



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN: OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA
Y CUELLO

***PREVALENCIA DE ALTERACIONES DEL OLFATO Y GUSTO EN
PERSONAL QUE LABORA EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD
PÚBLICA "NO-COVID" EN MÉXICO, QUE PRESENTARON
ANTICUERPOS CONTRA SARS-CoV-2***

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A:
Sara del Carmen Laguna Bárcenas

PROFESOR TITULAR
Mario Sergio Dávalos Fuentes

DIRECTOR DE TESIS
Javier Pérez Orive



Ciudad de México

Febrero 2022



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.

Prevalencia de alteraciones del olfato y gusto en personal que labora en una institución de salud pública "no-Covid" en México, que presentaron anticuerpos contra SARS-CoV-2
Comité académico

DR. MARIO SERGIO DÁVALOS FUENTES
PROFESOR TITULAR

DR. JAVIER PÉREZ ORIVE
DIRECTOR DE TESIS

DR. MARIO SERGIO DÁVALOS FUENTES
ASESOR DE TESIS

Prevalencia de alteraciones del olfato y gusto en personal que labora en una institución de salud pública "no-Covid" en México, que presentaron anticuerpos contra SARS-CoV-2

Autoridades de la Dirección en Educación en Salud

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

Dedicatorias

A mi familia, a mis papás que siempre me han apoyado a lo largo de esta carrera, a mis hermanos Javier, Susi y Diego, que han sido parte de este camino, a mi hermano José con quien he compartido gran parte de mi educación médica. A mi novio Matt, quien ha sido un gran apoyo desde que lo conocí, incluso para finalizar esta tesis. A mis tías, en especial a Yolita, por todo su apoyo y cariño incondicional. Y a todas las personas que han estado directa o indirectamente presentes en mi vida a lo largo de estos años.

Agradecimientos

A mis maestros, al Dr. Mario Sergio Dávalos Fuentes asesor de esta tesis, a mis compañeros, enfermeras, y personal del INR.

A mi director de tesis el Dr. Javier Pérez Orive, equipo de epidemiología de este hospital Dra Tatiana y Dr Esteban, Dr Franco, Dra Elizabeth, Química Claudia, al equipo de químicos del CENIAQ, quienes hicieron posible realizar este trabajo.

A mi amigo Marco Villegas, apoyo técnico y moral invaluable.

Índice

Tabla de contenido

Resumen.....	7
Introducción	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Hipótesis.....	11
Marco Teórico	11
Alteraciones cualitativas y cuantitativas de olfato y gusto	13
Pruebas del gusto y olfato.....	14
Afección postviral del olfato, gusto y quimioestesis	14
Alteraciones del gusto y olfato asociadas a SARS-CoV-2	15
Mecanismos de percepción del gusto, olfato y quimiostesis.....	16
Fisiopatología	18
Planteamiento del problema	19
Justificación.....	19
Identificación y/o Operacionalización de variables	20
Material y Métodos	23
Resultados.....	25
Conclusiones.....	45
Referencias.....	47
Anexos.....	51

Resumen

En enero del 2020 se encontró a un tipo de coronavirus como el agente causante de los casos de neumonía que se reportaron desde finales de 2019 en China, éste se identificó como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2. Diferentes presentaciones clínicas desde síntomas respiratorios leves hasta dificultad respiratoria grave se han relacionado con la infección por dicho virus. Desde entonces se han propuesto las disfunciones del olfato y del gusto como síntomas cardinales en el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 sobre la percepción de las funciones olfativas y gustativas, incluida la gravedad de la disfunción, el desarrollo de parosmias/parageusias y los síntomas asociados en personal del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Se realizó un estudio de cohorte ambispectivo (prospectivo histórico); de una muestra inicial de 300 participantes, se constituyó una cohorte de 41 trabajadores del Instituto en quienes se encontraron anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2 , 31 (75.6%) de ellos refirieron haber presentado sintomatología sugestiva de esta infección: 46% (n=19) alteraciones del olfato (hiposmia, anosmia o parosmias), y 41% (n=17) pacientes reportaron alteraciones cualitativas del gusto. Todos los pacientes que refirieron alteraciones del gusto presentaron también alguna afección del olfato. En la medición basal 3 pacientes refirieron alteraciones cualitativas del olfato y posteriormente 8 pacientes refirieron estas alteraciones a los 2 y 6 meses. Los pacientes que reportaron alteraciones cualitativas del gusto, lo reportaron solo a los 2 y 6 meses, todas consistieron en disgeusia. Además, la autopercepción del olfato, no presentó una normalización a corto plazo, como lo observado en las alteraciones postinfecciosas relacionadas con otros virus respiratorios.

Es necesario realizar más estudios para terminar de entender la fisiopatología y la significancia clínica de estas alteraciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, estudios referentes a estos síntomas en diferentes poblaciones podrían ayudar

a determinar si se trata de un síntoma clave en el diagnóstico de esta infección viral y su papel durante la actual pandemia.

Palabras clave: SARS-CoV-2, anosmia, alteraciones, olfato, gusto, parosmia.

Introducción

En enero del 2020 se encontró un tipo de coronavirus considerado el agente causal de los casos de neumonía que se reportaron desde finales de 2019 en China, éste se identificó como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2. En el marco de una pandemia mundial causada por este virus durante el año 2020, el primer caso en México fue confirmado el 27 de febrero del 2020, en la Ciudad de México y se trató de un hombre de 35 años, con antecedentes de viaje a Italia.

La presentación clínica de la infección por este virus varía desde sintomatología leve, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hasta neumonía grave y la muerte (1). Sin embargo, varios informes también muestran que muchas personas pueden ser portadoras del virus sin presentar ningún síntoma durante varias semanas (2,3).

Las alteraciones del olfato y del gusto se han descrito como alteraciones neurológicas periféricas de la infección por el virus de SARS-CoV-2 (4). Estas alteraciones cobraron importancia ya que diversos artículos alrededor del mundo reportaron disfunción del sentido del olfato y gusto como síntomas destacados en pacientes con SARS-CoV-2, por lo cual han surgido más incógnitas respecto a si se debe prestar especial atención a pacientes que refieran alguna alteración de este tipo, si se deben implementar medidas de aislamiento por esta sospecha o cómo se debería proceder respecto a las pruebas para identificar el virus en estos pacientes.

El primer artículo que detectó y cuantificó la presencia de anosmia y sintomatología respecto a los sentidos del gusto y del olfato en pacientes con la infección por SARS-CoV-2 fue el publicado por Mao *et al.* el 22 de febrero de 2020, donde se estudiaron 214 pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, quienes dentro de las

manifestaciones del sistema nervioso periférico reportaron hipogeusia en 12 pacientes (5,6%) e hiposmia en 11 pacientes (5,1%) (5).

Desde entonces se han propuesto las disfunciones del olfato y del gusto como síntomas cardinales en el diagnóstico de infección SARS-CoV-2, sin embargo, su papel y comportamiento aún no están bien definidos. Varios autores han concluido que se necesitan más estudios en diferentes poblaciones para lograr determinar si se trata de un síntoma clave en el diagnóstico de esta infección viral y su papel durante la actual pandemia (3). Además, nuevas alteraciones han sido reportadas en estos pacientes como la presencia de fantosmías y parosmias, una vez resuelta la infección aguda, cuya presentación y fisiopatología aún no es clara (4).

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de alteraciones del olfato y gusto y la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2, determinados entre agosto y septiembre del 2020, en trabajadores de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, catalogado como hospital “No Covid” (Hospitales no capacitados para recibir pacientes con este diagnóstico).

Objetivos

Objetivo general

- Estimar la frecuencia de alteraciones del olfato y gusto, así como el efecto a largo plazo sobre las funciones gustativas y olfatorias de la infección por el virus SARS-CoV-2, incluida la gravedad de la disfunción, el desarrollo de parosmias y los síntomas asociados en personal del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Objetivos específicos

- Estimar la frecuencia de alteraciones olfatorias y gustativas en pacientes en quienes se comprobó la exposición a SARS-CoV 2, mediante la presentación de anticuerpos IgG ó IgM en las pruebas serológicas.

- Determinar la autopercepción del sentido del olfato y persistencia de anosmia/hiposmia en personal que desarrolló anticuerpos IgG, IgM o ambos.
- Identificar la presencia de parosmias, como síntoma crónico en pacientes con infección por SARS-CoV 2 resuelta.
- Determinar la autopercepción del sentido del gusto en personal que desarrolló anticuerpos IgG, IgM o ambos.
- Describir el estado clínico de los pacientes que presentaron alteraciones del olfato y gusto como sintomatología de infección por SARS-CoV2

Hipótesis

Los participantes de este estudio que presentaron anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2, presentarán alteraciones cualitativas y cuantitativas del gusto y olfato, de acuerdo a como se ha reportado en la literatura internacional.

Marco Teórico

En el marco de la pandemia mundial causada por el SARS-CoV-2 durante el año 2020, el primer caso en México fue confirmado el 27 de febrero del 2020 (6,7). En nuestro país, las infecciones causadas por la SARS-CoV-2 continuaron creciendo rápidamente.

En México, los hospitales fueron divididos de acuerdo a su capacidad para la atención de pacientes con síntomas asociados de infección por SARS-CoV-2, y aquellos que no trataban pacientes relacionados con este virus. Este fue el caso del Instituto Nacional de Rehabilitación. Además en México, a partir del 26 de marzo se suspendieron las actividades no esenciales del gobierno federal, exceptuando las relacionadas con los servicios de seguridad, salud, energía y limpieza (6).

Los datos de casos confirmados y fallecimientos debido a la infección por el virus SARS-CoV-2 en México se actualizan desde el sitio web oficial de la Secretaría de Salud Federal (SSA) de México a través de la Dirección General de Epidemiología.

En nuestro país, al igual que en el resto del mundo, la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha convertido desde el 2020 en una crisis de salud. La presentación clínica de la infección por este virus varía desde sintomatología leve, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hasta neumonía grave y la muerte (1).

El 20 de enero del 2020, se anunció la transmisión de persona a persona, junto con el primer informe de infecciones entre los trabajadores de la salud (8). Globalmente, los trabajadores de la salud han estado en mayor riesgo de contraer infección por el virus SARS-CoV-2. Desde el comienzo del brote, los estudios alrededor del mundo han informado diferentes proporciones de trabajadores sanitarios afectados, que van desde el 3,8% en China y los Estados Unidos al 10% en Italia, lo que lleva a más pérdidas de la capacidad de la fuerza laboral para responder a esta emergencia (7). En México, durante el 2020, los trabajadores de la salud representaron el 21% de los pacientes con prueba confirmatoria positiva de SARS-CoV-2 (9).

Debido a la rápida diseminación del virus de SARS-CoV-2 alrededor del mundo, ha habido una urgente necesidad de entender las características de la enfermedad por parte de la comunidad médica y, muchas publicaciones apresuradas aparecieron en la literatura para difundir la experiencia y el conocimiento obtenido por el personal médico que se ocupó por primera vez de pacientes con infección por SARS-CoV-2(10).

Según los estudios clínicos realizados al principio de la pandemia en Asia, los síntomas más frecuentes asociados a esta infección inicialmente fueron fiebre, tos, disnea, cefalea, mialgias, artralgias, diarrea y faringodinia. La posterior propagación de la infección del virus de SARS-CoV-2 en Europa puso en relieve nuevos síntomas que se comenzaron a

reportar con la presentación de la enfermedad: disfunción de las funciones olfativas y gustativas (11).

Durante los primeros meses del año 2020, un número creciente de médicos y especialistas informó sobre la anosmia repentina o hiposmia como síntomas recurrentes en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2. En los primeros reportes no se consideró que estos síntomas fueran específicos de la enfermedad, e incluso podrían pasarse por alto en pacientes que no presentaban otra sintomatología (11).

Alteraciones cualitativas y cuantitativas de olfato y gusto

Las alteraciones del olfato pueden ser divididas en cuantitativas: hiposmia y anosmia (disminución de la capacidad para detectar olores e incapacidad total para detectar olores, respectivamente) y cualitativas, que se subdividen a su vez en: parosmia (percepción distorsionada de los aromas) y fantosmia (percepción de aromas en ausencia de olores) (5,12). Se ha sugerido que las alteraciones cualitativas del olfato, pueden ocurrir durante la regeneración o la muerte neuronal.

Pacientes con anosmia/hiposmia no suelen disfrutar la comida debido a la afeción del olfato a nivel retronasal. Mientras que los pacientes con parosmias se sienten disgustados por los aromas desagradables, asociados a algunos alimentos.

Algunos estudios han observado que el mayor problema en los pacientes con parosmias, es el discomfort que causaban los alimentos, principalmente asociados a carne/pollo, cebolla y huevo (13).

Las alteraciones del gusto, de igual forma pueden ser divididas en cualitativas: ageusia (incapacidad para percibir los sabores) e hipogeusia (disminución de la capacidad para percibir los sabores), y alteraciones cuantitativas: disgeusia (percepción alterada de los sabores, que usualmente es desagradable), parageusia (percepción de un sabor distorsionado provocado por un saborizante normal) y fantogeusia (percibir un sabor distorsionado que ocurre espontáneamente sin un desencadenante) (5,12).

Pruebas del gusto y olfato

Existen pruebas estandarizadas para estudiar la función olfatoria en el entorno clínico, las cuales consisten principalmente en pruebas semicuantitativas constituidas por kits que presentan al paciente diferentes estímulos odoríferos para su identificación. Algunos de los más usados son el *University of Pennsylvania Smell Identification Test-40*, el *Barcelona Smell Test-24*, *4-item Pocket Smell Test* y el *12-item Brief Smell Identification Test*. Para la evaluación del sentido del gusto existen pruebas menos estandarizadas, que consisten en presentar estímulos gustativos (quimiogustometría) o estimulación eléctrica débil (electrogustometría) (5,14); a pesar de su buena especificidad y sensibilidad estas pruebas, son poco usadas, incluso por médicos especialistas.

Afección postviral del olfato, gusto y quimioestesis

La aparición de la disfunción del olfato, con la asociación a disfunción del sentido del gusto en infecciones virales no es nueva en el campo de la otorrinolaringología (11); sin embargo, la forma súbita de presentación de estas alteraciones y la evolución de la sintomatología posterior a la resolución de los síntomas ha propiciado un gran número de investigaciones alrededor de cómo se afecta el sentido del gusto y olfato en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

A diferencia de otros virus respiratorios agudos, los principales mecanismos propuestos para explicar la pérdida del olfato mediada por estos virus, incluyen déficits conductivos causados por la disminución de permeabilidad debida a la inflamación de la mucosa, el aumento de la producción de moco y cambios en su composición, así como cambios secundarios en la señalización olfativa causados por la liberación local de intermediarios inflamatorios como citocinas (15).

Muchos virus respiratorios pueden conducir a una disfunción olfativa a través de esta reacción inflamatoria de la mucosa nasal, lo que lleva al desarrollo de rinorrea; los agentes más comúnmente descritos son los rinovirus, parainfluenza virus, virus de Epstein-Barr y algunos coronavirus. Por el contrario, la disfunción olfativa y de los sentidos químicos relacionada con la infección por SARS-CoV-2 parece particular, ya que no está asociada con obstrucción nasal o rinorrea en la mayoría de los casos (11).

Alteraciones del gusto y olfato asociadas a SARS-CoV-2

En el estudio conducido por Mao *et al.* en Wuhan, China; 36.4% de los 214 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 presentaron manifestaciones neurológicas, de éstas, las principales alteraciones relacionadas con el sistema nervioso periférico (SNP) fueron hipogeusia (5.6%) e hiposmia (5.1%) (4).

La rápida acumulación de evidencia de reportes de casos y estudios epidemiológicos donde se propuso a la anosmia y disgeusia como síntomas frecuentes asociados a infección por SARS-CoV-19, mismos que surgieron en varios países alrededor todo el mundo, llevaron a las diferentes sociedades otorrinolaringológicas y rinológicas a considerar a los pacientes con pérdida repentina del olfato como potencialmente positivos a infección por SARS-CoV-2 (16,17). Finalmente el 4 de mayo del 2020, la Organización Mundial de la Salud agregó "pérdida del gusto u olfato" a su lista de síntomas para identificar casos sospechosos de esta infección (18).

En un esfuerzo por establecer la importancia de estos síntomas en el diagnóstico y la progresión de COVID-19, diferentes encuestas vía electrónica fueron desarrolladas, entre ellas el RADAR COVID-19, que consiste en una aplicación en línea para la población general del Reino Unido, y dos encuestas impulsadas por las consultas de los pacientes sobre la pérdida del olfato en el Reino Unido e Irán (16).

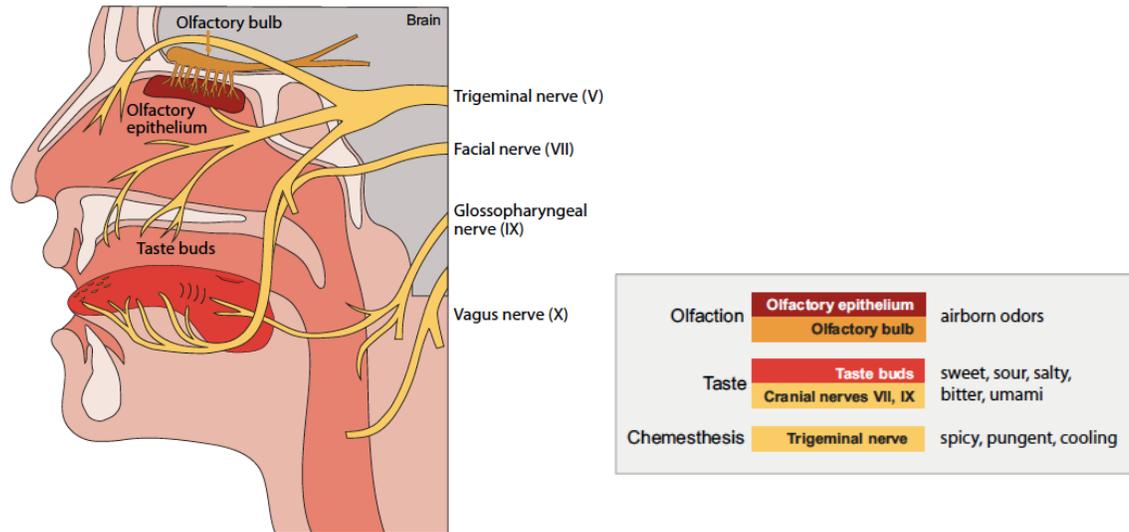
Por su parte, la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) desarrolló "COVID-19 Anosmia Reporting Tool" (16,19), cuyos primeros resultados

reportaron 237 pacientes, de los cuales el 73% presentó anosmia como síntoma antes del diagnóstico de COVID-19 y de estos el 26.6% presentó anosmia como primer síntoma (19). La poca asociación con síntomas como rinorrea u obstrucción nasal en estudios epidemiológicos, además de su comportamiento posterior a la resolución del cuadro agudo, ha llevado a reportar estas alteraciones como probables síntomas neurológicos, sin embargo, la fisiopatología aún no es clara (4,15).

Mecanismos de percepción del gusto, olfato y quimiostesis

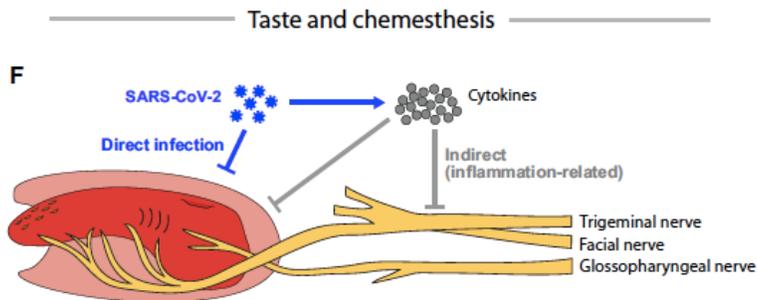
Múltiples nervios craneales transmiten los sentidos del olfato, el gusto y la quimiostesis al cerebro. El epitelio olfatorio especializado se encuentra en la porción superior de las fosas nasales a lo largo de la porción ventral de la lámina cribiforme, el cornete nasal superior y parte superior del tabique nasal (20). El epitelio olfatorio se compone de las neuronas sensoriales y olfatorias bipolares, células sustentaculares (de soporte), células microvellosas y células basales (consideradas células madre con capacidad regenerativa). Los olores en el aire son detectados por neuronas sensoriales olfativas que residen en el epitelio olfatorio (Fig 1), sus axones amielínicos perforan la lámina cribiforme para entrar en el bulbo olfatorio, donde envía sus conexiones al sistema límbico y la corteza olfatoria (12,15,20). Las papilas gustativas son células epiteliales modificadas, tienen tres tipos de células que incluyen receptores gustativos, células de apoyo y células basales (progenitoras). Las papilas gustativas de la lengua están inervadas por fibras del nervio facial (VII) y del nervio glossofaríngeo (IX) (Fig 1 y 2). El nervio vago (X) también inerva las papilas gustativas que residen en la faringe. La detección de sustancias químicas picantes, también conocida como quimiostesis, está mediada por aferentes orales y nasales del nervio trigémino (V), mediante terminaciones nerviosas libres. Aunque los déficits en el olfato se informan con mayor frecuencia en COVID-19, se ha informado que las tres modalidades quimiosensoriales están afectadas (12,20,21).

Fig. 1 Inervación de el epitelio olfatorio (N I) y de las papilas gustativas (N VII, N IX, N X)



Fuente: Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. Neuron. julio de 2020;107(2):219-33

Fig.2 Esquematzación de la inervación de las papilas gustativas linguales, por los pares V, VII y IX, y su afección por infección por SARS-CoV-2.



Fuente: Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. Neuron. julio de 2020;107(2):219-33

Fisiopatología

La relación estrecha entre el virus SARS-CoV-2 y los cambios en la percepción de sensación química ha planteado cuestionamientos de cómo este virus podría alterar las células y los circuitos encargados de detectar estímulos y crear percepción.

Aunque aún no está bien establecido el mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 afecta los receptores quimiosensoriales de gusto, olfato y quimioestesis, existen estudios que describen los mecanismos fisiopatológicos conocidos hasta ahora (15) .

La identificación del receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA-2), como el posible target que permite la entrada del virus a las células, así como su expresión y distribución, indican que el virus SARS-CoV-2 podría provocar algunos síntomas neurológicos a través de mecanismos directos o indirectos (microambiente celular).

La entrada de los coronavirus a la célula depende de la unión de la proteína viral Spike (S) a los receptores celulares y del “priming” de la proteína S por las proteasas de la célula huésped. El virus SARS-CoV-2 utiliza el receptor ECA-2 del SARS-CoV para su entrada a la célula y la serina proteasa TMPRSS2 para el cebado de la proteína S (22).

Hasta ahora no hay evidencia de que las neuronas de los epitelios olfatorios y gustativos expresen el receptor ECA-2, tampoco se ha demostrado el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 en modelos animales, por lo cual se cree que es más bien la afección de las células de soporte la causante de estas alteraciones y distorsión de la percepción (15).

Otras alteraciones neurológicas de COVID-19, pueden ser explicadas por vasculopatía, hipercoagulabilidad o por una afección secundaria de la vascularidad causada por la elevación de citocinas inflamatorias (15).

Planteamiento del problema

La infección por el nuevo virus denominado SARS-CoV-2, ha representado un reto a nivel mundial, desde la práctica clínica hasta la salud pública. Al tratarse de un virus nuevo y una infección recientemente descrita, los signos y síntomas que resultan relevantes en su espectro de manifestaciones han tenido que provenir de estudios observacionales y epidemiológicos. La fisiopatología no es clara; sin embargo, es preciso entender la evolución de estas manifestaciones, para apoyar si estas deben ser contempladas como manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Ya que los síntomas respecto a los sentidos químicos como el olfato y gusto se describieron con alta prevalencia en múltiples poblaciones, nuestro estudio busca investigar esta prevalencia en una muestra de población mexicana respondiendo las preguntas ¿Cuál fue la prevalencia de alteraciones del olfato y gusto en participantes que tuvieron anticuerpos vs SARS-CoV-2?, ¿Cómo cambio la autopercepción del olfato y gusto de los pacientes expuestos a SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo?

Justificación

Desde el inicio de la pandemia, ha habido un aumento constante de literatura que investiga la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y anosmia, abordando la prevalencia y severidad de la disfunción olfativa, el valor de la pérdida olfativa como marcador pronóstico, posibles mecanismos, la afección al sentido del gusto y, más recientemente, las tasas de recuperación. Estudiar estos patrones en la población mexicana ayudará a entender el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en nuestra población.

Identificación y/o Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Infección confirmada por SARS-CoV-2	Aparición súbita de fiebre y tos; ó aparición súbita de 3 o más signos o síntomas de los siguientes: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgia, faringodinia, disnea, anorexia/ náuseas/vómitos,diarrea, estado mental alterado. Ó con pacientes con prueba RT-PCR, positiva para COVID-19, o presencia de anticuerpos IgG o IgM que comprueben una infección previa. (entre otros)	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Variables obtenidas de muestra sanguínea			
Elevación de IgMs específicas	Incremento de proteínas elaboradas por las células plasmáticas	NA	Cualitativa nominal* (Si/No)

contra SARS-CoV-2	(inmunoglobulinas, isotipo M), en respuesta a la exposición de antígenos de SARS-CoV-2.		
Elevación de IgGs específicas contra SARS-CoV-2	Incremento de proteínas elaboradas por las células plasmáticas (inmunoglobulinas, isotipo G), en respuesta a la exposición de antígenos de SARS-CoV-2.	NA	Cualitativa nominal* (Si/no)
		ng/ml	Cuantitativa continua **
<p>N/A: No aplica</p> <p>*Con prueba rápida</p> <p>** Con ELISA</p>			
Variables obtenidas mediante aplicación de cuestionarios			
Sexo	Asignación de una persona como hombre o mujer	N/A	Cualitativa nominal (masculino/femenino)
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de su participación en el	Años	Cuantitativa continua

	estudio		
Anosmia	Percepción nula de los olores	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Hiposmia	Percepción disminuida de los olores	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Parosmia	Percepción alterada en presencia de una fuente aromática	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Fantosmia	Percepción de aroma en ausencia de una fuente	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Ageusia	Percepción nula de los sabores	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Hipogeusia	Percepción disminuida de los sabores	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)
Disgeusia / Parageusia	Percepción desagradable de sabores	N/A	Cualitativa nominal (Si/no)

Material y Métodos

Se trata de un estudio analítico, de cohorte ambispectivo (prospectivo histórico).

En el presente estudio se seleccionó una muestra aleatoria de 300 participantes, del total de 3148 trabajadores del Instituto Nacional de Rehabilitación, los cuales fueron estratificados en 10 grupos, de acuerdo al tipo de actividad laboral: administrativos, investigadores, médicos y similares, enfermeros, afanadores y camilleros, técnicos y laboratoristas, asesores de pacientes y terapeutas, personal de limpieza, seguridad y comedor. De acuerdo a la proporción de cada uno de estos grupos, se realizó un muestreo aleatorizado por estratos.

Los criterios de inclusión fueron: ser personal laboral de dicha institución (cualquier turno), contar con consentimiento informado, y acudir el día de la toma de muestra acordada individualmente. Dichos participantes fueron contactados vía telefónica, se eliminaron aquellos que no accedieron a participar en el estudio, y fueron reemplazados por participantes seleccionados mediante el mismo proceso de aleatorización.

Se realizó detección de anticuerpos para SARS-CoV-2 mediante dos pruebas: IFL (Inmunocromatografía de Flujo Lateral) y ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay/ Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas). Las pruebas IFL fueron COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette® de la compañía Hangzhou Biotest Biotech Co.,Ltd, (China). Además de las variables demográficas, se aplicó un cuestionario donde se preguntó sobre la presencia de comorbilidades, los signos y síntomas más comunes de la infección por SARS-CoV-2, sobre alteraciones cualitativas y cuantitativas del olfato (hiposmia, anosmia, parosmias, fantosmias), y alteraciones del gusto (ageusia, hipogeusia, disgeusia) y su temporalidad respecto a la determinación de anticuerpos, así como si fue comprobado el diagnóstico de infección por el virus de SARS-Cov-2 previamente.

Posteriormente se seleccionó a los pacientes que presentaron algún resultado positivo de las pruebas de anticuerpos (IgG y/o IgM), quienes se consideraron los pacientes que habían contraído infección por SARS-CoV-2, ya fuera sintomática o asintomática, con los

cuales se constituyó una cohorte de 41 pacientes. Los pacientes con IgM aislada positiva fueron enviados a realizar prueba de PCR y aislamiento. Los pacientes en quienes se demostró presencia de anticuerpos, se siguieron de forma prospectiva, para la aplicación de 2 cuestionarios vía telefónica 2 y 6 meses después de la toma de muestra, cuando se interrogó sobre la presencia y/o persistencia de síntomas o alteraciones del sentido del olfato y/o gusto.

Dichos cuestionarios incluyeron una escala verbal numérica para evaluar la autopercepción del olfato (10: excelente autopercepción del olfato, puede distinguir todos los olores y 0: pérdida máxima del olfato, no puede percibir olores) y una escala verbal numérica para evaluar la pérdida del gusto (con el mismo rango de puntuación donde, para evitar la confusión entre gusto y olor/sabor, se enfatizaron las percepciones del gusto real, salado, dulce, amargo y ácido), una pregunta sobre la temporalidad de la aparición de alteraciones del gusto/olfato (días antes o después de los otros síntomas de COVID-19) y una pregunta sobre la duración de dichas alteraciones (alteraciones del gusto y olfato) (cuantos días experimentaron dichos síntomas). Se incluyó también una pregunta sobre la presencia de alteraciones cualitativas del olfato y gusto, y los pacientes describieron en que consistían estas alteraciones con el objetivo de identificar el desarrollo de parosmias y parageusias y sus características. A los pacientes se les preguntó específicamente sobre la línea de tiempo de aparición y duración de los síntomas quimiosensoriales y la eventual recuperación de éstos.

Resultados

Como parte del grupo de estudio se evaluó un total de 300 pacientes, lo que representa el 9.5% del personal que labora en esta institución. De todos los grupos se tuvo una muestra representativa de acuerdo al porcentaje de trabajadores y los turnos laborales (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población (n=300, participantes de la primera etapa del estudio), (n=41, muestra que conformó la cohorte).

Características	n=300 (100%)	n=41 (%)
Edad (años), mediana (RIQ)	43	42 (33 – 49)
Sexo		
Hombre	195 (65.2%)	29 (70.73 %)
Mujeres	104 (34.8%)	12 (29.27 %)
Grupo		
Administrativos	64 (21.4%)	8 (19.51)
Investigadores	16 (5.3%)	1 (2.44)
Médicos	58 (19.4%)	6 (14.63)
Enfermería	56 (18.7%)	7 (17.07)
Afanadores y camilleros	16 (5.3%)	2 (4.88)
Técnicos y laboratoristas	18 (6.00%)	3 (7.32)
Asesores de pacientes y terapeutas	47% (15.7%)	3 (7.32)
Personal de limpieza	11 (3.7%)	5 (12.19)
Guardias de seguridad	8 (2.7%)	5 (12.19)
Personal de comedor	5 (1.7%)	1 (2.44)

Del total de participantes, se estableció una cohorte con los 41 pacientes que resultaron positivos para una o ambas pruebas de anticuerpos, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para determinar la distribución de las variables cuantitativas (edad y puntuación en la escala verbal numérica del olfato y gusto).

La edad no tuvo una distribución normal, la mediana de la edad fue 42 años (RIQ 33-49). Se contó con 29 pacientes del sexo masculino (70.73%) y 12 del sexo femenino (29.27%).

Respecto a las pruebas que determinan exposición previa al virus SARS-CoV2, en la prueba rápida de anticuerpos (IFL): 2 pacientes resultaron positivos para solamente IgM (4.87%), 13 pacientes positivos para IgG+ IgM (31.70%) y 18 pacientes para solamente IgG (43.90%), la presencia de anticuerpos IgG se corroboró al realizar posteriormente la prueba de ELISA. Se obtuvieron además 8 pacientes (19.51%), que presentaron anticuerpos IgG solo por prueba de ELISA, que no habían sido detectados con la prueba rápida.

De los 41 pacientes que presentaron anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2, 19 se habían realizado 1 o más pruebas de detección de PCR, 10 de ellos fueron confirmados positivos. 31 de éstos refirieron haber presentado síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2, en algún momento de la pandemia.

De los 41 participantes que constituyeron la cohorte, 30 de ellos padecían alguna comorbilidad previamente conocida, y 8 de ellos alguna condición predisponente de alteraciones de la quimio percepción: 6 de ellos alteraciones rinosinuales y 2 que refirieron pérdida del olfato de forma definitiva por exposiciones previas.

Se perdió el seguimiento de uno de los pacientes de la cohorte, debido a que dejó de laborar en el Instituto.

Tabla. 2 Descripción de la población respecto al estado inmunológico, comorbilidades y condiciones predisponentes a alteraciones olfatorias.

	Participantes n (%)	Edad (Mediana)	Participantes que presentaban comorbilidades	Condiciones predisponentes a alteraciones olfatorias
IgM	2 (4.87%)	42	2	1 (rinitis alérgica)
IgG + IgM	13 (31.70%)	40	11	3(1 rinitis alérgica), (2 asma/atopia)
IgG	26 (63.41%)	42	17	4 (2 rinitis alérgica), (1 exposición laboral, 1 exposición radiación)
Total	41 (100%)	42	30	8

Alteraciones cuantitativas del olfato

Al clasificarse los pacientes de acuerdo a su estado inmunológico vs SARS-CoV-2; los pacientes positivos solamente a IgM no refirieron haber presentado alteraciones cuantitativas del olfato o gusto.

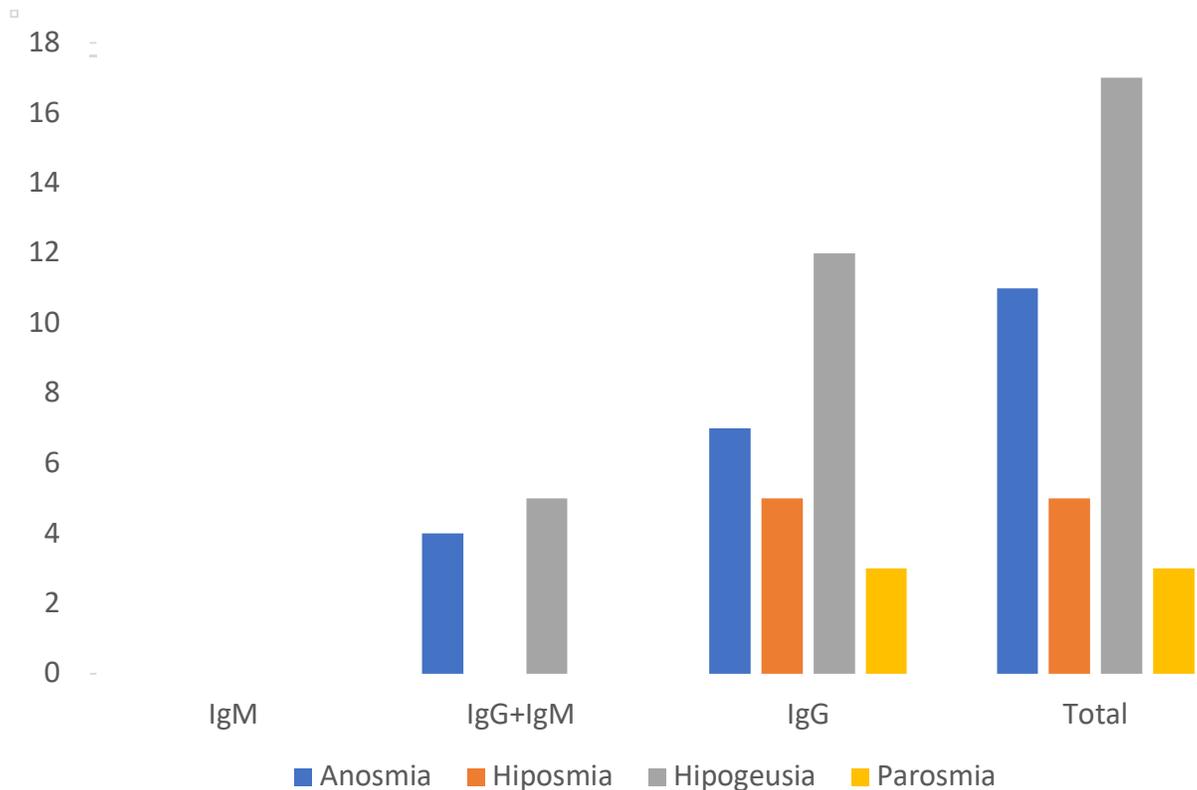
De los participantes que presentaron IgG e IgM vs SARS-CoV-2, 4 (10%) de ellos refirieron haber presentado anosmia y 5 (12%) hipogeusia.

De los participantes positivos solamente para IgG, 7 (17%) refirieron haber presentados anosmia, 5 (12%) hiposmia, todos ellos presentaron hipogeusia (12 pacientes), lo que constituye el 29%, y 3 de ellos (7%) refirieron parosmias. Tabla 3.

Tabla 3. Alteraciones cuantitativas del olfato y gusto respecto a respuesta inmunologica vs SARS-CoV-2 (n=41)

Pacientes positivos	Anosmia n(%)	Hiposmia n(%)	Parosmias n(%)	Hipogeusia n(%)
IgM (2)	0	0	0	0
IgG+ IgM (13)	4 (10%)	0	0	5 (12%)
IgG (26)	7 (17%)	5 (12%)	3 (7%)	12 (29%)
Total (41)	11 (27%)	5 (12%)	3 (7%)	17 (41%)

Gráfica. 1 Frecuencia de los trastornos cuantitativos del gusto y olfato, respecto a la expresión de anticuerpos referidos en la medición basal. (n=41)



Los participantes calificaron su olfato y sentido del gusto, en una escala del 0 al 10, siendo 0 la falta completa de percepción de los aromas y sabores; y 10 la mejor percepción de los aromas/sabores.

Se obtuvo una medición de su autopercepción del olfato/gusto previo a la medición de anticuerpos, basal: en el momento de la medición de anticuerpos y, 2 y 6 meses después de la medición de éstos. Dichas medidas se presentan en medianas (Gráfica 2, Tabla 4).

Olfato

Las calificaciones de la autopercepción del olfato se presentan en medianas y rangos intercuartílicos, como se muestra en la tabla 2. Los participantes refirieron una menor percepción de los olores a lo largo del tiempo. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la autopercepción del olfato previo a la exposición al virus (ya fuera sintomática o asintomática), vs la medición basal ($p= 0.0095$) y entre la autopercepción del olfato previa vs los 2 meses posteriores a la medición (0.0235). Se presentan las medianas y se compararon por la prueba de Kruskal-Wallis (Tabla 4. Gráfica 2).

Gráfica 2. Cambios cuantitativos en la percepción del olfato (RIQ) ($n= 38$) (excluyendo 2 pacientes con anosmia previa y 1 paciente que perdió seguimiento)

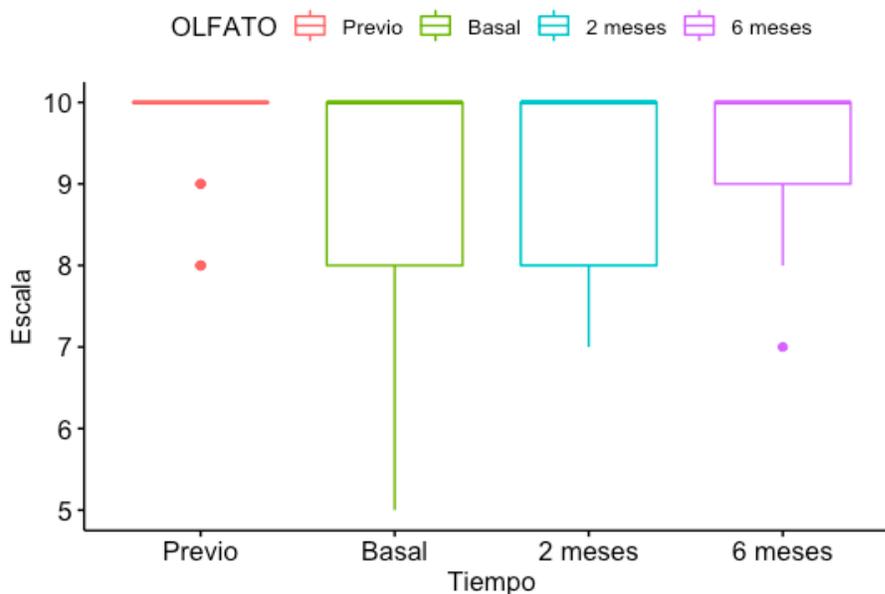


Tabla. 4 Puntuación de la autopercepción del sentido del olfato (mediana y RIQ) a lo largo del seguimiento. (n=38) (excluyendo 2 pacientes con anosmia previa y 1 paciente que perdió seguimiento)

Temporalidad	Mediana (RIQ)	Valor de p
Previo ^Σ	10 (10-10)	0.044
Basal ^Ω	10 (8-10)	0.0095* (Σ)(Ω)
2 meses ^β	10 (8-10)	0.0235* (Σ)(β)
6 meses ^κ	10 (9-10)	0.1778 (Σ)(κ)

(0-10 en escala ascendente)

*Diferencias estadísticamente significativa entre la medición previa vs basal^{(Σ)(Ω)}, y entre la medición previa y los 2 meses^{(Σ)(β)}

Alteraciones cualitativas del olfato

Respecto a las alteraciones cualitativas del olfato, la tabla 5 muestra cuantos pacientes referían presentar alteraciones cualitativas del olfato durante la medición basal, a los 2 y a los 6 meses.

Durante la medición basal, 3 pacientes refirieron presentar alguna alteración cualitativa del olfato, 8 pacientes refirieron alguna alteración de este tipo a los 2 meses y estos 8 pacientes persistieron a los 6 meses. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

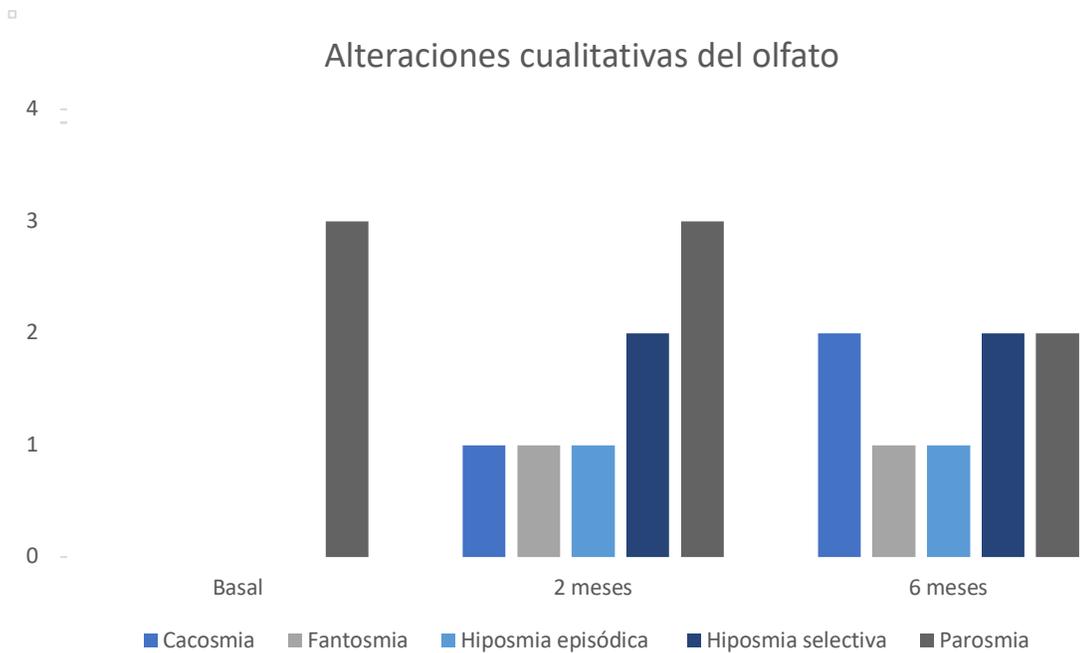
Tabla 5. Alteraciones cualitativas del olfato. (n=40) (Se eliminó 1 paciente que perdió seguimiento)

	Alteraciones (n=40)		Valor de P
	Presentes n(%)	Ausentes n(%)	
Basal	3 (7.50)	37 (92.5)	0.448*
2 meses	8 (20.0)	32 (80.0)	
6 meses	8 (20.0)	32 (80.0)	

*No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que presentaron alteraciones cualitativas del olfato vs los que no, a lo largo del tiempo de observación (2 y 6 meses), mediante la prueba de Fisher.

La cuantificación de cada alteración cualitativa del olfato se presenta en la Gráfica 3. Se observa cómo aumentó la prevalencia de las diferentes alteraciones cualitativas del olfato en las 5 modalidades que se interrogaron. La cacosmia, fue referida principalmente como un olor a carne podrida.

Gráfica 3. Alteraciones cualitativas del olfato durante el seguimiento (n=40) (se descarto 1 paciente que perdió seguimiento)



La diferencia en la proporción de pacientes que presentaron alteraciones cualitativas del olfato vs aquellos que no presentaron a lo largo del tiempo de observación, no fue estadísticamente significativa ($p=0.448$).

Desenlaces

Respecto a los desenlaces, se consideraron la necesidad de hospitalización (7 pacientes), cambios en el apetito (5 pacientes) y muerte (ningún paciente presentó este desenlace). Los pacientes con alteraciones del olfato presentaron mayor porcentaje de hospitalización (25%), respecto al 12.5% de pacientes que no tuvieron alteraciones del olfato. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Tabla 6)

Mayor porcentaje de pacientes refirieron cambios en el apetito en el grupo de pacientes que tuvieron alteraciones del olfato vs aquellos que no (25% vs 4.17 %); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de los desenlaces respecto a la presencia de alteraciones del olfato

	Total n=40 (%)	Alteraciones del olfato n=16 (%)	Sin alteraciones del olfato n=24 (%)	
Hospitalización.	7 (17.50)	4 (25.00)	3 (12.50)	0.407 ^F
Cambios en el apetito	5 (12.50)	4 (25.00)	1 (4.17)	0.137 ^F

^F Sin diferencia estadísticamente significativa entre los desenlaces de los pacientes que presentaron alteraciones del olfato y los que no mediante el Test de Fisher

Gusto

Los participantes calificaron su autopercepción del gusto previo a tener una prueba positiva o tener sintomatología de infección por SARS-CoV-2 con una mediana de 10 (RIQ:9-10). Las puntuaciones respecto a la autopercepción del gusto al momento de la determinación de anticuerpos, a los 2 y 6 meses posteriores, se expresan en medianas y RIQ, y se listan en la Tabla 7.

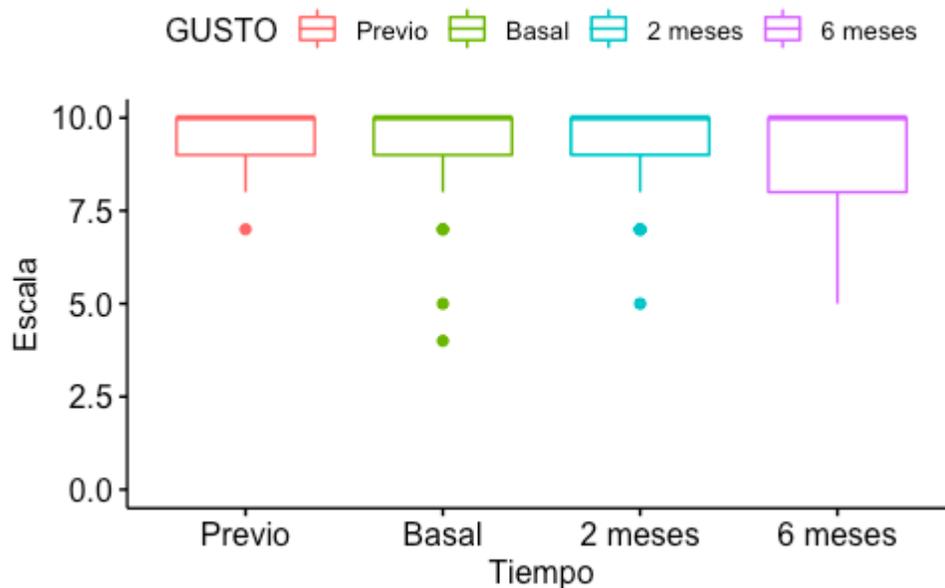
Tabla 7. Cambios cuantitativos en la percepción del gusto entre las medianas (RIQ) a lo largo del seguimiento. (n=40) (se descarto 1 paciente que perdió seguimiento)

Temporalidad	Mediana (RIQ)	Valor de p
Previo ^Σ	10 (9-10)	0.4119*
Basal ^Ω	10 (9-10)	0.163 ^{(Σ)(Ω)}
2 meses ^β	10 (9-10)	0.165 ^{(Σ)(β)}
6 meses ^κ	10 (8-10)	0.153 ^{(Σ)(κ)}

*No hubo cambios estadísticamente significativos entre las medianas de los grupos (Prueba de Kruskal-Wallis)

Aunque se observó una disminución de la puntuación de la autopercepción del gusto a los 6 meses, respecto a las otras mediciones, no hubo cambios estadísticamente significativos en las medianas de la percepción del gusto a lo largo del seguimiento (Prueba de Kruskal-Wallis $p=0.4119$). Tampoco se observaron cambios estadísticamente significativos al comparar la medición basal, a los 2 y 6 meses vs la medición previa (Tabla7, Gráfica 4).

Gráfica 4. Cambios cuantitativos en la percepción del gusto entre las medianas (RIQ) a lo largo del seguimiento. (n=40) (se descarto 1 paciente que perdió seguimiento)



Alteraciones cualitativas del gusto

Ningún paciente en la medición basal refirió alteraciones cualitativas del gusto. A los 2 meses: 8 pacientes presentaron alteraciones cualitativas (disgeusia/hipogeusia selectiva), posteriormente durante el seguimiento a los 6 meses, los 8 pacientes persistieron con alteraciones cualitativas (disgeusia/hipogeusia selectiva/fantogeusia). Estos hallazgos fueron comparados con la prueba de Fisher para variables categóricas, lo que demostró que existe una diferencia estadísticamente significativa, entre la proporción de pacientes

que presentaron alteraciones cualitativas del gusto en el tiempo de seguimiento en comparación con los que no ($p=0.003$).

Uno de los pacientes que refirió hipogeusia selectiva cambió a presentar fantogeusia.

Tabla 8. Alteraciones cualitativas del gusto, comparando los pacientes que las presentaron y aquellos que no. ($n=40$) (se eliminó 1 paciente que perdió seguimiento).

	Alteraciones cualitativas del gusto		Valor de P
	Presentes n (%)	Ausentes n (%)	
Basal	0 (0.0)	40 (100)	0.003*
2 meses	8 (20.0)	32 (80.0)	
6 meses	8 (20.0)	32 (80.0)	

*hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que presentaron alteraciones cualitativas del gusto a lo largo del tiempo de observación (2 y 6 meses) en comparación con los que no mediante la prueba de Fisher.

Hallazgos más relevantes

En la medición basal se encontró una prevalencia de 19 (46%) de pacientes con alteraciones del olfato (11 (27%) anosmia, 5 (12%) hiposmia, 3 (7%) parosmias) y 17 (41%) de pacientes con alteraciones del gusto. Todos los pacientes que reportaron alteraciones del gusto, reportaron alteraciones del olfato. Tabla 3.

La autopercepción del olfato disminuyó respecto a la puntuación previa vs la puntuación basal y la medición previa vs la puntuación a los 2 meses, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. El puntaje de la autopercepción del sentido del gusto, fue menor al comparar la medición a los 6 meses vs la previa, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se observó que durante la medición basal, 3 pacientes reportaron alteraciones cualitativas del olfato, a los 2 meses 8 pacientes reportaron estas alteraciones, al igual que a los 6 meses (8 pacientes). De estas alteraciones la más reportada fueron las parosmias, y lo que los pacientes refirieron como hiposmia selectiva a algunos odoríferos.

Ningún paciente presentó alteraciones cualitativas del gusto en la medición basal; en cambio, a los 2 y 6 meses, 8 pacientes presentaron alguna alteración de este tipo (disgeusia/hipogeusia selectiva/fantogeusia). La proporción de pacientes que presentaron alteraciones cualitativas del gusto en el tiempo de seguimiento, demostró diferencia estadísticamente significativa en comparación con los que no.

Mayor cantidad de pacientes que tuvieron alteraciones del apetito, se encontraban en el grupo de pacientes que tuvieron alteraciones del olfato, aunque no fue estadísticamente significativo.

Discusión

La importancia de los síntomas relacionados con el olfato y el gusto se vio reflejada con el aumento de las búsquedas de datos en internet respecto a sus alteraciones desde el inicio de la pandemia de SARS-Cov-2 (23), lo cual ha motivado a investigaciones posteriores, respecto a su fisiopatología y el papel que juega durante la infección por este virus.

En un estudio realizado en diferentes hospitales de Estados Unidos de América, se observó que la anosmia fue un síntoma prevalente en el 73% de los pacientes antes del diagnóstico, siendo la anosmia propiamente el síntoma inicial en más de una cuarta parte de los pacientes, en los cuales este síntoma, contribuyó a recomendar a realizar la prueba de detección específica del virus (19).

En un estudio multicéntrico que se llevó a cabo en 12 hospitales de Europa y que contó con la participación de 417 pacientes mayores de 18 años, quienes fueron diagnosticados con infección por SARS-CoV-2, se describieron las alteraciones del olfato y gusto en dichos pacientes, de los cuales el 85.6% presentó alguna alteración del olfato y 88.0% alteraciones del gusto. Las alteraciones del olfato consistieron mayormente en anosmia (79,6%) e hiposmia (20.4%). Del total de 417 pacientes con infección clínica resuelta, 63% persistieron después de la resolución de los otros síntomas. La disfunción gustativa consistió en una capacidad reducida/discontinuada (o distorsionada) para degustar sabores en el 78,9% y el 21,1% de los pacientes, respectivamente. . En este estudio se concluyó que una presentación súbita de alguna de estas 2 alteraciones deberían ser reconocidas como síntomas importantes de infección por COVID 19. (11)

En la primera revisión sistemática sobre trastornos del olfato y gusto relacionadas con este virus, realizada por la Clínica Mayo en el que se incluyeron 24 estudios con 8400 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-Cov-2 en 13 países, se encontró que el

41% y el 38% de los pacientes con diagnóstico confirmado presentaban disfunciones olfatorias o gustativas, respectivamente (17). En nuestro estudio se tuvo una prevalencia de 46% de pacientes con alteraciones del olfato y 41% de pacientes con alteraciones del gusto, lo cual es muy similar a lo encontrado en la revisión sistemática (16). Tabla 9.

Tabla 9. Comparación entre las diferentes prevalencias de alteraciones del olfato y gusto entre otras bibliografías reportadas

Autores	País	Estado del paciente	Método de obtención de datos	Participantes de (n)	Alteraciones del olfato	Alteraciones del gusto
Lechien et al, 2020	Europa (Francia, España, Italia, Suiza, Belgica)	PCR confirmatoria de COVID-19	Cuestionario autoaplicado	417	85.6%	88.0%
Kaye et al, 2020	Estados Unidos de América, México, Italia y otros	Variable	Cuestionario aplicado por médicos	237	73%	No reportadas
Agyeman et al, 2020	Múltiples	Diagnóstico confirmado (PCR ó Ab)	Revisión sistemática	8400	41%	38%
Presente estudio	México	Exposición previa (Ab)	Cuestionario aplicado por médicos	41	46%	41%

Siendo que la prevalencia de estas disfunciones es tan variable como el número de estudios mismo, se debe tomar en cuenta que dichas variaciones pueden deberse a la temporalidad respecto a los síntomas, el diagnóstico de la enfermedad y la forma en que se recabaron los datos (interrogatorio directo durante la atención médica, reportes epidemiológicos, cuestionarios en línea, o aplicación de pruebas objetivas estandarizadas).

Aunque, como se menciono previamente, existen pruebas semicuantitativas que cuentan con buenos niveles de sensibilidad y especificidad para estimar las funciones olfatorias y gustativas, la mayoría de estas pruebas son específicas para las poblaciones en los que se han desarrollado y son difícilmente aplicables en condiciones de falta de tiempo y recursos, por lo que representaron una opción poco viable en el contexto de una pandemia(5,19) .

Otra estrategia, debidamente validada, consiste en realizar cuestionarios específicos, como el Questionnaire for Olfactory Dysfunction o, todavía más simple, en administrar una escala visual analógica, que además se puede aplicar también al sentido del gusto(5,24). En este estudio se pidió a los pacientes que estimaran su función olfatoria y gustativa mediante una escala que cuantificaba la percepción de estos sentidos por separado (0-10 pts), obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa respecto a las puntuaciones del olfato pre y post infección; respecto al gusto, se observó una diferencia en las medianas; sin embargo, ésta no fue estadísticamente significativa.

Reportes basados en grandes estudios epidemiológicos como el *OLFACT study* y el *Barcelona Smell Test (BAST)-24 validation*, han evidenciado que comparando las pruebas objetivas vs los reportes autoinformados, existe una infravaloración de la prevalencia de hiposmia y anosmia (24,25), por lo que incluso los estudios epidemiológicos basados en el reporte de la autopercepción de los pacientes, podría estar infraestimado.

En el contexto de la pandemia, se recurrió a los reportes autoinformados y a las herramientas desarrolladas por las sociedades otorrinolaringológicas, entre las que destacó el *Anosmia Reporting Tool* desarrollada en marzo 2020 por la AAO-HNS (19) (que interrogaba sobre alteraciones de gusto y olfato), mediante el cual se guió el cuestionario que fue aplicado a los participantes de este estudio. Uno de los hallazgos más relevantes en el primer reporte de resultados de aplicación de esta herramienta, fue el alto porcentaje de pacientes que refirieron anosmia previo al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, siendo este síntoma el motivo para solicitar realizar prueba de detección PCR en el 40% de los casos (19).

Más estudios posteriores apoyaron el hallazgo de que los cambios autoinformados en la percepción química pueden predecir si un sujeto dará positivo en la prueba del SARS-CoV-2 (15). Un estudio observacional reciente que incluyó más de dos millones de participantes revelaron que la pérdida del olfato y el gusto es más predictivo que todos los demás síntomas, incluida la fatiga, fiebre o tos (26) .

Otros estudios que han utilizado el *Anosmia Reporting Tool* como escrutinio para valorar el papel de estas alteraciones en pacientes infectados vs no infectados, han encontrado que hubo una diferencia significativa en las tasas de deterioro del olfato/gusto entre los pacientes COVID-19 positivos frente a pacientes COVID-19 negativos, por ejemplo, el realizado en junio del 2020 en Turquía por Sayin *et al.*, (positivos: n = 46 [71,9%] frente a negativos: n = 17 [26,6%], con una diferencia estadísticamente significativa ($p = .001$) (27). En nuestro medio, a la fecha de realización de este estudio, no había reportes de estas alteraciones en la población mexicana.

Publicada en mayo 2020, por los Archivos Europeos de Otorrinolaringología, la revisión sistemática realizada por Printza *et al.*, incluyó una búsqueda de las base de datos Med

line y Cochrane, hasta el 3 de mayo 2020. A este punto se encontraron 18 artículos de revisión y 6 manuscritos, entre los que se incluían: 4 estudios observacionales (series de casos), 5 estudios de casos y controles, 5 estudios transversales, 5 series de casos de pacientes con anosmia y 4 encuestas electrónicas. A pesar de las importantes diferencias metodológicas, la mayoría de los estudios demostraron la pérdida del gusto asociada a la pérdida del olfato (16).

Probablemente uno de los estudios que mejor describe la relación entre la autopercepción del olfato (escala del 0-10) con los resultados de una prueba subjetiva (Pocket Smell Test, PST), fue el realizado posteriormente en el mes de octubre 2020, en nuestro país por médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el que se encontró una sensibilidad del 50% y especificidad del 80.59% para el cuestionario de autopercepción como instrumento de cribado del SARS-CoV2. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 73,46% y el valor predictivo negativo (VPN) de 60%. El PST como instrumento de cribado del SARS-CoV-2 tuvo una sensibilidad del 19,44%, una especificidad del 95,52%, un VPP del 82,35%, un VPN del 52,45%. La concordancia entre ambos fue 73.38% (28). Esta débil concordancia entre ambos fue adjudicada por los autores a las limitaciones del PST para detectar hiposmia y al reducido número de olores explorados por este test.

Estos datos coinciden con lo reportado en otros países por autores como Salmon *et al.*, Wee *et al.* y Haehner *et al.*. Todos ellos concuerdan en que la alteración del olfato autoinformada o identificada mediante cuestionarios de trastornos del olfato o por pruebas semiobjetivas en combinación con algunos síntomas (como tos y astenia), son herramientas útiles para detectar sospecha de infección por SARS-CoV-2 (28–31).

El olfato, el gusto y la quimiostesis a menudo se combinan, principalmente porque producen una única experiencia de sabor durante la comida, y los pacientes a menudo pueden informar una pérdida del gusto cuando en realidad están experimentando una pérdida del olfato retronasal (15). Sea cual sea el sitio de génesis de esta alteración, la

especificidad de sospecha de infección por SARS-CoV-2 aumenta al considerar alteraciones del olfato y el gusto juntas (29).

Recuperación y desarrollo de parosmias y parageusias

Si bien, la disfunción olfativa y del sentido del gusto es común, en el contexto de infección por SARS-CoV-2 ya ha sido ampliamente reportada, los datos sobre el curso clínico de la recuperación son menos conocidos (32).

En un estudio multicéntrico europeo previamente mencionado, se encontró que el 12.6% y 32.4% de los 417 pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 leve a moderada, presentaron fantosmias y parosmias respectivamente. Del total de pacientes con infección clínica resuelta, 63% de estos pacientes persistieron después de la resolución de los otros síntomas. La disfunción gustativa también se reportó en estos pacientes y consistió principalmente en una capacidad distorsionada para degustar sabores en el 21,1% (11) .

En nuestro estudio se observó que durante el seguimiento, mayor cantidad de pacientes presentaban alteraciones cualitativas del gusto y olfato, incluyendo una alteración que algunos de los participantes reportaron como incapacidad para distinguir olores solo en ocasiones y con estímulos específicos, lo que denominamos como “hiposmia episódica”. Además, se encontró que la autopercepción en ambos sentidos no presenta una normalización a corto plazo, como lo observado en las alteraciones postinfecciosas relacionadas con otros virus respiratorios, aunque esto no fue estadísticamente significativo en el sentido del gusto.

Papel de otorrinolaringólogo

Aunque las alteraciones del olfato y gusto son síntomas comunes en la práctica del otorrinolaringólogo, difícilmente buscan cuantificarse en el ejercicio clínico diario. Algunos países han buscado identificar la prevalencia de estas alteraciones en sus poblaciones (24,25). Un estudio epidemiológico, basado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos de América (NHANES 2013-2014), reportó una prevalencia del 13.5% de deterioro del olfato y 17.3% de deterioro del gusto en la población adulta de ese país. Probablemente sea uno de los mayores estudios epidemiológicos, de este tipo, en nuestro país, no contamos con estadísticas comparativas previas en población abierta. La actual atención a estos trastornos tras la pandemia de COVID-19, ha llevado a un mayor compromiso por parte de las sociedades y los médicos otorrinolaringólogos, para reconocer estos trastornos, objetivizarlos y clasificarlos, así como para realizar un abordaje integral que permita descartar etiologías no relacionadas con SARS-CoV-2, y posteriormente pensar en el desarrollo de tratamientos específicos .

Conclusiones

La pérdida olfatoria puede ser considerada como un síntoma pivote en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2, en dichos pacientes puede ser recomendable realizar pruebas de tamizaje para descartar o confirmar la infección y poner en práctica las medidas de aislamiento adecuadas.

Al no contar con pruebas estandarizadas accesibles a la población mexicana, recurrir a cuestionarios que evalúen la autopercepción del olfato y gusto fueron una medida que ayudó a la toma de decisiones durante la pandemia de COVID-19, cuyos alcances aún no han sido cuantificados.

Las alteraciones del olfato y gusto asociadas a infección por el virus SARS-CoV-2, no siguen la misma presentación clínica que las alteraciones postvirales relacionadas a infecciones causadas por otros virus respiratorios.

La lenta recuperación de las funciones gustativas y olfatorias, asociada a trastornos cualitativos y cuantitativos de ambas funciones sensoriales, apoya las teorías que relacionan estas alteraciones con una afección del microambiente de los epitelios neurosensoriales especializados y su regeneración. Lo cual también podría relacionarse a la mayor presentación de síntomas como parosmias, parageusias, disgeusia, etc., observadas en los pacientes posterior a la resolución de la infección aguda e incluso posterior a la resolución del resto de la sintomatología, en comparación a las reportadas en otras infecciones por algunos otros virus respiratorios.

Este estudio además de describir las alteraciones cualitativas y cuantitativas de ambos sentidos especializados, demuestra el comportamiento de dichas alteraciones en un periodo de estudio de 6 meses posterior a la cuantificación de anticuerpos.

La percepción de aromas y sabores están estrechamente relacionadas entre sí, además de tener una importante influencia epigenética y cultural, por lo que estudios como este, desarrollados en diversos países, son valiosos para promover posteriores investigaciones orientadas a poblaciones específicas.

El impacto de la infección por el nuevo virus identificado como SARS-CoV-2, en los sentidos del olfato y gusto, ha puesto en relieve la necesidad de conocer la prevalencia de alteraciones olfatorias y gustativas en la población mexicana, desarrollar nuevos métodos diagnósticos que evalúen ambas funciones, así como propiciar las terapias de rehabilitación supervisadas por especialistas en otorrinolaringología.

Referencias

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
2. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. : *BMJ*. 2020 Apr 2;369:m1375. doi: 10.1136/bmj.m1375. PMID: 32241884
3. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 19 de noviembre de 2020];25(10). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
4. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. :26.
5. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. noviembre de 2020;71(6):379-85.
6. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clínica Esp*. noviembre de 2020;220(8):463-71.
7. Guerrero-Torres L, Caro-Vega Y, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG. Clinical Characteristics and Mortality of Health-Care Workers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Mexico City. *Clin Infect Dis*. 1 de julio de 2021;73(1):e199-205.
8. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 19 de mayo de 2020;323(19):1915.
9. Gobierno de México. Presidencia de la República. Versión estenográfica. Conferencia de prensa. Informe diario sobre coronavirus COVID-19 en México. Available at: <https://www.gob.mx/presidencia/es/articulos/version-estenograficaconferencia-de-prensa-informe-diario-sobre-coronavirus-covid-19-en-mexico-245590?idiom=es>. Accessed 9 July 2020.
10. Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central

Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. diciembre de 2020;20(12):60.

11. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. 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*. agosto de 2020;277(8):2251-61.

12. DeVere R. Disorders of Taste and Smell. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):421-446. doi: 10.1212/CON.0000000000000463. PMID: 28375912.

13. Raad N, Ghorbani J, Safavi Naeini A, Tajik N, Karimi-Galougahi M. Parosmia in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alr.22818>

14. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, Letzel S, Mann WJ, Muttray A. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J Laryngol Otol*. julio de 2012;126(7):692-7.

15. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron*. julio de 2020;107(2):219-33.

16. Printza A, Constantinidis J. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. septiembre de 2020;277(9):2625-30.

17. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. agosto de 2020;95(8):1621-31.

18. <https://www.who.int/covid-19>.

19. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Neck Surg*. julio de 2020;163(1):132-4.

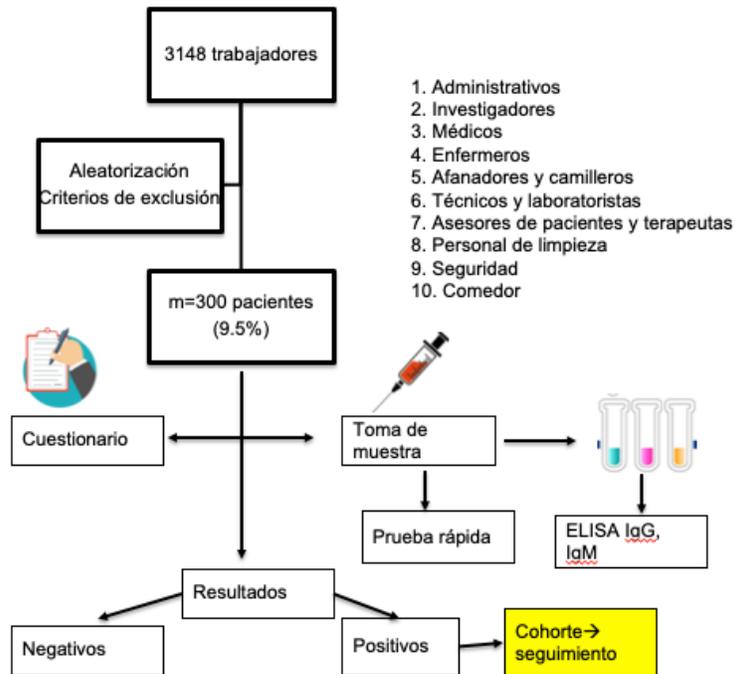
20. Smith TD, Bhatnagar KP. Chapter 2 - Anatomy of the olfactory system. En: Doty RL, editor. *Smell and Taste* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 17-28. (Handbook of Clinical Neurology; vol. 164). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444638557000022>

21. Simons CT, Carstens E. Oral Chemesthesis and Taste. In *The Senses: A Comprehensive Reference*. Vol. 4. Elsevier Inc. 2010. p. 345-369
<https://doi.org/10.1016/B978-012370880-9.00090-6>
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.
23. Sousa-Pinto B, Anto A, Czarlewski W, Anto JM, Fonseca JA, Bousquet J. Assessment of the Impact of Media Coverage on COVID-19–Related Google Trends Data: Infodemiology Study. *J Med Internet Res*. 10 de agosto de 2020;22(8):e19611.
24. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, Haro J de, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*. 2012;2.
25. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. marzo de 2006;44(1):83-9.
26. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. julio de 2020;26(7):1037-40.
27. Sayin İ, Yaşar KK, Yazici ZM. Taste and Smell Impairment in COVID-19: An AAO-HNS Anosmia Reporting Tool-Based Comparative Study. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020;163(3):473-9.
28. Romero-Gameros CA, Waizel-Haiat S, Mendoza-Zubieta V, Anaya-Dyck A, López-Moreno MA, Colin-Martinez T, et al. Evaluation of predictive value of olfactory dysfunction, as a screening tool for COVID-19. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(6):983-91.
29. 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. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. agosto de 2020;277(8):2389-90.
30. Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel A-L, et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *J Infect*. octubre de 2020;81(4):614-20.

31. 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 Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2020;82(4):175-80.
32. 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.* enero de 2021;164(1):82-6.

Anexos

1. Descripción del universo de trabajo



2. Descripción de los procedimientos



Cuestionario olfato/gusto
Alteraciones cualitativas



Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

EVN olfato/gusto
Alteraciones cualitativas

EVN olfato/gusto
Alteraciones cualitativas

*EVN Escala Verbal Numérica

3. Cuestionario de seguimiento

FECHA:

I. Del 0 al 10 ¿Cómo definiría su olfato en las siguientes situaciones?
(De 0 que es totalmente deficiente a 10 que sería excelente)

1. Previo al diagnóstico de COVID -19.

0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
7. 8. 9. 10.

2. En este momento

0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
7. 8. 9. 10.

II. ¿Cuándo notó la pérdida o disminución de olfato (anosmia/hiposmia)?

1. No presente alteración del olfato
2. Antes del diagnóstico
3. Después del diagnóstico

III. En caso de haber sido antes del diagnóstico, ¿Cuántos días antes del diagnóstico lo presentó?

IV. ¿Ha presentado alteración de la percepción de los olores posterior al diagnóstico de COVID (mayor percepción, molestia, cambio en sus características)?

1. Sí
2. No

V. Indique cuales . DESCRIBIR

VI. ¿Cuándo notó alteraciones del gusto (disgeusia)?

1. No presente alteración del gusto
2. Antes del diagnóstico
3. Después del diagnóstico

VII. Del 0 al 10 como definiría su sentido del gusto en las siguientes situaciones
(De 0 que es totalmente deficiente a 10 que sería excelente)

1. Previo al diagnóstico de COVID -19.

0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
7. 8. 9. 10.

2. En este momento
0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.
7. 8. 9. 10.
- VIII. ¿Ha presentado alteración de la percepción de los sabores (mayor percepción, molestia, cambio en sus características, sabor de unas cosas por otras)?
1. Sí
2. No

IX. Indique cuales, DESCRIBIR :

- X. ¿En algún momento requirió atención hospitalaria o internamiento a causa de complicaciones de la infección por SARS-CoV-2?
1. Sí (ambulatorio/ hospitalización/terapia intensiva)
2. No
- XI. ¿Ha sido diagnosticado con alguno de los siguientes?
1. Rinitis alérgica
2. Rinosinusitis crónica
3. Tumores nasales o de base de cráneo
4. Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer o enf. De Parkinson)