



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**IDENTIFICACIÓN DE LOS DESORDENES OLFATORIOS
RECURRENTES POSTERIOR A LA INFECCIÓN POR SARS-
COV2**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA
DE CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DRA. PAULINA MONTSERRAT MORANDO DOMÍNGUEZ

TUTOR DE TESIS

DR. JUAN FRANCISCO GUTIÉRREZ PIEDRA

Ciudad Universitaria, CDMX 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURÁN
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. JUAN FRANCISCO GUTIERREZ PIEDRA
PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	4
JUSTIFICACIÓN.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.	14
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.	14
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	14
DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.....	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	15
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	16
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.	16
RECURSOS	16
ASPECTOS ÉTICOS.	17
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	17
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, hermanos y amigos por el amor, ánimos y apoyo que siempre me han brindado.

Por su apoyo y enseñanza a lo largo de este camino y ser mentor del presente trabajo al Dr. Juan Francisco Gutiérrez Piedra.

A los doctores María del Carmen del Ángel, Leonardo Padilla, Bernardo Galindo, Jorge Aguilar, Ivonne Cárdenas y Manuel Estrada, por ser mis maestros a lo largo de estos 4 años, y han sido guía y ejemplo a seguir en el aspecto profesional y personal.

MARCO TEÓRICO

En la cavidad nasal se encuentran dos tipos diferentes de epitelio: el epitelio respiratorio y el epitelio olfatorio (EO).

La mayor parte del área de la cavidad nasal está revestida por epitelio respiratorio, un epitelio columnar pseudoestratificado compuesto de células ciliadas, secretar células (caliciformes) y células basales. Las células en cáliz secretan moco que humedece el epitelio y las células ciliadas mueven el moco (junto con los agentes patógenos e irritantes inhalados) para su expulsión del cuerpo. Las células basales son pequeñas células progenitoras que pueden diferenciarse en todos los tipos de células del epitelio respiratorio. Su función es humedecer, enfriar o calentar el aire entrante y atrapar las partículas pequeñas antes de que ingresen a la vía aérea inferior. (Glezer et. al 2020).

El epitelio olfatorio

El EO es un epitelio columnar pseudoestratificado, que contiene células neuronales altamente especializadas, las neuronas sensoriales olfativas (NSO), que son responsables de la detección de olores. Los odorantes son reconocidos por una gran familia de receptores, expresados en los cilios de las NSO (Buck y Axel 1991). Estas neuronas luego transmiten la información sensorial al bulbo olfatorio (BO), que la transmite a la corteza olfatoria y a otros centros cerebrales superiores.

Se compone de diferentes tipos de células: las células de soporte, las NSO, las células basales, las células microvellosas y las de la glándula de Bowman. (Figura 1).

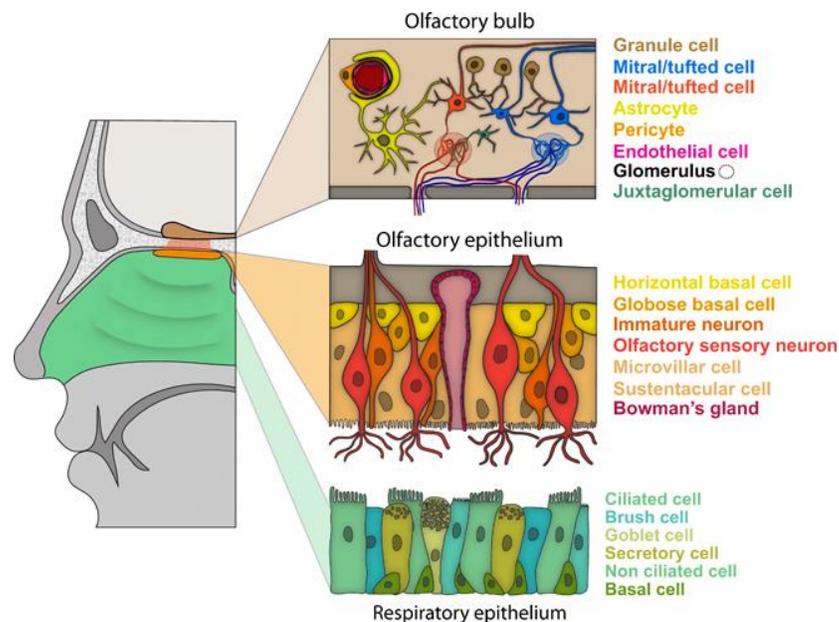


Figura 1. Esquema del epitelio respiratorio nasal, epitelio olfatorio y bulbo olfatorio. Vista sagital de la cavidad nasal humana, en la que los epitelios respiratorios y olfatorios están coloreados (izquierda). Para cada tipo de epitelio, se muestra un esquema de la anatomía y los tipos de células principales conocidos (derecha). En el bulbo olfatorio del cerebro (bronceado), los axones de las neuronas sensoriales olfativas se fusionan en glomérulos, y las células mitrales / en penacho inervan estos glomérulos y envían proyecciones olfativas a áreas olfativas posteriores. Los glomérulos también están inervados por células yuxtglomerulares, un subconjunto de las cuales

son dopaminérgicas. Tomado de Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C. et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Science Advances 6, DOI: 10.1126/sciadv.abc5801

- Células de soporte o sustentaculares: están unidas a la lámina basal pero sus cuerpos celulares se encuentran más apicalmente en el epitelio. Tienen forma columnar y su región apical está cubierta de microvellosidades. Brindan soporte y aislamiento a las NSO. Expresan citocromo P450 y otras enzimas, sugiriendo un papel en la desintoxicación de sustancias tóxicas inhaladas a las que está expuesto el EO, y también juegan un papel fagocítico, para eliminar las NSO muertas.
- Neuronas sensoriales olfativas (NSO): son el tipo de célula predominante en el EO. Son células bipolares especializadas cuyos cuerpos celulares ocupan una amplia región en el medio del epitelio. Cada neurona sensorial extiende un solo axón hacia el bulbo olfatorio, que cruza la placa cribiforme antes de alcanzar el bulbo olfatorio en el cerebro. En su lado apical, extiende una dendrita, que termina en cilios múltiples y largos especializados en contacto con el mundo exterior. Estos están cubiertos con receptores odorantes y se bañan en el moco que recubre la cavidad nasal. (Liang, 2018).
- Células basales: ubicadas en la región basal del epitelio. Pueden dividirse y diferenciarse para reemplazar NSO y todos los demás tipos de células del EO, durante el recambio normal o lesión. Existen dos tipos: las células basales horizontales (HBC), que están localizada más basalmente en el EO, en contacto directo con la lámina basal, y las células basales globosas (GBC), que se encuentran por encima de la capa de HBC. Proliferan a una tasa baja y muestran un fenotipo progenitor multipotente, que puede ser reclutados masivamente tras una lesión grave para regenerar todos los tipos de células en el EO (Herrick y col. 2017) .
- Glándulas de Bowman: se distribuyen por toda la mucosa, se encuentran debajo del OE, y proyectan conductos estrechos sobre la superficie epitelial, a través de los cuales segregan el moco que recubre el epitelio. El moco contiene proteínas de unión a olores (OBP) que transportan las moléculas aromáticas hidrófobas a través del moco hasta los cilios de las NSO, el sitio de detección de olores (Heydel et al. 2013).

En el **olfato fisiológico**, las moléculas detectadas por las (NSO), requieren unirse a proteínas específicas liberadas en el espacio extracelular por las células sustentaculares para ser procesadas por los receptores neuronales olfativos. Los estudios sugieren tres funciones principales de estas proteínas: introducción de sustancias odoríferas a los receptores olfativos, escisión de los quelantes hidrófobos a la fase acuosa y la promoción de la retirada de sustancias odoríferas de los receptores olfatorios. La activación de los receptores conduce a cascadas de transducción que producen potenciales de acción dentro de las neuronas receptoras olfativas.¹

Infección viral por SARS CoV-2

Un nuevo virus de la familia Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2 apareció a fines de 2019 en la provincia de Wuhan, China. Poco después, el virus se diseminó por todo el mundo y se convirtió en una pandemia.

El SARS-CoV-2 contiene como material genético una capa simple de ARN y se compone principalmente de tres estructuras protéicas: la proteína spike (S), la envoltura y la membrana. Como en otros CoVs, la

proteína S, es una proteína de superficie viral glicosilada que ancla el virus a la célula huésped, principalmente a través de unión a la enzima convertidora de angiotensina-2 humana (ACE2) (Glezer et al. 2020; Zhou et al. 2020; Hoffmann y col. 2020b; Walls y col. 2020), siendo además la captación viral facilitada adicionalmente por una proteasa, la TMPRSS2. Las células con alta expresión de ACE2 y TMPRSS2 tienen una fuerte capacidad de unión a virus y son particularmente susceptibles a la infección.¹⁻⁴

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 usan la misma ruta de entrada, sin embargo existen dos diferencias cruciales en el dominio de unión al SARS-CoV-2 que permite una mayor afinidad por el receptor ACE2 del huésped y, como consecuencia, mayor virulencia. Una diferencia radica en la alteración de dos hotspots virales, hotspot 31 y hotspot 353. Estos puentes salinos se estabilizan más en el sitio de unión del SARS-CoV-2. La segunda diferencia es un cambio estructural en la cresta de unión de la ACE2 causado por un motif de cuatro residuos, lo que resulta en un contacto más compacto y fuerte. (Las Casas Lima et al. 2021).

Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 en el organismo del huésped

El SARS-CoV-2 usa su proteína S para unirse a la ACE2. Para que una célula sea infectada es necesario que exprese un receptor de la proteína S, y en su superficie (o en una célula muy próxima) proteasas que sean capaces de activar proteolíticamente la proteína S. Una de las más conocidas es la proteasa de superficie celular TMPRSS2 (Hoffmann et al. 2020b). La TMPRSS2 escinde un punto específico de la proteína S, permitiendo así una conexión entre el dominio terminal C (CTD) de esta y la ACE2. Estudios recientes han demostrado que otra proteasa transmembrana, TMPRSS4, es capaz de realizar la misma función que TMPRSS2, siendo por tanto una proteasa alternativa para el SARS-CoV-2.

Un mecanismo alternativo para la activación de la proteína S después de unirse a ACE2, es a través de endocitosis y escisión por el pH dependiente cisteína proteasa cathepsina L (Simmons et al. 2005).²

Algunos tejidos expresan la ACE2, como los pulmones, el corazón, la mucosa ciliada nasal y oral, testículos, intestinos, órganos linfoides y cerebro, como resultado, son más susceptibles a la invasión del SARS-CoV-2. Datos han demostrado que las células del epitelio respiratorio de la cavidad nasal (células ciliadas y caliciformes) expresan niveles más altos de ACE2 en comparación con el pulmón y bronquiolar (Sungnak et al. 2020), sin embargo la TMPRSS2, mostró niveles de expresión de ARNm más bajos en la mucosa nasal que en todas las demás regiones del tracto respiratorio (Hou et al. 2020). Mostrando con esto que la cavidad nasal no es solo la puerta principal para la entrada del SARS-CoV-2 a los pulmones, sino que también, puede servir como un reservorio viral que mejora la diseminación del virus.

Lesión del epitelio olfatorio.

Un análisis transcriptómico mostró que mientras que la ACE2 y la TMPRSS2 se expresan en el epitelio olfatorio (EO), la expresión de estos en las neuronas sensoriales olfativas (NSO) es muy baja. En cambio, se expresan en tipos de células no neuronales, es decir, en las células de soporte, glándulas de Bowman y las células basales horizontales (HBCs) (Brann et al. 2020; Fodoulian et al. 2020), así como también se han detectado en células microvellosas, aunque en niveles más bajos (Fodoulian et al. 2020). Esto se ha confirmado de igual manera en experimentos de inmunotinción de la mucosa nasal, donde se mostró una intensa tinción para ACE2 en las células de soporte y las glándulas de Bowman en el EO, y curiosamente, en la superficie apical del epitelio respiratorio adyacente también se observó tinción para ACE2, sin embargo la intensidad de la misma era considerablemente menor en comparación con el de la EO (Chen et al. 2020). TODOS. Así mismo Bilinska et al. encontraron que el gen ACE2 se expresa principalmente en células no neuronales y el TMPRSS2 se expresa ampliamente en células neuronales y no neuronales, probablemente con niveles de expresión más altos en células no neuronales.

Esto sugiere la posibilidad de que, dentro de la cavidad nasal, el SARS-CoV-2 puede mostrar un mayor tropismo por las células del EO que por las del epitelio respiratorio, teniendo como objetivo principal las células no neuronales, apoyando esta hipótesis que la recuperación promedio del olfato es de 2 semanas, un lapso de tiempo no compatible con la regeneración de las células neuronales.¹⁻⁵

Se ha encontrado además que las células secretoras de MUC5B del epitelio respiratorio que expresan niveles detectables de ACE2 y TMPRSS2 no fueron infectados por SARS-CoV-2 en experimentos de cultivo celular (Hou et al. 2020), lo que sugiere que la coexpresión de ACE2 y TMPRSS2 no necesariamente garantiza la infección. Las células que expresan ACE2 pueden estar cerca de las células que expresan las proteasas de activación para que la proteína S pueda activarse. Por tanto, es posible que ACE2 y su proteasa activadora no necesitan expresarse necesariamente en la misma célula para fomentar la entrada de virus. Además, es importante tener en cuenta que en algunos casos la expresión ACE2 puede ser inducida por la infección por SARS-CoV-2 y citocinas inflamatorias liberadas en respuesta al virus (Ziegler et al. 2020; Codo et al. 2020).

Mecanismo de infección al epitelio olfatorio y posible mecanismo de anosmia

La anosmia conductiva se produce debido a la obstrucción nasal, que es común en muchos virus y puede estar acompañada de rinorrea y síntomas de rinitis. Los estudios sugieren, sin embargo, que la pérdida del olfato ocurre en la mayoría de los casos, independientemente de estos síntomas. Por lo tanto, esta hipótesis, en el caso del SARS-CoV-2, puede descartarse como el principal mecanismo que causa las alteraciones olfatorias.²

Una hipótesis es que la infección en células no neuronales del EO afectaría indirectamente a la capacidad de las NSO para detectar olores.

Un trabajo mostró que la instilación de SARS-CoV-2 en la cavidad nasal de hámsters, resultó en destrucción transitoria del EO dos días después de la infección. Al cuarto día, la mayor parte del epitelio había desaparecido. Después de catorce días, el epitelio mostró signos de recuperación, pero aún no había vuelto a la normalidad. La lesión tisular se asoció con infección de las células de soporte pero no de las NSO. Es importante destacar una gran pérdida de cilios olfatorios, lo que indica que a pesar de que las NSO no fueron el blanco principal, también resultaron gravemente dañadas. Además, los autores observaron una infiltración masiva de células inmunes en el EO y la lámina propia asociadas con la infección (Bryche et al. 2020). Estos resultados apoyan el mecanismo por el SARS-CoV-2 para inducir anosmia donde el virus invadiría inicialmente las células de soporte y otras células no neuronales, células que son esenciales para la función de las neuronas sensoriales olfativas, y también reclutan células inflamatorias que contribuirían a dañar aún más el EO (Figura 2). (Glezer I et. al 2021, Las Casas Lima et al. 2021).

El daño a las células sustentaculares y de Bowman afecta directamente la percepción de los olores, no por la transmisión del virus a las neuronas receptoras olfativas (NRO), sino por alterar algunas de sus funciones que son necesarias para el metabolismo funcional de estas neuronas. El daño a las células de Bowman provocaría una interrupción en la producción de moco nasal, necesario para la disolución de partículas olorosas. Además, el daño a las células sustentaculares daría como resultado una supresión de la eliminación de productos volátiles, a través de la ruta del citocromo P450, una interrupción en la endocitosis de los complejos de proteínas que se unen a los olores, después de la transducción de señales a las NRO y la interrupción del suministro de glucosa adicional a los cilios de las NRO y un desequilibrio de electrolitos y agua. Por lo tanto, el daño a las células sustentaculares ciertamente influiría en la percepción del olor, característico de la anosmia y la hiposmia. Además, la infección de las células sustentaculares también genera una pérdida de los cilios de los receptores olfatorios, lo que se implica la imposibilidad de transmitir el estímulo oloroso y, por tanto, detectar los olores.

Los estudios de resonancia magnética muestran una correlación entre el tamaño del bulbo y la disfunción olfatoria, reflejando una menor actividad sensorial en el epitelio olfatorio, que conduce a una menor sinaptogénesis en el bulbo olfatorio, disminuyendo su volumen. Esta reducción de la actividad del epitelio olfatorio es el resultado del daño a las células no neuronales, lo que corrobora aún más esta hipótesis. El restablecimiento de la normosmia se debería a la rápida regeneración de las células de sostén a partir de las células madre.⁹

El daño del epitelio olfatorio puede agravarse por una respuesta inflamatoria que conduce a la muerte celular, conocida como piroptosis. El sistema inmunológico se activa después del reconocimiento de patógenos, lo que provoca un aumento en la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias: interleucina-6 (IL-6), interferón gamma (IFN- γ), proteínas quimioatrayentes de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y proteína 10 inducible por interferón (IP-10). Estas citocinas son indicativas de una reacción más centrada en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T. Además, se ha demostrado una posible correlación entre la anosmia y los niveles de IL-6. IL-6 induce la expresión de varias proteínas de fase aguda, entre ellas la proteína C reactiva, amiloide A sérico, 1-antiquimotripsina, haptoglobina, fibrinógeno y componentes del complemento. Por tanto, los pacientes con niveles más altos de IL-6 pueden estar asociados con casos más intensos de trastornos olfatorios. La alta producción de citocinas puede provocar la muerte de las neuronas olfativas. El reemplazo de las neuronas del epitelio olfatorio por células madre basales requiere un tiempo de recuperación más prolongado, lo que explica los casos de anosmia persistente. (Las Casas Lima et. al 2021)

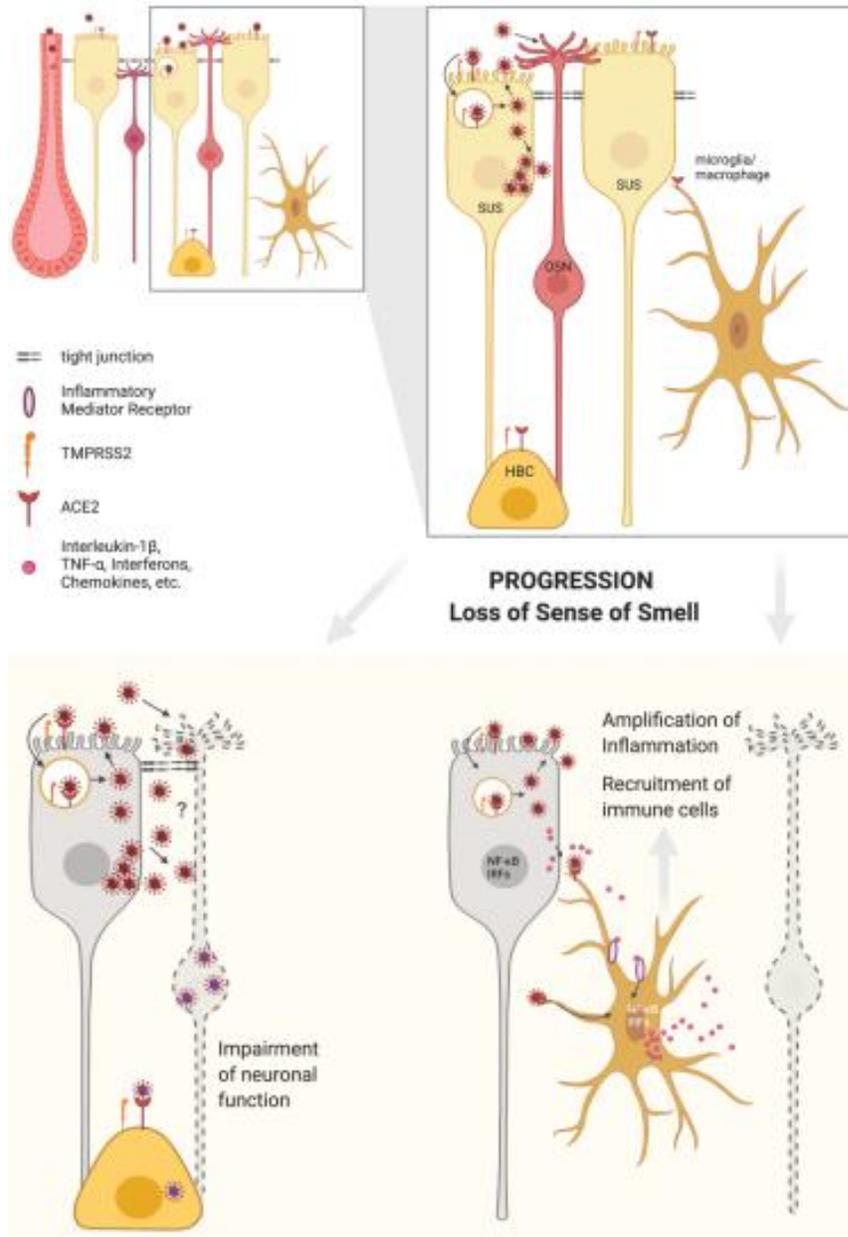


FIGURA 2. SARS-CoV-2 y función de la neurona olfativa. Las células de apoyo (SUS), las células basales horizontales (HBC) y las células de la glándula de Bowman (pero no las NSO) expresan los factores de entrada de SARS-CoV-2, ACE2 y TMPRSS2. Por tanto, es probable que el SARS-CoV-2 infecte principalmente las células de sostén y las células de la glándula que se encuentran en la región apical del epitelio. El daño a las células de soporte conduciría indirectamente a la interrupción de señalización de olor adecuada por las NSO. Queda por determinar si el virus podría infectar las NOS de una manera independiente de ACE2 e interferir directamente con su función. Es importante destacar que las células de apoyo infectadas pueden liberar moléculas que desencadenan el sistema inmunológico innato señalización en microglia / macrófagos residentes, que también responden a las partículas. En consecuencia, factores de transcripción proinflamatorios clave (como NFkappaB e IRF) promueven la síntesis de interferones y mediadores inflamatorios que reclutan y activan diversos tipos de leucocitos. Las neuronas olfativas son vulnerables a inflamación, lo que resulta en una pérdida olfativa temporal hasta que la infección viral se resuelve y se reponen con nuevas neuronas. Células basales horizontales (HBC), que son esenciales para

la regeneración del epitelio después de un daño profundo, expresan la entrada de proteínas de SARS-CoV-2. Permanece desconocido si el virus también puede infectar estas células y perturbar la regeneración del epitelio. Tomado de Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*. 2021 May;157(4):930-943. doi: 10.1111/jnc.15197. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32970861; PMCID: PMC7537178.

Se ha propuesto la teoría de invasión viral del SNC a través de la vía olfativa. Experimentos en ratones mostraron que el SARS-CoV puede ingresar al sistema nervioso a través de la vía nasal. (Netland et al. 2008). Sin embargo los mecanismos a través de los cuales el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 invaden el cerebro del ratón, no están claros. Un estudio transcriptómico y con inmunotinción mostró que ACE2 no se expresa en las SON ni en neuronas en el bulbo olfatorio (BO). Por lo tanto, si el SARS-CoV-2 se puede transportar al BO a través de los axones olfatorios, tendría que hacerlo de forma independiente de ACE2. (Brann et al. 2020; Fodoulian et al. 2020).

En los experimentos con ratones transgénico con SARS-CoV inoculado intranasal, el virus se propagó rápidamente desde el BO a regiones del cerebro conectadas transneuronalmente (Netland et al. 2008). Estos resultados sugieren que el virus primero tuvo que replicarse y acumularse en el EO, posiblemente en células no neuronales, antes de que pudiera ser transportado al BO. Por tanto, la capacidad del EO para servir como un reservorio eficiente para la replicación y amplificación del SARS-CoV-2, podría facilitar la invasión cerebral por el virus (Butowt & Bilinska 2020).

Las células envolventes que rodean los axones de las NSO forman un canal continuo a lo largo del nervio olfatorio, desde la región basal del EO hasta el BO. La difusión a través de estos canales también se ha considerado como mecanismo independiente de las neuronas olfatorias sensitivas para la entrada viral al cerebro. (Butowt & Bilinska 2020).

Hasta ahora no hay evidencia experimental que demuestre que el SARS-CoV-2 pueda invadir el cerebro a través de la ruta olfativa.

Es importante destacar que no sólo el nervio olfatorio, sino también el nervio trigémino, puede servir como un ruta de entrada de patógenos al cerebro. El nervio trigémino puede no solo detectar estímulos físicos (mecánicos y de temperatura) sino también químicos (denominada quimiostesis). Muchos de estos productos químicos son reconocidos por los canales TRP y conducen a diversas sensaciones, por ejemplo el ardor (capsaicina), refrescante (mentol), picante (alicina) y picante (timol) sensaciones (Viana 2011). Las terminaciones del nervio trigémino que inervan el epitelio olfatorio pueden ramificarse para inervar el bulbo olfatorio (Schaefer et al. 2002). Una ruta de invasión del trigémino por SARS-CoV-2 podría explicar algunos síntomas neurológicos mostrados por pacientes con COVID-19, como para ejemplo pérdida de la sensación facial y dolores de cabeza.

La pérdida olfativa es una condición que afecta hasta el 16% de la población general y tiene un impacto significativo en la calidad de vida, con el potencial de conducir a depresión, retraimiento social, trastornos de la alimentación por pérdida del gusto y otras comorbilidades. También puede causar una incapacidad para detectar olores peligrosos como fugas de gas y humo, lo que aumenta la morbilidad. (Yan CH et Al, 2020).

Con la pandemia por SARS-CoV-2, en febrero de 2020 se reportaba un aumento de pacientes que presentaban alteraciones olfativas. Desde entonces debido a la creciente conciencia de la disfunción olfativa o gustativa como posibles síntomas tempranos de COVID-19, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) agregó "nueva pérdida del gusto u olfato" a su lista de síntomas que pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al SARS-CoV-2. (Miwa T et al, 2020).³

La disfunción olfativa puede dividirse etiológicamente en tres categorías: (Lee M et al, 2020).

- Disfunción conductiva (p. Ej., Disfunción aerotransportada causada por sinusitis y alergia nasal).
- Disfunción neurosensorial (p. Ej., Degeneración del epitelio olfatorio y nervios causada por infección viral y deterioro inducido por fármacos).
- Disfunción central (p. ej., trastorno del sistema nervioso central causado por traumatismo craneoencefálico, enfermedades neurodegenerativas y anomalías congénitas).

Así mismo pueden dividirse en 2 tipos: (Rashid et Al. 2020).

- Cuantitativa (anosmia e hiposmia).
- Cualitativa (parosmia y fantosmia).

La *anosmia* es una pérdida total del sentido del olfato, mientras que la *hiposmia* es una disminución del mismo. La *parosmia* es una distorsión del sentido del olfato en presencia de un estímulo existente, mientras que la *fantosmia* es una distorsión del sentido del olfato en ausencia de un estímulo existente. La *parosmia* a su vez se puede clasificar de acuerdo a la sensación producida, denominándose *troposmia* cuando esta es desagradable, o *euosmia* si es agradable. (Rashid et Al. 2020).

Se han descrito dos tipos generales de métodos para evaluar las alteraciones olfatorias: objetivos y subjetivos. (Hannum ME et al 2020, Inthavong K et al 2013)

Los métodos objetivos se componen de pruebas psicofísicas diseñadas para medir y cuantificar la respuesta a los estímulos físicos. Estas incluyen:

- Pruebas de umbral de olor para determinar la concentración más baja de un olor que se puede detectar. Ejemplo: prueba Sniffin' Sticks
- Pruebas de discriminación de olor para medir la capacidad de diferenciar entre olores. Ejemplo: prueba Sniffin 'Sticks o aquellas implican el uso de butanol o alcohol feniletílico en diferentes concentraciones.
- Pruebas de identificación de olores, que evalúan la capacidad para nombrar correctamente las cualidades del olor. Ejemplo: Prueba de identificación de olores TM (UPSIT®).

Los métodos subjetivos, representan la técnica más comúnmente empleada para evaluar los desórdenes olfatorios. Esta se lleva a cabo por medio de autoinforme, a través de cuestionarios o entrevistas al paciente, o extracción de información de expedientes clínicos. Los instrumentos de uso común incluyen cuestionarios de calidad de vida específicos de la enfermedad, como la prueba de resultado sinonasal de 22 ítems (SNOT-22) y el Cuestionario de trastornos olfatorios: declaraciones negativas (QOD-NS). Sin embargo, sólo el segundo ha demostrado ser un instrumento valioso en la medición de la calidad de vida específica de pacientes con alteraciones del sentido del olfato, ya que tiene una buena correlación con la disfunción olfatoria, así como una buena validez psicométrica. En 2019 se publicó una versión corta de QOD-NS (svQOD-NS) (Mattos et al. 2019), reduciendo el número total de preguntas a 7, con una excelente correlación con las puntuaciones totales y específicas del dominio, en comparación con el más largo. Este es un cuestionario específico desarrollado para evaluar la calidad de vida olfativa al igual que el SNOT-22, sin embargo, este último no está enfocado en el olfato y sólo tiene una pregunta dedicada a este síntoma. Como se mencionó previamente el svQOD-NS cuenta con 7 preguntas, que tratan de situaciones relacionadas a la pérdida del olfato con aspectos sociales, alimentarios, disconfort y ansiedad, el entrevistado las califica de 0-3. La puntuación total varía de 0 (grave impacto en la calidad de vida) a 21 (sin impacto en la calidad de vida). Encontrando que los pacientes que tienen mayores grados de alteración olfatoria tienen peor calidad de vida. ^{15,16}

Una revisión demostró que la anosmia estaba presente en el 73% de los casos antes del diagnóstico de laboratorio de COVID-19 y era el síntoma de presentación en el 26,6%. Otros estudios han informado de manera similar anosmia de nueva aparición en ausencia de otros síntomas asociados con COVID-19.

Quizás de manera más significativa, parece que para muchos pacientes con COVID-19, la disfunción olfativa puede ser el síntoma de presentación inicial, estudios reportaron que la disfunción olfatoria o gustativa fue el síntoma inicial en el 35.5% de los pacientes, con inicio agudo en el 70,9% de los pacientes con COVID-19 que experimentaron disfunción olfativa o gustativa; en el 40%, la presencia de disfunción olfatoria contribuyó a la recomendación de pruebas de laboratorio de COVID-19.

Los factores epidemiológicos como la edad y el estilo de vida interfieren directamente con la prevalencia de los trastornos olfativos. Estudios han demostrado una correlación entre la expresión del receptor ACE2 y la edad, siendo el ACE2 más prevalente en adultos que en niños, de acuerdo con esta información, los jóvenes suelen presentar un pronóstico menos severo.

En cuanto a los hábitos de vida, se encontró que los fumadores tienen una mayor probabilidad de desarrollar trastornos olfatorios por COVID-19, esto es consecuencia de una mayor expresión del receptor ACE2 estimulado por el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR).² Otro conjunto de evidencias indicó que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar trastornos olfatorios que los hombres. Una posible explicación sería que la inactivación incompleta del cromosoma X contribuiría a una mayor expresión de ACE2. (Las Casas Lima et. al 2021).

Los estudios que utilizaron instrumentos no validados mostraron una prevalencia del 36,64% (IC del 95%, 18,31% -57,24%), mientras que los que utilizaron instrumentos validados mostraron una prevalencia del 86,60% (IC del 95%, 72,95% -95,95%). La mayor prevalencia demostrada por instrumentos validados, incluida la Prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), el componente olfativo de la Encuesta nacional de examen de salud y nutrición (NHANES) y la versión corta del Cuestionario de trastornos olfatorios: Declaraciones negativas, y la herramienta de informe de anosmia COVID-19 desarrollada recientemente por la AAO-HNS (solo validez aparente), es particularmente interesante y puede sugerir que la prevalencia general determinada por este metanálisis es, de hecho, una subestimación. Esta discordancia también parece coherente con la evidencia previa que demuestra que la correlación entre la función olfativa autoinformada y las medidas objetivas es en general deficiente, así como el hecho de que el autoinforme generalmente subestima la prevalencia de la deficiencia olfativa.

En contraste a lo previamente mencionado existe un amplio rango informado de prevalencia de alteraciones olfativas, desde el 5% al 98%. Por lo tanto, existe la necesidad de cuantificar mejor la pérdida de olor durante la pandemia por SARS CoV-2. Las diferencias en los valores informados pueden atribuirse a diferentes metodologías de reclutamiento y muestreo, el rango de gravedad de los síntomas entre los pacientes, entre otros. Sin embargo, las diferentes técnicas de recopilación de datos utilizadas por los investigadores y los profesionales de la salud también podrían explicar las diferentes tasas de prevalencia informadas.^{15,16}

JUSTIFICACIÓN.

La pandemia por el COVID-19 ha tenido un impacto social y económico a nivel mundial. Se han sugerido diversas complicaciones y secuelas secundarias a esta infección, entre ellas se encuentran los desórdenes olfatorios (hiposmia, anosmia, parosmia, fantosmia), los cuales pueden causar una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Hasta el momento, se desconoce cuales son los desórdenes olfatorios más recurrentes posterior a la infección por SARS-COV2 en la población mexicana. El identificarlos permitirá dar un manejo oportuno a los pacientes ambulatorios que los presenten.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los desórdenes olfatorios más recurrentes posterior a la infección por SARS-CoV2?

HIPÓTESIS.

El desorden olfatorio más recurrente posterior a la infección por SARS-COV2 de forma aguda es la anosmia y el desorden olfatorio más recurrente posterior a la infección por SARS-COV2 de forma persistente es la parosmia.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Identificar los desórdenes olfatorios más recurrentes posterior a la infección por SARS-COV2.

Objetivos específicos:

Determinar la prevalencia del los desórdenes olfatorios más recurrentes de forma aguda posterior a la infección por SARS-COV2.

Determinar la prevalencia del los desordenes olfatorios más recurrentes de forma persistente posterior a la infección por SARS-COV2.

METODOLOGÍA.

Diseño de la investigación

Estudio retrospectivo descriptivo transversal del Hospital Juárez de México en el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en el periodo comprendido entre Agosto del 2021 a Octubre del 2021.

Definición de la población.

Se realizó la revisión de expedientes de una población de edad mayor a 18 años, con una muestra integrada por pacientes con desórdenes olfatorios por SARS CoV-2 reclutados en el servicio de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido de Junio del 2020 a Agosto del 2021.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Paciente con infección por SARS-CoV-2 confirmada por cualquiera de las siguientes pruebas: PCR, tomografía computarizada de tórax típica (parches de vidrio esmerilado no

sistemáticos con apariencia predominantemente subpleural, y en etapa posterior, condensación alveolar sin excavación ni nódulos o masas) o serología.

- Paciente con alteración olfatoria de inicio súbito asociado a la infección por SARS CoV-2.

Criterios exclusión:

- Enfermedades nasosinusales.
- Alteración olfatoria previa a la infección por SARS-CoV2
- Cirugía nasosinusal previa.

Criterios de eliminación:

- Expedientes incompletos

Definición de variables.

Variable	Definición operacional	Calificación	Tipo de variable
Sexo/Género	Condición de una persona que diferencia entre masculino y femenino	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo cronológico medido en años cumplidos por el paciente	Años	Cuantitativa discreta
Hiposmia	Disminución del sentido del olfato	Si No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Anosmia	Pérdida total del sentido del olfato	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Parosmia	Distorsión del sentido del olfato en presencia de un estímulo existente	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Fantosmia	Distorsión del sentido del olfato en ausencia de un estímulo existente.	Sí No	Cualitativa nominal dicotómica
Fumar	Consumo de cigarro o cigarrillo de tabaco	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tratado con corticoesteroide nasal	Uso de esteroide tópico nasal post infección por SARS CoV-2	Sí No	Cualitativa Nominal Dicotómica

TAMAÑO DE MUESTRA:

Por conveniencia, se revisaron los expedientes de los pacientes que presentaron desórdenes olfatorios, posterior a la infección por SARS-COV2.

TIPO DE MUESTREO:

No probabilístico.

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Este estudio utilizó los datos existentes mediante la revisión de los expedientes clínicos médicos de 77 pacientes valorados por el servicio de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México, por presentar desórdenes olfatorios posterior a la infección por SARS CoV-2, en un periodo comprendido de Junio del 2020 a Agosto del 2021.

Se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, enfermedades previas, tabaquismo, síntoma inicial de la enfermedad, síntomas presentados durante la infección aguda por SARS CoV-2, tiempo en el que se manifestó inicialmente el desorden olfatorio, qué tipo de desorden presentó, si recuperó la función olfatoria previa a la enfermedad, cuánto tiempo le tomó la recuperación de la misma, el porcentaje que percibe haber recuperado y una breve descripción del proceso de la recuperación del mismo, así como si recibió o no algún tipo de tratamiento para su desorden olfatorio, y de haber sido así, de cuál se trató.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v25. La estadística descriptiva se empleó para evaluar la confiabilidad y validez de los instrumentos empleados de medición (estimación de las variables) para lo cual se determinó la dispersión y distribución de los datos (Prueba de Smirnov-Kolmogorov); posteriormente se realizó la estadística inferencial con la finalidad de probar la hipótesis y estimación de parámetros, para lo cual se aplicó el análisis no paramétrico, con un valor de significancia estadística ($p < 0.05$) de 95% de confianza o seguridad mediante la prueba Chi cuadrada.

RECURSOS

Humanos

- Médicos Residentes de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.
- Médicos Adscritos de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Físicos

- Instalaciones del Hospital Juárez de México.
- Computadora personal.
- Impresora y toner para la misma.
- Hojas blancas tamaño carta.

- Expedientes clínicos de pacientes atendidos por desórdenes olfatorios posterior a infección por SARS CoV-2, en el servicio de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido entre Junio 2020 a Agosto 2021

Financieros

- No se requirieron.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se basó en el Art. 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, el cual categoriza este estudio como investigación sin riesgo.

“Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Al tratarse de una revisión de expedientes, no se trabajó con muestras biológicas, por lo que no se consideraron aspectos de bioseguridad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

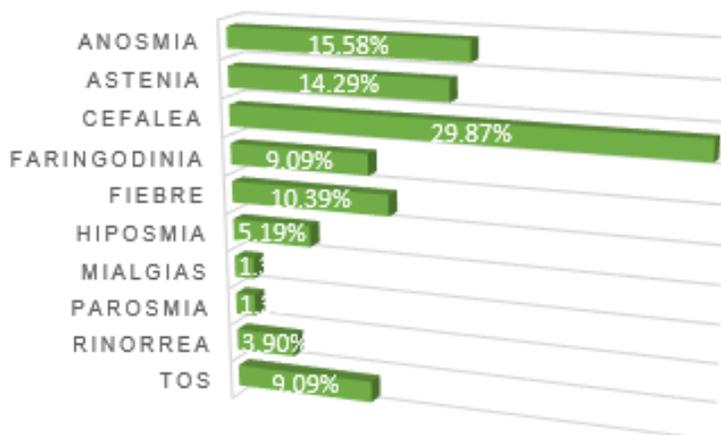
MES/AÑO	PLANTEAMIENTO DE PROTOCOLO	SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA	ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	PRESENTACIÓN DEL REPORTE
JUNIO 2021	X	X	x	X		
JULIO 2021	X	X	x	X		
AGOSTO 2021				x	X	
SEPTIEMBRE 2021					x	X
OCTUBRE 2021					X	x

RESULTADOS

Este estudio incluyó a 77 pacientes valorados por el servicio de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México, por presentar desórdenes olfatorios posterior a la infección por SARS CoV-2. 54 (70.13%) pacientes eran mujeres y 23 (29.87%) hombres. Con edades de entre 20 a 59 años, en su mayoría entre los 40 a 49 años (35%), con una media de edad de 39.6 años.

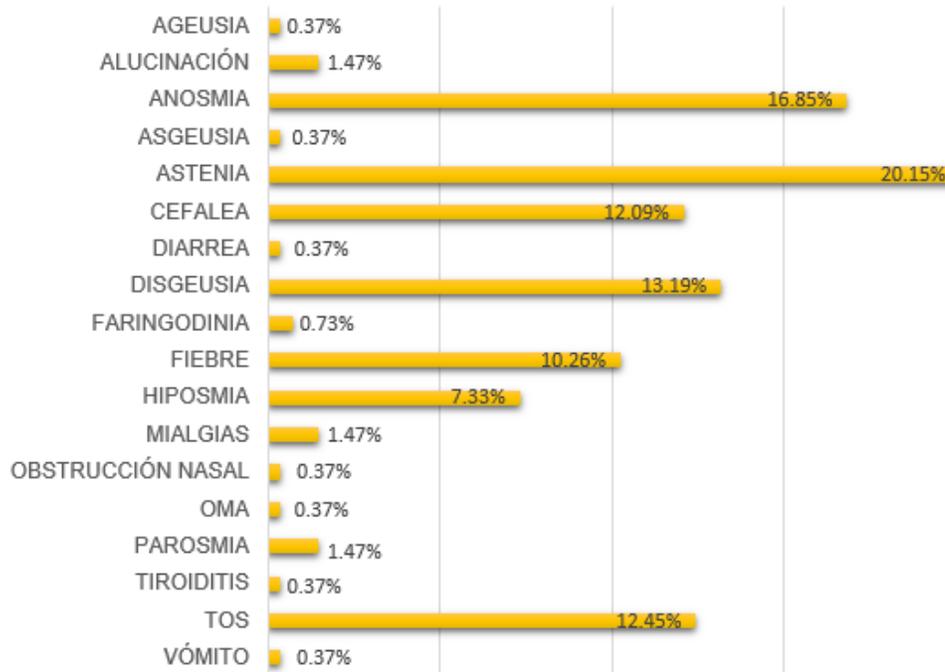
15 (19%) pacientes refirieron padecer enfermedades crónico degenerativas, siendo la más prevalente la DM2 (6 pacientes), seguido de 3 pacientes con asma, 3 con hipertensión arterial sistémica, 1 con taquicardia paroxística, 1 con hipotiroidismo y 1 con glaucoma. Todos los pacientes de este grupo presentaron como desorden olfatorio la anosmia. 33% (n=5) no presentaron recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad, encontrándose que la reportada con hipotiroidismo, refiere el segundo porcentaje más bajo de recuperación de olfacción (20%) de entre todos los pacientes estudiados.

El síntoma de presentación de la enfermedad más frecuentemente reportado, fue la cefalea en 30% seguido de la anosmia en un 16% (Gráfica 1).

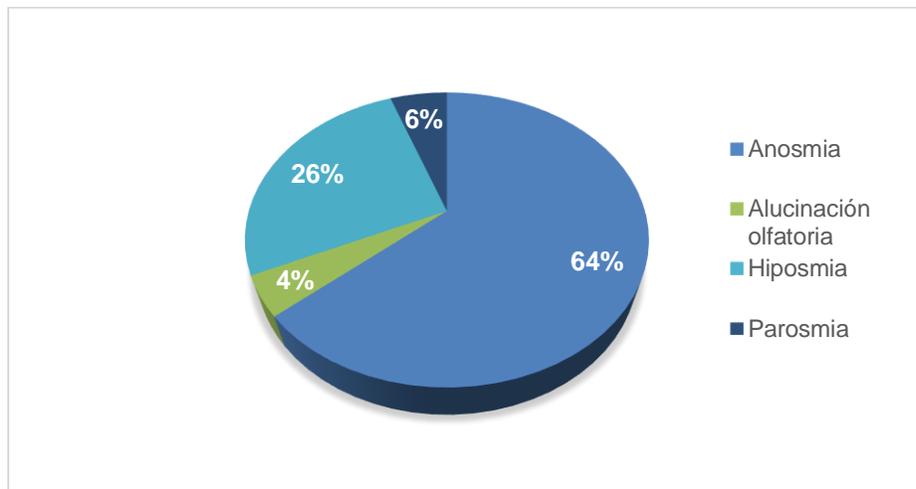


Gráfica 1. Síntoma de presentación de la enfermedad

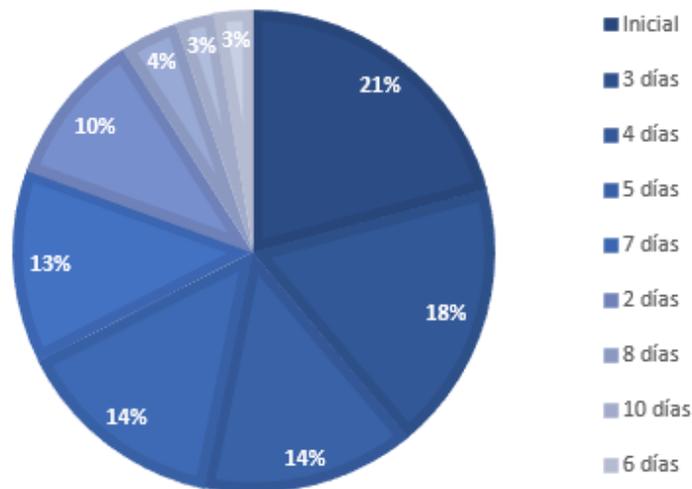
El síntoma más frecuentemente presentado en el transcurso de la enfermedad fue la astenia, seguido de la anosmia y la disgeusia (Gráfica 2). El desorden olfatorio de mayor prevalencia presentado de manera aguda fue la anosmia en 64%, seguido de la hiposmia 26%, parosmia 6% y alucinación olfatoria en 4% (Gráfica 3). En promedio, la aparición de algún desorden olfatorio fue a los 5.1 días. La aparición más tardía, fue a los 10 días. (Gráfica 4).



Gráfica 2. Síntomas presentados durante la enfermedad aguda por infección por SARS CoV-2.



Gráfica 3. Desórdenes olfatorios presentados durante la enfermedad aguda por infección por SARS CoV-2.

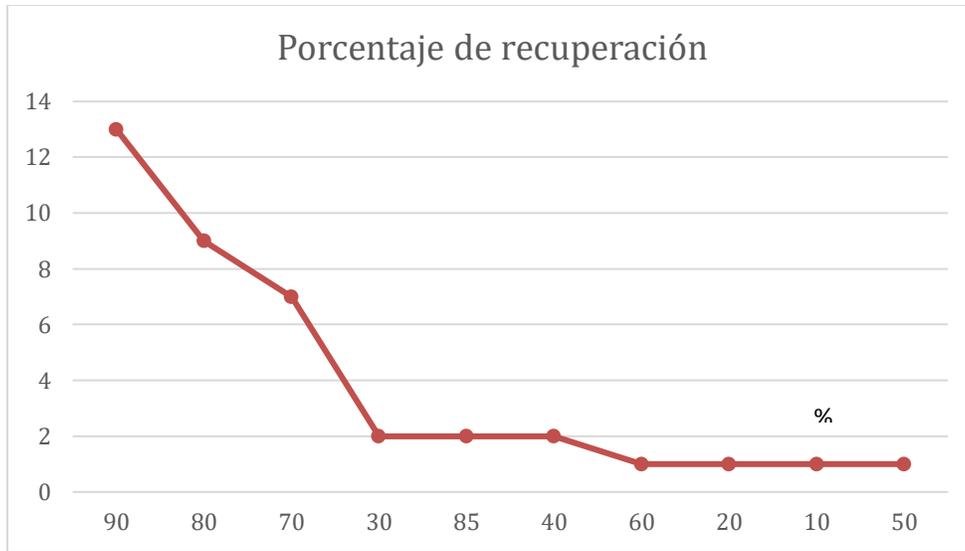


Gráfica 4. Tiempo de iniciada la enfermedad en el que se presentó el desorden olfatorio

46.75% (n=36) de los pacientes presentó recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad. Los síntomas iniciales más prevalentes de este grupo fueron la fiebre y cefalea en 19.4%. El desorden olfatorio más comúnmente presentado fue la anosmia, seguido de la hiposmia. La media del tiempo de recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad, fue de 53 días, con mayor frecuencia a los 21 días. 11% (n=4) de estos pacientes recibieron tratamiento para su desorden olfatorio, reportándose el uso de mometasona intranasal en 2 de ellos, y ejercicios de estimulación olfatoria en los 2 restantes.

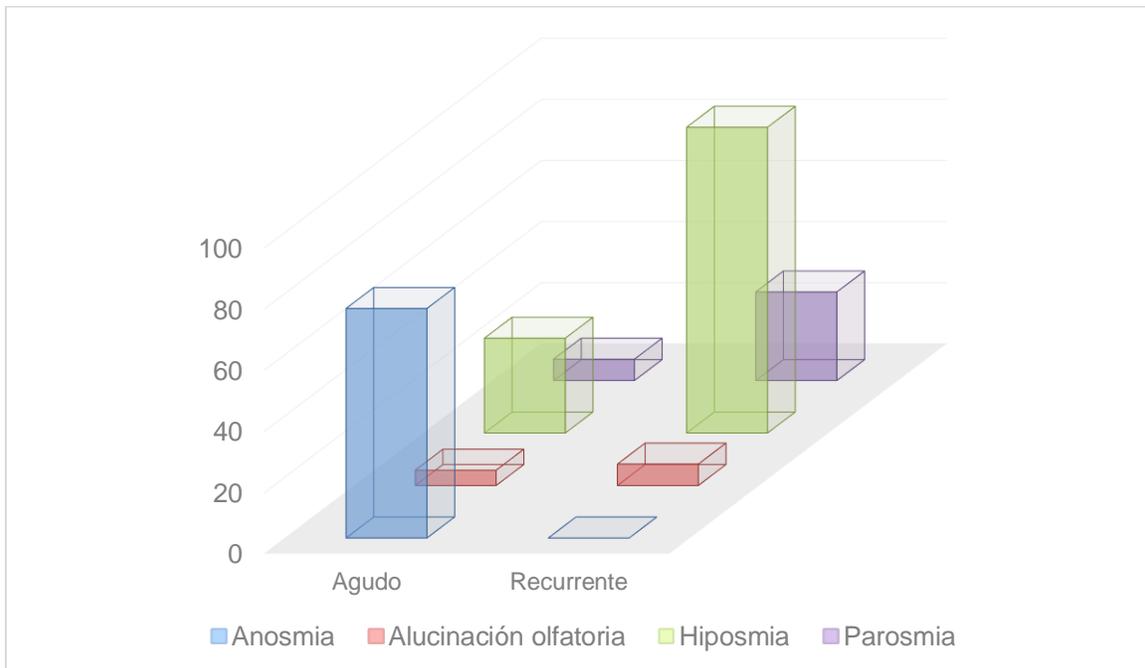
Por otra parte 53.25% (n=41) de los pacientes no presentó recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad. De estos, 33.33 por ciento manifestó haber recuperado el 90% de su olfacción previa a la enfermedad, seguido por una recuperación del 70% y 80%, en 23.08 por ciento y 17.95 por ciento de los pacientes, respectivamente (Gráfica 5). En promedio, este grupo tenía 7 meses de haber presentado cuadro agudo de infección por SARS CoV2, donde 21 por ciento lo había presentado hace 8 meses.

Todos los pacientes que presentaron menor del 50% de recuperación a su olfacción previa a la enfermedad (n=7), manifestaron anosmia en el transcurso de la enfermedad. Con una media 5 meses de haber presentado la infección aguda, ninguno habiendo referido alguna enfermedad crónica degenerativa o tabaquismo positivo.



Gráfica 5. Porcentaje de recuperación de olfacción en pacientes sin recuperación total

El desorden olfatorio más frecuente referido como persistente fue la hiposmia, seguido de parosmia y alucinaciones olfatorias. En la gráfica 6 se muestra una gráfica comparativa de la prevalencia de los desórdenes olfatorios presentados de manera aguda y recurrente.



Gráfica 6. Comparativa de la prevalencia de los desórdenes olfatorios presentados de manera aguda y recurrente.

La presentación más habitual fue el inicio con anosmia, en su mayoría con duración de 2 semanas (media de 7 semanas), evolucionando a hiposmia (periodo durante el cual 13 pacientes refirieron la presencia de parosmias y, 4 alucinaciones olfatorias), sin presentar aún la recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad.

3 pacientes reportaron haber iniciado con hiposmia, la cual progresó en un promedio de 4 días hacia anosmia. 2 de ellos recuperaron totalmente su olfacción previa a la enfermedad, en un promedio de 55 días. El paciente restante actualmente presenta hiposmia (con 90% de recuperación en su olfacción previa a la enfermedad) con parosmias.

6 de los 77 pacientes recibieron tratamiento, 3 a base de mometasona intranasal, 2 con estimulación olfatoria y 1 con azitromicina. 2 de ellos no presentaron recuperación total de su olfacción previa a la enfermedad, el paciente tratado con azitromicina y el restante con mometasona nasal. La media de periodo de recuperación en estos pacientes fue de 42 días, con el mayor tiempo reportado de 90 días y el menor de 3 días. 3 de los 6 pacientes refirieron como síntoma inicial anosmia con recuperación súbita del olfato en 1 semana. Los 3 restantes presentaron hiposmia, 2 con una duración promedio de 2 días y posteriormente anosmia con duración de 6 días en promedio, con recuperación total de su olfacción previa a la enfermedad.

Se reportó tabaquismo positivo en 24.65% (n=19) de los pacientes, de los cuales la mitad tuvo recuperación total de su olfacción previa a la enfermedad, con una media de tiempo de 31 días. Los pacientes que no presentaron recuperación total de la olfacción, refieren una media de recuperación de 75%, con mayor frecuencia de recuperación del 90%, teniendo como porcentaje el 40 y 30%. El desorden olfatorio más frecuente en este grupo fue la anosmia, seguido de la hiposmia.

DISCUSIÓN

La infección por el nuevo virus de la familia Coronaviridae, SARS-CoV-2 apareció a fines de 2019, diseminándose por el mundo y convirtiéndose en una pandemia. Se ha demostrado en diversos estudios el tropismo que presenta este virus por el epitelio respiratorio de la cavidad nasal y el epitelio olfatorio, teniendo como objetivo principal las células no neuronales, tal como el daño que causa a las células sustentaculares y de Bowman, lo que afecta directamente la percepción de los olores, no por la transmisión del virus a las neuronas receptoras olfativas (NRO), sino por alterar algunas de sus funciones que son necesarias para el metabolismo funcional de estas neurona. El daño del epitelio olfatorio puede agravarse por una respuesta inflamatoria que conduce a la muerte celular provocando la aparición clínica de desórdenes olfatorios.

En febrero de 2020 se reportaba un aumento de pacientes que presentaban alteraciones olfativas. Desde entonces debido a la creciente conciencia de la disfunción olfativa o gustativa como posibles síntomas tempranos de COVID-19, el CDC agregó "nueva pérdida del gusto u olfato" a su lista de síntomas que pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al SARS-CoV-2.

Conjunto de evidencias han indicado que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar trastornos olfatorios que los hombres, coincidiendo con lo encontrado en este estudio, donde 70.13% de los pacientes eran mujeres. Una posible explicación sería que la inactivación incompleta del cromosoma X, contribuiría a una mayor expresión de enzima convertidora de angiotensina-2 humana (ACE2), la cual sirve de anclaje celular para la proteína S del virus.

Los factores epidemiológicos como la edad y el estilo de vida interfieren directamente con la prevalencia de los trastornos olfativos. Estudios han demostrado una correlación entre la expresión del receptor ACE2 y la edad, siendo el ACE2 más prevalente en adultos que en niños. De acuerdo con esta información, los jóvenes suelen presentar un pronóstico menos severo. En este estudio 38% de la población eran menores de 35 años, reportándose que el 46% de estos, no presentaron recuperación total de su olfacción previa a la enfermedad, con una media de recuperación de olfacción del 74%. En contraste, en los pacientes mayores a 35 años, se encontró que el 50% no presentó recuperación total de su olfacción previa a la

enfermedad, con una media de recuperación de olfacción de 41%, coincidiendo con lo previamente descrito.

En cuanto a los hábitos de vida, se encontró que los fumadores tienen una mayor probabilidad de desarrollar trastornos olfatorios por COVID-19, esto es consecuencia de una mayor expresión del receptor ACE2 estimulado por el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). En nuestro estudio se reportó tabaquismo positivo en 24.65% (n=19) de los pacientes, de los cuales la mitad tuvo recuperación total de su olfacción previa a la enfermedad, con una media de tiempo de 31 días. Los pacientes que no presentaron recuperación total de la olfacción, refieren una media de recuperación de 75%.

Existe un amplio rango informado de prevalencia de alteraciones olfativas, desde el 5% al 98%. Una revisión demostró que la anosmia era el síntoma de presentación en el 26,6% de los pacientes diagnosticados con COVID-19, en contraste con nuestro estudio, en el cual se reportó como síntoma de presentación la cefalea en el 29.8% de los pacientes, seguido por la anosmia en el 15.58%. El desorden olfatorio de mayor prevalencia presentado de manera aguda fue la anosmia en 64%, seguido de la hiposmia 26%, parosmia 6% y alucinación olfatoria en 4%. Estos resultados confirman la hipótesis planteada con respecto a los desordenes olfatorios presentados de forma aguda. Además, nuestros resultados son similares a lo reportado en un estudio realizado por Lechien et al, en el cual se evaluaron 2581 pacientes con COVID-19 y disfunción olfativa autoinformada de 18 hospitales europeos, reportando a que la disfunción olfatoria consistió en una pérdida total del olfato autoinformada en el 81,6% de los pacientes, mientras que el 18,4% de los pacientes informó una pérdida parcial del olfato. Con una duración media de la disfunción olfatoria autoinformada de $21,6 \pm 17,9$ día.

El promedio de tiempo de recuperación del olfato varía de 2-6 semanas, según la literatura, tal como fue descrito por Rasheed Ali et. al, quienes reportaron que la mayoría de las personas que sufren de disfunción olfativa debido a COVID-19, la recuperan rápidamente en cuatro semanas para el 79% de las personas. La media del tiempo de recuperación total de olfacción previa a la enfermedad en este estudio fue de 53 días, con mayor frecuencia a los 21 días. En un estudio realizado por Gorzkowski et al, se reportó que la recuperación olfativa completa ocurrió en el 51,43% de los pacientes estudiados, similar a nuestros datos obtenidos, en los que 46.75% (n=36) de los pacientes refiere recuperación olfativa completa. La media del tiempo de recuperación en este estudio fue de 53 días, con mayor frecuencia a los 21 días, mientras que en dicho estudio, el tiempo desde el inicio de la pérdida del olfato hasta el inicio de la recuperación olfativa fue de $10 \pm 5,6$ días.

Muchos pacientes se recuperan rápidamente, sin embargo algunos experimentan déficits a largo plazo sin una mejoría autoinformada a los 6 meses. Esto pudiera explicarse debido a que el daño inicial al epitelio olfatorio causado por el virus, puede agravarse por una respuesta inflamatoria que conduce a una alta producción de citocinas que puede provocar la muerte de las neuronas olfativas. El reemplazo de las neuronas del epitelio olfatorio por células madre basales requiere un tiempo de recuperación más prolongado, lo que explica los casos de alteraciones del olfato persistentes. En nuestro estudio 53.25 por ciento de los pacientes no ha presentado recuperación total a su olfacción previa a la enfermedad. De estos, 33.33 por ciento manifestó haber recuperado el 90% de su olfacción. En promedio, este grupo tenía 7 meses de haber presentado cuadro agudo de infección por SARS CoV2. El desorden olfatorio más frecuente referido como persistente fue la hiposmia, seguido de parosmia y alucinaciones olfatorias, difiriendo así con la hipótesis planteada, en la que se mencionaba que el más prevalente sería la parosmia. Esto coincide con lo encontrado por Gorzkowski et al y Leichen et al, en donde se describe que es frecuente ver pacientes que padecen parosmia en las primeras fases de resolución de la disfunción olfativa cuantitativa (anosmia e hiposmia), 2 a 3 meses desde el inicio de la enfermedad COVID-19. La prevalencia de parosmia es del 43,1% con un intervalo medio de 2,5 meses (rango 0-6) desde el inicio de la pérdida del olfato. Además, existe una alta prevalencia de parosmia incluso en aquellos que informan al menos alguna recuperación de la función olfativa.

A pesar de la gran incidencia de los desordenes olfativos en el transcurso de la enfermedad, aún no existe un tratamiento estandarizado para los mismos. En su estudio Rasheed Ali et al analizaron a 276 pacientes que presentaban anosmia por esta causa, de los cuales 138 fueron tratados con gotas nasales

de betametasona 3 veces al día hasta la recuperación durante un máximo de un mes, en este estudio, el 83% de los participantes se había recuperado de la anosmia en 30 días, y se encontró que la betametasona intranasal no produjo una diferencia significativa en el tiempo de recuperación de la anosmia en comparación con el placebo ($p = 0,31$). De hecho, aunque no es estadísticamente significativo, parece que los participantes que recibieron betametasona tuvieron una recuperación más lenta de la anosmia que los que recibieron placebo. En nuestro estudio 6 pacientes recibieron tratamiento, 3 a base de mometasona intranasal, 2 con estimulación olfatoria y 1 con azitromicina. 2 de ellos no presentaron recuperación total, el paciente tratado con azitromicina y el tratado con mometasona nasal. La media de periodo de recuperación en estos pacientes fue de 42 días, con el mayor tiempo reportado de 90 días y el menor de 3 días, lo cual podría apoyar lo descrito en estudios previos.

Las limitaciones del estudio actual incluyen el uso de la evaluación autoinformada del olfato, el seguimiento a corto plazo y el tamaño de muestra relativamente pequeño.

CONCLUSIÓN

Los desórdenes olfatorios son un trastorno prevalente en pacientes con COVID-19 con mayor prevalencia en mujeres de entre 40-49 años. El desorden olfatorio más frecuente de manera aguda es la anosmia, mientras que el más frecuente de manera persistente es la hiposmia. Se necesitan estudios futuros para determinar la tasa de recuperación a largo plazo de los pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Las Casas Lima MH, Cavalcante ALB, Leão SC. *Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: A systematic review*. Braz J Otorhinolaryngol. 2021 Apr 25;S1808-8694(21)00073-2. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.04.001. Epub ahead of print. PMID: 33965353; PMCID: PMC8068782.
- ² Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. J Neurochem. 2021 May;157(4):930-943. doi: 10.1111/jnc.15197. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32970861; PMCID: PMC7537178.
- ³ Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C. et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Science Advances 6, DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
- ⁴ Joël Tuberosa, Daniel Rossier, Madlaina Boillat, Chenda Kan, Véronique Pauli, Kristof Egervari, Johannes A. Lobrinus, Basile N. Landis, Alan Carleton, and Ivan Rodriguez. *SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain*. iScience. 2020 Dec 18; 23(12): 101839. doi: 10.1016/j.isci.2020.101839 PMCID: PMC7685946. PMID: 33251489
- ⁵ Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. *The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473. Epub 2020 May 5. PMID: 32369429.
- ⁶ Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. Auris Nasus Larynx. 2019 Oct;46(5):653-662. doi: 10.1016/j.anl.2019.04.002. Epub 2019 May 7. PMID: 31076272.
- ⁷ Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. *Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study*. Am J Otolaryngol. 2021 Apr 7;42(5):103033. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103033. Epub ahead of print. PMID: 33839489; PMCID: PMC8024226.
- ⁸ Yan CH, Overdevest JB, Patel ZM. *Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations*. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Feb;9(2):165-176. doi: 10.1002/alr.22240. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30472771.
- ⁹ Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. *Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients*. J Korean Med Sci. 2020 May;35(18):e174
- ¹⁰ Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. *Features of anosmia in COVID-19*. Med Mal Infect. 2020 Aug;50(5):436-439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305563; PMCID: PMC7162775.
- ¹¹ Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, Moore LSP. *New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection*. Clin Microbiol Infect. 2020 Sep;26(9):1236-1241. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.026. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502645; PMCID: PMC7265826.
- ¹² Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, Ilimawan M, Emran TB, Ophinni Y, Ichsan I, Musadir N, Rabaan AA, Dhama K, Syahrul S, Nainu F, Harapan H. *Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis*. F1000Res. 2021 Jan 21;10:40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1. PMID: 33824716; PMCID: PMC7993408.

- ¹³ Prem B, Liu DT, Besser G, Renner B, Mueller CA. *Retronasal olfactory testing in early diagnosed and suspected COVID-19 patients: a 7-week follow-up study*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 May 13:1–9. doi: 10.1007/s00405-021-06826-1. Epub ahead of print. PMID: 33987699; PMCID: PMC8118104.
- ¹⁴ Konno W., Kashiwagi T., Uno K., Goto K., Haruna S.: *Inhibition of postoperative recurrence of eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) using local steroid treatment*. Jpn J Rhinol 2017; 56: pp. 97-102. (Japanese).
- ¹⁵ Carlos M. Chiesa-Estomba, Jerome R. Lechien, Christian Calvo-Henríquez, Miguel Mayo, Byron Maldonado, Juan Maza, Manuel Tucciarone, Ithzel Villareal, Luigi Angelo Vaira, Adriana Izquierdo-Dominguez y Isam Alobid. *Translation and validation of the short version of the Questionnaire of Olfactory Disorders–Negative Statements to Spanish* RSS. American Journal of Otolaryngology--Head and Neck Medicine and Surgery, 2021-01-01, Volumen 42, Número 1, Artículo 102775, Copyright © 2020 Elsevier Inc.
- ¹⁶ Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ, Hyer M, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. *A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Oct;9(10):1144-1150. doi: 10.1002/alr.22392. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430061; PMCID: PMC6773507.
- ¹⁷ Mattos JL, Schlosser RJ, DeConde AS, Hyer M, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. *Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Jul;8(7):777-782. doi: 10.1002/alr.22112. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29633540; PMCID: PMC6035764.
- ¹⁸ Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, Joseph PV, Reed DR. *Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Chem Senses. 2020 Dec 5;45(9):865-874. doi: 10.1093/chemse/bjaa064. PMID: 33245136; PMCID: PMC7543258.
- ¹⁹ Inthavong K, Fung MC, Yang W, Tu J. *Measurements of droplet size distribution and analysis of nasal spray atomization from different actuation pressure*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015 Feb;28(1):59-67. doi: 10.1089/jamp.2013.1093. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24914675.
- ²⁰ Rasheed Ali Rashid, Ameer A. Alaqeedy and Raid M. Al-Ani. *Parosmia Due to COVID-19 Disease: A 268 Case Series*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 May 23 : 1–8. doi: 10.1007/s12070-021-02630-9
- ²¹ Buck, L. and Axel, R. (1991) *A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition*. Cell 65, 175-187.
- ²² Claire Hopkins, Pavol Surda, Luigi Angelo Vaira, Jerome R. Lechien, Maryam Safarian, Sven Saussez, Nirmal Kumar. *Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic*, Rhinology 59: 0, 2021. doi: 10.4194.
- ²³ J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, E. Beckers, V. Mustin, M. Ducarme, F. Journe, A. Marchant, L. Jouffe, M. R. Barillari, G. Cammaroto, M. P. Ciciu, S. Hans, S. Saussez. *Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients*. Journal of internilla medicina Vol 290, issue 2; 451-461. Jan 2021. Doi: 10.1111/joim.13209.
- ²⁴ Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, Nguyen DT. *Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients*. Laryngoscope. 2020 Nov;130(11):2667-2673. doi: 10.1002/lary.28957. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32617990; PMCID: PMC7361712.
- ²⁵ Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P,

Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.

²⁶ Knut Stavem, Waleed Ghanima,^{4,5} Magnus Kringstad Olsen,⁶ Hanne Margrethe Gilboe,⁷ and Gunnar Einvik. *Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study*. Thorax. 2021 Apr; 76(4): 405–407. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377 PMCID: PMC7716295. PMID: 33273028.

²⁷ Cook E, Kelly CE, Burges Watson DL, Hopkins C. *Parosmia is prevalent and persistent amongst those with COVID-19 olfactory dysfunction*. Rhinology. 2021 Apr 1;59(2):222-224. doi: 10.4193/Rhin20.532. PMID: 33377890.

²⁸ Muhammad Aziz, MD,¹ Hemant Goyal, Hossein Haghbin, MD,¹ Wade M. Lee-Smith, MLS, BS,³ Mahesh Gajendran, MD, MPH,⁴ and Abhilash Perisetti. *The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Med Sci. 2021 Feb; 361(2): 216–225. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.017. PMCID: PMC7604015. PMID: 33349441.