a una base de datos electrónica para su posterior análisis.

Cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato

En el anexo 1 se muestra el cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato utilizado.

Seguimiento.

El seguimiento se realizó vía telefónica y mediante una encuesta vía internet por medio de *SurveyMonkey*®, a los 7, 14 y 21 días posteriores a la valoración en el servicio de urgencias y a la toma de PCR, en los cuales se contestaron las siguientes preguntas.

1. Indicar si habían experimentado pérdida del olfato
 - a. Si
 - b. No
2. Cuantificar la pérdida del olfato con la escala visual análoga **Ver anexo 1 A**
 - a. 0 es igual a sin pérdida del olfato y 10 es pérdida completa

3. Contestar cuando empezó la pérdida del olfato en el sujeto
 - a. Es mi único síntoma
 - b. Fue mi primer síntoma, antes que aparecieran el resto de los síntomas,
 - c. Apareció al mismo tiempo que los otros síntomas
 - d. Apareció después de los otros síntomas **Ver anexo 1 B**
4. Indicar la duración de la pérdida del olfato
 - a. Todavía tengo pérdida del olfato a pesar de haberme recuperado totalmente de los síntomas en la garganta o nariz, o de los síntomas generales.
 - b. Todavía tengo pérdida del olfato y síntomas en la garganta o nariz, o síntomas generales.
 - c. La pérdida del olfato tuvo una duración de determinados días y me he recuperado de los síntomas en la garganta o nariz, o de los síntomas generales.

Diagnóstico de SARS-CoV-2.

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se realizó mediante la detección viral, en muestra de hisopado nasofaríngeo, a través de RT-PCR. Se tomó muestra a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, posterior a la entrevista y aplicación de cuestionarios. La muestra fue recolectada por personal de laboratorio clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI y fueron enviadas al Laboratorio Central de Epidemiología del Centro Médico Nacional “La Raza” para su procesamiento, siguiendo normas internacionales para el transporte de sustancias infecciosas. El procesamiento de la muestra para

detección de SARS-CoV-2 se realizó de acuerdo a los lineamientos certificados por el *National Institute for Diagnosis and Epidemiological Referral* (10)

12. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables de estudio

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1 = hombre 2 = mujer
Escolaridad	Categoría	Ordinal	Grado de instrucción académica	Grado de escolaridad	0= S/E 1=Secundaria 2=Bachiller 3= Licenciatura. 4= Maestría o doctorado

VARIABLE INDEPENDIENTE					
RT-PCR en tiempo real SARS-CoV-2	Cualitativa dicotómica	Nominal	Técnica molecular para la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)	Detección y amplificación de ácidos nucleicos, de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas y clínicas	1=Positivo 2=Negativo

VARIABLE DEPENDIENTE

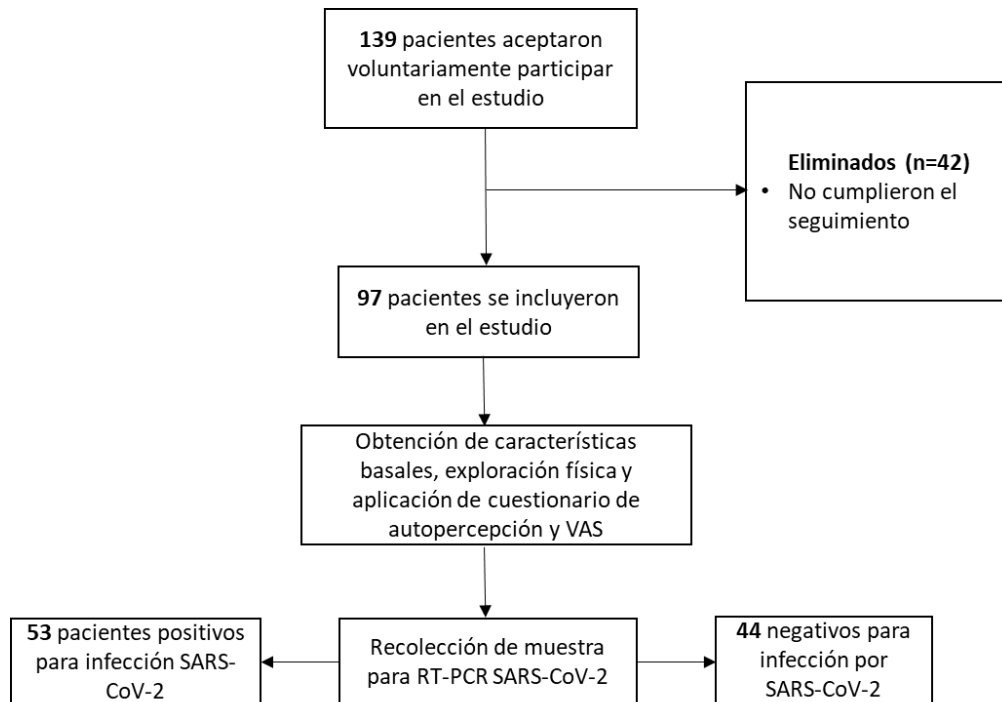
Alteraciones subjetivas del olfato	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato	Presencia o ausencia de alteración del olfato	1=Si 2=No
Grado de alteración del olfato	Cuantitativa discreta	Razón	Escala visual análoga	Grado de alteración del olfato de acuerdo a la escala visual análoga, donde 0 es ausencia total del olfato y 10 función olfativa normal	0 al 10

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva e inferencial, tomando en cuenta medidas de tendencia central y dispersión. Para la comparación de frecuencias y proporciones se utilizó prueba estadística de chi cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en casillas. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó prueba estadística de U de Mann-Whitney o prueba t de acuerdo a la distribución de las variables. Para determinar la normalidad en la distribución de las variables se aplicó la prueba de Shapiro–Wilk. Se realizó un análisis estratificado de Mantel y Haenszel para evaluar la asociación de los síntomas con la probabilidad de obtener un resultado positivo para SARS-CoV-2. Se calculó sensibilidad y especificidad, razón de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR-), exactitud y área bajo la curva (AUC) para cada síntoma como instrumento diagnóstico para la identificación de infección por SARS-CoV 2. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó programa estadístico, SPSS versión 25.0 (IBM SPSS *Statistics for Windows*).

Armonk, NY: IBM Corp), Stata SE software versión16 (StataCorp, TX, USA) y MedCalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php (Version 20.009; accessed August 10, 2021)).

14.FLUJOGRAMA



15.ASPECTOS ÉTICOS

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio prospectivo se considera como una investigación sin riesgo. En cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto

Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

La recopilación de los datos se realizará una vez que el protocolo sea evaluado y aprobado por el Comité local de investigación de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud

16. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

HUMANOS: Médico Residente de la especialidad en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Asesor metodológico y Asesor clínico.

MATERIALES: Expedientes clínicos electrónico, reporte de estudios de RT-PCR, , equipo de cómputo, 300 horas internet, 100 hojas blancas tamaño carta.

El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio

FINANCIEROS: Proyecto parcialmente autofinanciado, estudios de RT.PCR y expedientes clínicos propiedad del Instituto Mexicano del Seguro social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Otorrinolaringología, Ciudad de México.

17. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Todos los procedimientos realizados se siguieron de acuerdo la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el manejo de desechos biológicos – infecciosos 087. Por otra parte, los expedientes clínicos han sido y serán integrados de acuerdo a la NOM 004.

18. RESULTADOS

Características Basales.

Durante el periodo del estudio, se evaluaron un total de 1425 pacientes en el servicio de urgencias por sospecha de COVID-19, 139 pacientes aceptaron de manera voluntaria participar en el estudio, de los cuales 42 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Se incluyó un total de 97 pacientes de los cuales 54.6% fueron positivos para SARS-CoV-2. Del grupo SARS-CoV-2 positivo el 66.04% fueron del género femenino, con una edad media de 38.62 años ($SD \pm 10.48$). De nuestra muestra total de 97 pacientes: 49 pacientes presentaban alteración del olfato, 36 de ellos SARS-CoV2 positivos y 13 eran negativos. No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los pacientes. *Tabla 1*

Antecedentes médicos en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

La comorbilidad que se presentó con mayor frecuencia fue la hipertensión arterial sistémica (9.43%, $p=0.72$), asma (5.66%, $p=1.00$) y diabetes mellitus tipo 2 (1.89%, $p=0.32$). *Tabla 1*

Presentación clínica en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

Los síntomas generales más comúnmente encontrados en nuestra muestra fueron: cefalea (60.38%, $p=0.74$), astenia (56.60%, $p=0.18$), tos (52.83%, $p=0.34$), mialgias (47.17%, $p=0.46$), artralgias (41.51%, $p=0.22$), diarrea (20.75%, $p=0.21$), fiebre (20.75%, $p=0.97$), conjuntivitis (13.21%, $p=0.95$), taquicardia (5.66%, $p=0.10$). De los síntomas otorrinolaringológicos, la odinofagia fue el síntoma más frecuente (54.72%, $p=0.98$) seguido de alteraciones del olfato (45.28%, $p=0.001$), rinorrea (30.19%, $p=0.94$), disosmia (3.77%, $p=0.49$) y obstrucción nasal (3.77%, $p=1.0$). *Tabla 1 y 2.*

Análisis estratificado de la sintomatología de pacientes SARS-CoV-2 positivos

Las alteraciones en el olfato tuvieron una razón de momios (*OR*) de 5.24 (IC 95% [1.75-17.48]) ($p<0.001$), disnea *OR* de 0.40 (IC 95% [0.006-8.079]) ($p=0.45$), escalofríos *OR* de 0.82 (IC 95% [0.01-66.40]) ($p=0.89$), congestión nasal *OR* de 0.82 (IC 95% [0.05-11.83]) ($p=0.84$), rinorrea *OR* de 1.03 (IC 95% [0.39-2.72]) ($p=0.94$), el resto de la sintomatología asociada se puede ver en la *tabla 4 y figura 2.*

Duración de las alteraciones olfatorias en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

En lo que respecta a las alteraciones olfatorias: 75% de los pacientes no tuvieron recuperación de las alteraciones olfatorias al finalizar el seguimiento a los 21 días de su prueba PCR-RT ($p=0.35$). El 16.66% de los pacientes tuvieron una recuperación de la alteración olfatoria dentro de la primera semana, dentro de la segunda semana ningún paciente tuvo mejoría, mientras que de los días 15 a 21 el 4.16% de los pacientes tuvo mejoría olfatoria. El porcentaje de pacientes que presentó mejoría de las alteraciones olfatorias fue de 25% ($p=0.005$). Solamente 8.33% de los pacientes con alteraciones olfatorias y SARS-CoV-2 positivo lo reportaron como su único síntoma, mientras que 12.5% de los pacientes con alteraciones olfatorias y SARS-CoV-2 positivo lo reportaron como su síntoma inicial, tardando una mediana 1 día con rango intercuartílico de 1 a 5 días en aparecer el resto de los síntomas ($p=1.00$). 37.5% refirió que la disfunción olfatoria apareció junto con el resto de la sintomatología y 41.66% de los pacientes refirió que apareció después del resto de los síntomas con una mediana 2 días con rango intercuartílico de 2 a 3 días ($p=0.07$). Los pacientes SARS-CoV-2 negativos con anosmia fueron solamente 6 (20% de los pacientes con anosmia) de los cuales ninguno refirió recuperación del olfato antes de los 21 días a los cuales finalizó nuestro seguimiento y ninguno de ellos reportó su alteración del olfato como su síntoma inicial o único.

Tabla 3, 6 y figura 1.

Cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato en pacientes SARS-CoV-2 positivos

El 45.82% de los pacientes SARS-CoV-2 positivos, refirieron presentar alteración del sentido del olfato, con un puntaje medio en la escala visual análoga de 6.25 ± 3.220 ($p=0.001$)

Con respecto al inicio de la pérdida olfatoria el 41.66% refirieron inició después de la sintomatología general con una mediana de 2 días con rango intercuartílico de 2 a 3 días ($p=0.07$), 37.5% ($p=0.014$) al mismo tiempo que los síntomas generales, 12.5% ($p=0.014$) lo refirieron como el primer síntoma, apareciendo el resto de los síntomas 1 día con un rango intercuartílico de 1 a 5 días ($p=1$), y 8.33% ($p=0.0$) como único síntoma. *Ver tabla 2*

En lo que respecta a la evaluación de la exactitud diagnóstica del cuestionario de auto percepción como instrumento de escrutinio para SARS-CoV-2 se obtuvo una sensibilidad del 50%, especificidad del 80.59%, Valor predictivo positivo (VPP) 73.46%, Valor predictivo negativo (VPN) 60%, razón de verosimilitud positiva (LR+) 2.57%, una razón de verosimilitud negativa (LR-) del 0.62% y una exactitud de prueba de 64.74 ($p=0.000$) y un AUC 0.66 ± 0.04 (IC 95% [0.58-0.74]) Ver tabla 5.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue estudiar la relación de los trastornos olfatorios con la infección de SARS-CoV-2: la prevalencia, su duración, momento de aparición, así como su relación con otros síntomas en los pacientes infectados con SARS-CoV-2 en población mexicana

Si bien la enfermedad por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular cada vez existe mayor evidencia que apoya la importancia de las manifestaciones quimiosensoriales en la evaluación y detección temprana de pacientes con sospecha de COVID- 19. (17) En el contexto actual de COVID-19, la alteración del olfato en ausencia de obstrucción nasal es altamente sugerente de enfermedad por SARS-CoV-2 por lo que deben tomarse las precauciones necesarias, incluidos el aislamiento y la consideración de la toma de muestra SARS-CoV-2 RT-PCR.

Wee et al (22), obtuvieron una sensibilidad de 22.7% (95% CI [20.4–35.0%]), una especificidad de 94.8% (95% CI [93.0–96.3%]) para trastornos del olfato auto reportados. Martin-Sanz et al (7), realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyó a 355 pacientes; el grupo control estuvo conformado por 140 pacientes con resultado negativo para SARS-CoV-2 y el grupo de casos estuvo conformado por 215 pacientes con resultado positivo para SARS-CoV-2. En este estudio encontraron que la hiposmia era un fuerte predictor de infección para SARS-CoV-2 con un OR de 4.88 ($p=0.000$), seguido por fiebre OR de 2.38 ($p=0.000$) y tos OR de 1.83 ($p=0.029$).

Haehner et al (23), realizaron un estudio observacional, transversal, en población europea, en el que se incluyeron 500 pacientes, a los cuales se les aplicó un cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato, encontrando que 69 pacientes (13%) presentaron alteraciones del olfato, de estos mismos 22 de ellos (32%) presentó infección por SARS-COV2 diagnosticada por RT-PCR.

Kosugi M et al.(8) realizaron un estudio por encuesta vía internet en población brasileña, reportando una muestra total de 253 pacientes de los cuales 212 (83.79%) reportó alteraciones del olfato. De la muestra total 183 (86.32%) pacientes fueron sometidos a prueba de SARS-COV2 de los cuales 145 pacientes tuvieron una prueba con resultado positivo (79.23%). Solamente 37 pacientes con anosmia tuvieron un resultado negativo a la prueba de PCR-RT. En los pacientes con SARS-CoV-2 positivo 72 (49.65%) pacientes tuvieron una recuperación completa de la sintomatología, con una media de días de recuperación de 10 a 21 días.

T. Klopfenstein et al.(4) et al realizaron un estudio de 114 pacientes en población europea, donde 54 (47.36%) de ellos tenía SARS-CoV-2 diagnosticado y anosmia, el inicio de la alteración olfatoria en estos pacientes fue de 4.4 días tras el inicio de la infección, la duración promedio de la anosmia fue de 8.9 ± 6.3 días.

En nuestra serie encontramos una prevalencia de infección por SARS-CoV-2 de 54.63%, los síntomas más prevalentes fueron cefalea, fiebre y tos (60.38%, 56.60 y 52.83% respectivamente) similar a lo encontrado por Kosugi EM et al. (8) con tos (57.2%), cefalea (52.4%) y fiebre (49.7%). Los síntomas que más se asociaron a SARS-CoV-2 fueron las alteraciones olfatorias con una razón de momios (OR) de 5.24 (IC 95% [1.75-17.48]) ($p=0.0008$), tos OR de 1.47 (IC 95% [0.61-3.56]) ($p=0.343$), fiebre con un OR de 1.01 (IC 95% [0.033-3.12]) ($p=0.97$), disnea OR de 0.40 (IC 95% [0.006-8.07]) ($p=0.45$), rinorrea con un OR de 1.03 (IC 95% [0.39-2.72]) ($p=0.94$). En comparativa con el estudio realizado por Martín-Sanz et al (7) la hiposmia también fue un fuerte predictor para infección por SARS-CoV-2 con un OR de 4.88 ($p=0.000$), seguido por fiebre OR de 2.38 ($p=0.000$) y tos OR de 1.83 ($p=0.029$), sin embargo, en nuestro estudio solamente las alteraciones olfatorias tuvieron significancia estadística, esto puede ser explicado por las

diferencias en tamaño de muestra. Los trastornos del olfato reportados por auto percepción tuvieron una sensibilidad del 50%, especificidad del 80.59% (95% CI [1.75-17.48%]) ($p=0.000$), resultados similares con los anteriormente reportados por Wee et al.

En nuestro estudio se incluyó un total de 97 pacientes, de estos 30 (30.92%) tuvieron pérdida del olfato. De los pacientes que presentaron pérdida del olfato 24 (24.72%) pacientes tuvieron un resultado positivo PCR-RT SARS-CoV-2. En cuanto a la duración de la pérdida del olfato se obtuvo que el 25% de los pacientes fue menor de 21 días y mayor a 21 días en el 75% restante, sin observar significancia estadística ($p=0.30$). Estos datos son similares a los reportados por Moein et al.(21) quienes observaron que a las 3 semanas de seguimiento solo un 27% de los pacientes recuperaron el olfato. De los pacientes con alteraciones olfatorias y resultado positivo a SARS-CoV-2 8.33% ($p=0.00$) lo reporta como su único síntoma, 12.50% ($p=0.15$) lo reporto como su primer síntoma apareciendo este en una mediana de 1 día (RIC: 1-5 días) antes al resto de la sintomatología ($p=1.00$). 37.5% refirió que la disfunción olfatoria apareció junto con el resto de la sintomatología ($p=0.014$) y 41.66% de los pacientes refirió apareció después del resto de los síntomas ($p=0.014$) con una mediana de 2 días (RIC: 1-2 días) ($p=.007$). Estos resultados son semejantes a los encontrados por Niklassen et al(24)., quienes con un total de muestra de 111 pacientes SARS-CoV-2 positivos, 70% de ellos tuvieron alteraciones de la función olfatoria, al realizar el seguimiento 28 a 169 días después de la prueba inicial, solo 11% continúan con alteraciones del olfato. De los 6 pacientes SARS-CoV2 negativos con alteraciones olfatorias ninguno de ellos tuvo recuperación de las alteraciones olfatorias después de los 21 días. La presencia de alteración del olfato en el grupo SARS-CoV-2 negativo se pudo deber a falsos negativos de la RT-PCR, debido a tiene un rendimiento diagnóstico limitado, reportándose una baja sensibilidad del 60%.(25)

En base a los resultados expuestos anteriormente por nuestro estudio, sugieren una fuerte asociación entre las alteraciones del olfato y la enfermedad por SARS-CoV-2. Las alteraciones olfatorias pueden ser debidas al neurotropismo que presentan

los coronavirus humanos, ya demostrado en animales pequeños y en estudios de autopsias en tejido cerebral de pacientes con infección por SARS-CoV anteriormente. Por ello se ha propuesto que el potencial neuroinvasivo del COVID-19 puede ser parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria en pacientes con enfermedad severa o crítica. (25) Esta propuesta cobra más importancia al existir evidencia de alteraciones a nivel del bulbo olfatorio tal es el caso de lo reportado por Politi L. et al (26) Con base a los hallazgos por RMN se puede especular la invasión al sistema nervioso central a través de la vía olfatoria y causar alteraciones olfatorias de origen neurosensorial.

El virus del SARS-CoV-2 emplea la proteína espinosa S1 para interactuar con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) de la membrana celular con la ayuda de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), permitiéndole al virión adherirse a la superficie de la membrana celular. Las neuronas sensoriales olfativas (OSN) expresan niveles bajos del receptor de ACE2, pero las células envoltentes olfativas (OEC) parecen ser un blanco potencial del COVID-19, estableciendo estas células gliales una vía de transferencia hacia los axones de las OSN sin necesitar la presencia del receptor ACE2 en las OSN. Otra propuesta es que al encargarse las OEC del equilibrio hidroelectrolítico para el adecuado funcionamiento de las OSN, tras el daño a las OEC, este equilibrio se pierde conduciendo hacia alteraciones del olfato. (5)

Las alteraciones olfatorias son manifestaciones neurológicas que sugieren la cavidad nasal como una vía de entrada al sistema nervioso central. Existen diferentes mecanismos probables propuestas de las alteraciones olfatorias en la infección por COVID-19, como síndrome de hendidura olfatoria con obstrucción de la mucosa, síndrome de anosmia postviral, tormenta de citocinas, daño directo de las neuronas sensoriales olfativas y deterioro del centro de percepción olfativa en el cerebro. (5)

Las fortalezas de nuestro estudio son la naturaleza prospectiva de la recolección de información, el seguimiento de los pacientes el cual se realizó en 3 ocasiones diferentes el día de toma de muestra de PCR-RT, a los 7, 14 y 21 días de la toma

de muestra. Las debilidades de nuestro estudio son el tamaño de nuestra muestra relativamente pequeña, por lo cual muchos de los síntomas evaluados no tienen una significancia estadística (exceptuando las alteraciones del olfato); la naturaleza subjetiva de nuestro análisis al utilizarse encuestas vía telefónica o por internet en lugar de realizar estudios objetivos de pérdida del olfato; el porcentaje elevado de pérdidas durante el seguimiento; la falta de seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Si bien la enfermedad por SARS-CoV2 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular, cada vez existe mayor evidencia que apoya la importancia de las manifestaciones nasosinusales en la evaluación y detección temprana de pacientes sospechosos COVID-19. Nuestros datos sugieren que el 25% de los pacientes con alteración del olfato recuperan la función en un lapso menor de 21 días y que la presencia de alteración del olfato es altamente sugestiva de infección por SARS-CoV-2, debido a su fuerte asociación. Sin embargo, las alteraciones olfatorias no deberían considerarse como instrumento único para el cribado de la enfermedad debido a su bajo rendimiento diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Yazdanpanah N, Saghazadeh A, Rezaei N. Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Rev Neurosci.

2020 Oct;31(7):691–701.

2. Organization W health. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Jun;5(3):354–9.
4. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020/04/17. 2020 Aug;50(5):436–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305563>
5. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2020/06/02. 2020;41(5):102581. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563019>
6. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2020 Apr 28;163(1):132–4. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599820922992>
7. Martin-Sanz E, Riestra J, Yebra L, Larran A, Mancino F, Yanes-Diaz J, et al. Prospective Study in 355 Patients With Suspected COVID-19 Infection: Value of Cough, Subjective Hyposmia, and Hypogeusia. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 Nov 1;130(11):2674–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/lary.28999>
8. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020/05/25. 2020;86(4):490–6. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534982>

9. Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? . Vol. 80, Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello . scielocl ; 2020. p. 247–58.
10. Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2001 Feb 1;52(1):423–52. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.423>
11. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan;31(1):3–7.
12. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 Apr;79(4):268–82.
13. Mullol J, Mariño-Sánchez F, Valls M, Alobid I, Marin C. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. Vol. 145, *The Journal of allergy and clinical immunology*. United States; 2020. p. 773–6.
14. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Aug;20(10):61.
15. Salud S de. Informe técnico diario COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 8]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/657668/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.07.28.pdf
16. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front public Heal*. 2020;8:383.
17. Carlos A, Romero-Gameros C, Lopez-Moreno M, Anaya-Dyck A, Flores-Najera S, Mendoza-Zubieta V, et al. Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS- CoV-2. Análisis preliminar. 2020 Sep 8;
18. D’Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2021 Jan;164(1):82–6.

19. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 23;323(24):2512–4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
20. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683–90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
21. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Aug;10(8):944–50.
22. Wee LE, Chan YFZ, Teo Nwy, Cherng BPZ, Thien SY, Wong HM, et al. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. Vol. 277, *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020. p. 2389–90.
23. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(4):175–80.
24. Niklassen AS, Draf J, Huart C, Hintschich C, Bocksberger S, Trecca EMC, et al. COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre study on Smell and Taste. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5):1095–100.
25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12;323(18):1843–4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
26. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020 Aug;77(8):1028–9.

Tabla1.- Características basales de los pacientes (n=97)

Variable	Total de pacientes (n=97)	Pacientes SARS CoV2 positivos (n=53)	Pacientes SARS CoV2 negativos (n=44)	Valor de p
Edad mediana (RIC)	37(30-45)	38(32-47)	36.5(29.5-42)	0.36*
Género, n (%)				
Femenino	65(67.01%)	35(66.04%)	30(68.18%)	0.823**
Masculino	32 (32.99%)	18(33.96%)	14(31.82%)	0.823**
Nivel educativo, n (%)				
Secundaria	10(10.31%)	6(11.32%)	4(9.09%)	0.68***
Preparatoria	30(30.93%)	19(35.85%)	11(25.00%)	0.68***
Carrera Técnica	10(10.31%)	6(11.32%)	4(9.09%)	0.68***
Licenciatura	31(31.96%)	15(28.30%)	16(36.36%)	0.68***
Posgrado	3(3.09%)	2(3.77%)	1(2.27%)	0.68***
Maestría	13(13.40%)	5(9.43%)	8(18.18%)	0.68***
Antecedentes médicos, n (%)				
Diabetes mellitus tipo 2	4(4.12%)	1(1.89%)	3(6.82%)	0.32***
Hipotiroidismo	2(2.06%)	1(1.89%)	1(2.27%)	1.00***
Hipertensión arterial sistémica	8(8.25%)	5(9.43%)	3(6.82%)	0.72***
Cáncer de colon	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1.00***
Asma	5(5.15%)	3(5.66%)	2(4.55%)	1.00***
Migraña	2(2.06%)	1(1.89%)	1(2.27%)	1.00***
Cardiopatía isquémica	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1.00***
Trastorno depresivo	1(1.03%)	0(0%)	1(2.27%)	0.45***
Síntomas generales				
Cefalea	60(61.86%)	32(60.38%)	28(63.64%)	0.74**
Tos	47(48.45%)	28(52.83%)	19(43.18%)	0.34**

Astenia	49(50.52%)	30(56.60%)	19(43.18%)	0.18**
Fiebre	20(20.62%)	11(20.75%)	9(20.45%)	0.97**
Mialgias	49(50.52%)	25(47.17%)	24(54.55%)	0.46**
Artralgias	35(36.08%)	22(41.51%)	13(29.55%)	0.22**
Conjuntivitis	13(13.40%)	7(13.21%)	6(13.64%)	0.95**
Diarrea	25(25.77%)	11(20.75%)	14(31.82%)	0.21**
Dolor torácico	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1***
Escalofrió	2(2.06%)	1(1.89%)	1(2.27%)	1***
Taquicardia	3(3.09%)	3(5.66%)	0(0%)	0.24***
Lumbalgia	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1***
Disnea	3(3.09%)	1(1.89%)	2(4.55%)	0.58***
Dolor Retroocular	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1***
Náusea	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1***
Síntomas Otorrinolaringológicos				
Rinorrea	29 (29.90%)	16(30.19%)	13(29.55%)	0.94**
Congestión nasal	4(4.12%)	2(3.77%)	2(4.55%)	1***
Plenitud ótica	1(1.03%)	1(1.89%)	0(0%)	1***
Dolor Nasal	1(1.03%)	0(0%)	1(2.27%)	0.45***
Disosmia	2(2.06%)	2(3.77%)	0(0%)	0.49***
Hiposmia-anosmia	30(30.93%)	24(45.28%)	6(13.64%)	0.001**
Odinofagia	53(54.64%)	29(54.72%)	24(54.55%)	0.98**

Abreviaciones: *DE* Desviación estándar, *RIC* Rango intercuartílico

*valor de p estimada con prueba de U- Mann Whitney **valor de p estimado con prueba de Chi cuadrada de Pearson, *** valor de p estimado con prueba exacta de Fisher

Tabla 2.- Resultados del cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato (n=97)				
Variable	Total de pacientes (n=97)	Pacientes SARS CoV2 positivos (n=53)	Pacientes SARS CoV2 negativos (n=44)	Valor de p

¿Tiene usted pérdida del olfato? , n (%)				
No	67(69.07%)	29 (54.72%)	38(86.36%)	0.001*
Si	30(30.93%)	24(45.28%)	6(13.64%)	0.001*
	Total de pacientes (n=30)	Pacientes SARS CoV2 positivo (n=24)	Pacientes SARS CoV2 negativo (n=6)	Valor de p
Puntaje de escala visual análoga, media±DE	6.3 ±3.196	6.25 ±3.220	6.5 ±3.391	0.001*
¿Cuándo empezó su pérdida del olfato? (n,%)				
1.-Es mi único síntoma.	2(6.67%)	2(8.33%)	0(0%)	0.0***
2.- Fue mi primer síntoma	3(10%)	3(12.50%)	0(0%)	0.014***
2 a.-Días antes de la aparición de alteración olfativa previo a síntomas generales mediana RIC	1(1-2)	1(1-5)	1.5(1-2)	1.00****
3.- Apareció al mismo tiempo que los otros síntomas	11(36.66%)	9(37.50%)	2(33.33%)	0.014***
4.-Apareció después de los otros síntomas,	14(46.66%)	10(41.66%)	4(66.66%)	0.014***
4ª.-Días después de inicio al resto de los síntomas mediana RIC	3(2-3)	2(2-3)	3(2-5)	0.07****

Abreviaciones: *DE* Desviación estándar, *RIC* Rango intercuartílico,

*valor de p estimada con Chi cuadrada de Pearson **valor de p estimado con prueba de T de Student, *** valor de p estimado con prueba exacta de Fisher, **** U de Mann Whitney

Tabla 3.- Resultados de cuestionario de seguimiento de persistencia de alteración del olfato (n=30)

Variable	Total de pacientes (n=30)	Pacientes SARS CoV2 positivos (n=24)	Pacientes SARS CoV2 negativos (n=6)	Valor de p*
Cuanto tiempo ha padecido alteración en el olfato?				
1.-Persiste con alteración del olfato a pesar de recuperarse de síntomas generales	12(40%)	8(33.33%)	4(66.66%)	0.35***
2.- Persiste con alteración del olfato y síntomas generales	13(43.33%)	11(45.83%)	2(33.33%)	0.35***
3.- Recuperación de alteración del olfato y síntomas generales (Duración días alteración del olfato)	5(16.66%)	5(20.83%)	0	0.35***
Duración de los días con pérdida del olfato				
Mayor a 21 días	24(80%)	18(75%)	6(100%)	0.30***
Menor a 21 días	6(20%)	6(25%)	0	0.30***

DE desviación estándar, RIC Rango intercuartílico

*valor de p estimada con Chi cuadrada de Pearson **valor de p estimado con prueba de T de Student, *** valor de p estimado con prueba exacta de Fisher, **** U de Mann Whitney

Tabla 4.- Análisis de la sintomatología en la población total			
Síntomas	OR	95%CI	Valor de p*
Cefalea	0.870	0.3506-2.1477	0.7422
Odinofagia	1.006	0.4174-2.4250	0.9865
Tos	1.473	0.6117-3.5636	0.3438
Astenia	1.7162	0.7104-4.1636	0.1881

Fiebre	1.0185	0.3389-3.1289	0.9710
Mialgias	0.7440	0.3087-1.7887	0.4695
Artralgias	1.6923	0.6707-4.3362	0.2219
Conjuntivitis	0.9637	0.2530-3.7922	0.9508
Diarrea	0.5612	0.2009-1.5478	0.2149
Rinorrea	1.0311	0.3945-2.7256	0.9451
Congestión Nasal	0.8235	0.0575-11.8316	0.8490
Escalofrió	0.8269	0.0103-66.4005	0.8941
Disnea	0.4038	0.0067-8.0799	0.4515
Hiposmia	5.2413	1.7569-17.4817	0.0008

OR: Razón de momios, 95%CI – Intervalos de confianza, p* Valor de p estimado con prueba X² de Pearson

Tabla 5.- Valor predictivo del cuestionario de autopercepción de trastornos del olfato para detección de pacientes con COVID-19

	Cuestionario	Valor de p*
Sensibilidad	50	=0.000
Especificidad	80.59	
VPP	73.46	
VPN	60	
LR +	2.57	
LR -	0.62	
Acurracy	64.74	
		IC 95%
AUC (±DE)	0.66 ± 0.04	0.58-0.74

DE Desviación estándar, VPP valor predictivo positivo, VPN valor predictivo negativo, LR+ likelihood ratio+, LR- likelihood ratio-, AUC área bajo la curva, * valor de p estimado con prueba Pearson X²

Tabla 6.- Duración de las alteraciones olfatorias en pacientes SARS CoV2 positivos y negativos

Variable	Total de pacientes (n=30)	Pacientes SARS CoV2 positivos (n=24)	Pacientes SARS CoV2 negativos (n=6)	Valor de p*
Duración de la pérdida del olfato mayor a 21 días.	25 (83.33%)	19 (79.16%)	6 (100%)	0.005
Duración de la pérdida del olfato ≤ 7 días	4(13.33%)	4(16.66%)	0	0.005
Duración de la pérdida del olfato 8 a 14 días	0	0	0	0.005
Duración de la pérdida del olfato 15 a 21 días	1(3.33%)	1(4.16%)	0	0.005

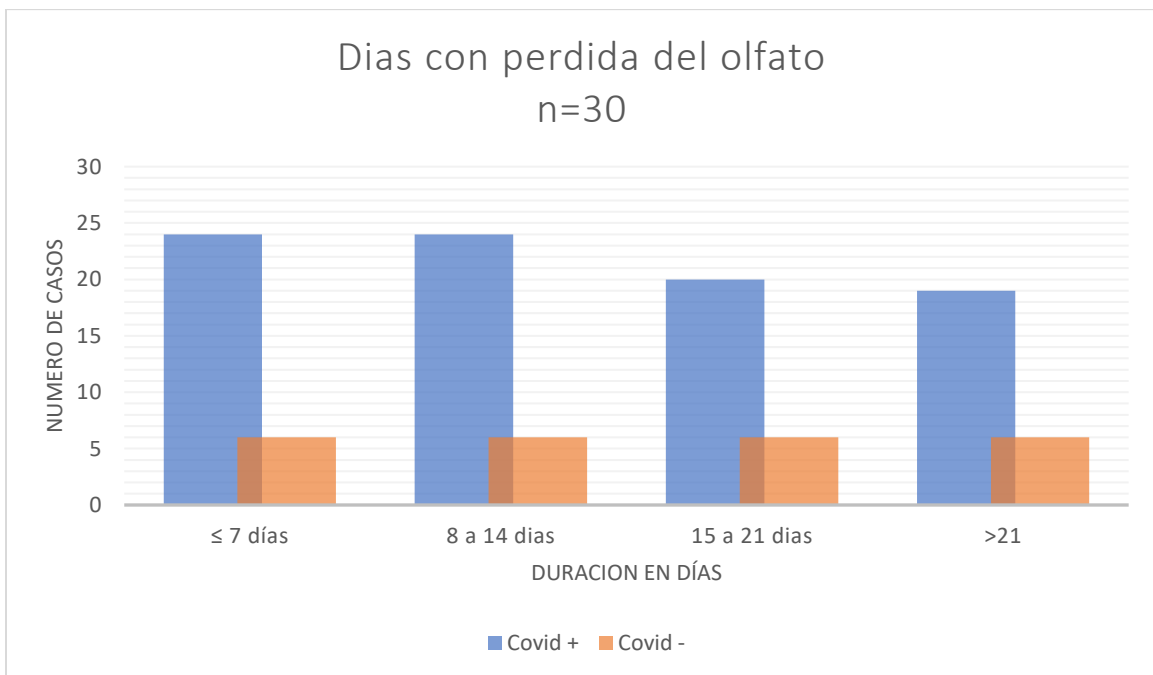


Figura 1: Grafica Comparativa duración de pérdida olfatoria expuesta en curva de supervivencia.

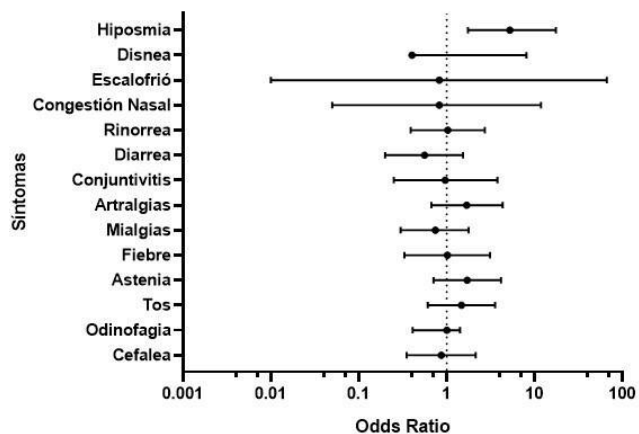


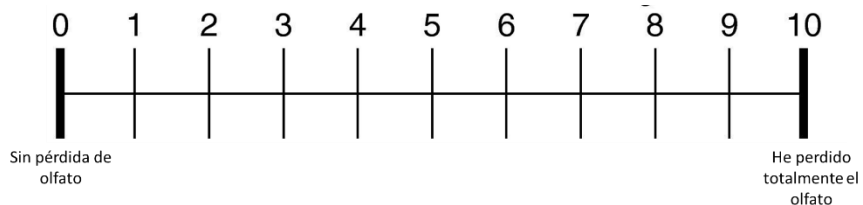
Figura 2: Grafica Comparativa de sintomatología con Razón de momios e intervalos de confianza.

ANEXO 1

A. ¿Tiene usted pérdida del olfato?

Si _____ NO _____

Por favor cruce la línea horizontal con la línea vertical en el punto que considere apropiado, donde 0 es SIN PÉRDIDA del olfato y 10 es PÉRDIDA TOTAL del olfato



B. ¿Cuándo empezó su pérdida del olfato?

1. Es mi único síntoma.
2. Fue mi primer síntoma, antes que apareciera el resto de los síntomas.

3. Apareció al mismo tiempo que los otros síntomas.
4. Apareció después de los otros síntomas