



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. "GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"**

**"ASOCIACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE
ALTERACIONES DEL GUSTO U OLFATO Y LA
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DE MÁS
DE 65 AÑOS".**

TESIS
PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
GERIATRÍA

PRESENTA:
SERGIO ANTONIO MOTA FLORES

ASESOR DE TESIS
DR. JORGE OROZCO GAYTÁN

NÚMERO DE REGISTRO:
R-2021-3502-134



CDMX.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”.

“Asociación entre la prevalencia de alteraciones del gusto u olfato y la mortalidad en pacientes con Covid-19 de más de 65 años”.

Presenta:

Dr. Jorge Orozco Gaytán.

Asesor de tesis. Médico No Familiar (Médico internista/geriatra) del servicio de Medicina Interna del Hospital General del CMN La Raza del IMSS.

Matricula: 99366317

Domicilio: Calzada Vallejo y Av. Paseo de la Jacarandas S/N, Col. La Raza, CP. 02990, Ciudad de México.

Teléfono: 5522152925

Email: joog82@gmail.com

Dr. Sergio Antonio Mota Flores.

Médico residente de cuarto año de la especialidad en Geriátría del servicio de Medicina Interna del Hospital General del CMN La Raza del IMSS.

Matricula: 97362965

Domicilio: Calzada Vallejo y Av. Paseo de la Jacarandas S/N, Col. La Raza, CP. 02990, Ciudad de México.

Teléfono: 6181266008

Email: sergiomotaflores@gmail.com; sergemota@outlook.com.

Nombre del departamento y/o unidades donde se desarrolló el proyecto: área de hospitalización del Hospital General de “La Raza”.

Calzada Vallejo y Av. Paseo de la Jacarandas S/N, Col. La Raza, CP. 02990, Ciudad de México.

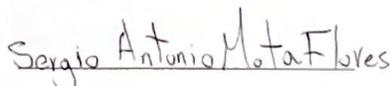
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS




DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES.
Directora de educación e investigación en salud.
UMAE Hospital General CMN La Raza.



DR. JORGE OROZO GAYTÁN.
Profesor titular del curso de Geriatría y asesor de tesis.
UMAE Hospital General CMN La Raza.



DR. SERGIO ANTONIO MOTA FLORES.
Alumno.
Curso de especialidad Geriatría.
UMAE Hospital General CMN La Raza.

Número de registro: R-2021-3502-134



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 14 de diciembre de 2021

Dr. Jorge Orozco Gaytan

PRESENTE

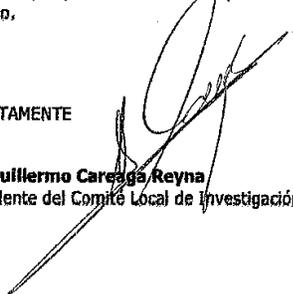
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"ASOCIACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE ALTERACIONES DEL GUSTO U OLFATO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DE MÁS DE 65 AÑOS"**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-134

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

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro 18 CI 00 002 001 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Jueves, 03 de marzo de 2022.

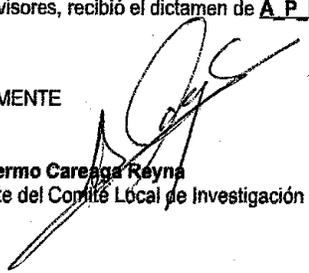
Dr. Jorge Orozco Gaytan
PRESENTE

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

"ASOCIACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE ALTERACIONES DEL GUSTO U OLFATO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DE MÁS DE 65 AÑOS".

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN.	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
HIPÓTESIS GENERAL	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
DISEÑO DEL ESTUDIO	22
GRUPO DE ESTUDIO.....	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	23
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DEL ESTUDIO.	26
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.	34
LIMITACIONES.	36
CONCLUSIÓN.....	37
REFERENCIAS.....	38
ANEXOS.....	43

RESUMEN

OBJETIVO.

Determinar la asociación entre la prevalencia de alteraciones del gusto u olfato y la mortalidad en pacientes con COVID-19 de más de 65 años.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio trasversal, retrospectivo, en pacientes mayores de 65 años con COVID-19 ingresados a esta unidad de atención de tercer nivel. Se realizó prueba no paramétrica de Chi cuadrada para variables categóricas y se tomó valor $P < 0.05$ como significancia estadística.

RESULTADOS.

De acuerdo con lo anterior se obtuvo un OR de 0.11 (IC95% 0.044-0.289) para los pacientes con ageusia y 0.153 (IC95% 0.067-0.349) para los pacientes con anosmia, respecto a la mortalidad. Se encontró que los pacientes con dependencia funcional severa presentan mayor tasa de mortalidad con un OR de 13.023 (IC95% 5.334-31.792), respecto a los otros grupos de pacientes. En los ajustes por sexo se encontró que los hombres presentan un OR de 1.81 de incremento en la mortalidad (IC95% 1.060-3.124) con valor $P = 0.30$.

CONCLUSIONES.

En pacientes mayores de 65 años que infección por SARS-CoV2, la presencia de anosmia y ageusia se asociaron a una menor proporción de mortalidad

PALABRAS CLAVE. Anosmia, ageusia, adulto mayor, mortalidad, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, China, informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia a la fecha se han alcanzado los diez millones de casos notificados en todo el mundo, más de 500.000 mil muertes y más de 226.000 casos en México. Todo esto ha requerido de una acción inmediata en el desarrollo de nuevas estrategias de salud pública para enfermedades emergentes virales, sobre todo respiratorias, y de la implementación de un plan de atención médica en los diferentes niveles del Sistema Nacional de Salud.

La información disponible que describe la presentación clínica y estrategias de tratamiento sufre actualizaciones día a día. Debido a la variedad de síntomas respiratorios en las infecciones del tracto respiratorio, así como al alto porcentaje de pacientes graves con diagnóstico de COVID-19 que presentan fiebre (83-98%), el diagnóstico operacional clínico de gravedad requiere documentar esta, en conjunto con otros criterios como tos y cefalea, acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgia, mialgia, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis y dolor torácico.

Los estudios iniciales sugerían que los adultos mayores de 65 años y otros grupos con padecimientos crónicos, tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares, suelen verse mayormente afectados. Además, el advenimiento de esta pandemia ha suscitado un debate sobre si las alteraciones en el olfato y gusto deberían considerarse un síntoma de infección y si la presencia de estas características se relaciona con un fenotipo de la enfermedad en específico, ya sea de una forma leve o grave de la patología. Además de la interrogante de si estas complicaciones se mantendrán de forma permanente o repercutirán en la calidad de vida de los pacientes. Si bien la información actual aún es insuficiente, se ha visto un aumento cada vez más evidente en la identificación de alteraciones del gusto y olfato en pacientes con covid-19, es necesario más información al respecto, así como el seguimiento de los pacientes a largo plazo para establecer la gravedad y temporalidad de esta complicación.

MARCO TEÓRICO

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo con su estructura genética. Los *alfacoronavirus* y *betacoronavirus* infectan solo a mamíferos y son responsables de infecciones respiratorias en humanos. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos que son responsables de un número importante de infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal. El SARS-CoV y MERS-CoV (síndrome respiratorio de Medio Oriente provocado por un coronavirus), ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. ¹

A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, ciudad en la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, dando como resultado una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). El virus que causa COVID-19 se denominó coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) anteriormente denominado 2019-nCoV. El coronavirus SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos. ²

Los coronavirus son esféricos, de 100-160 nm de diámetro, contienen ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: las proteínas S, E, M y la proteína N. La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la célula y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.³ Se desconoce

cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia. Los murciélagos albergan gran diversidad de coronavirus. Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen del SARS-CoV-2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar a través de hospedadores intermediarios. El hallazgo de coronavirus muy relacionado en pangolines de las provincias chinas de Guangxi y Guangdong ha llevado a sugerir que estos animales pudiesen ser dicho huésped intermediario, aunque la posición filogenética de la secuencia de estos virus no es del todo compatible con esta hipótesis. ⁴

Las infecciones víricas del tracto respiratorio superior suponen entre el 17% y el 36% de las alteraciones olfatorias estudiadas en consultas especializadas. En estas infecciones existe un componente de rinosinusitis que ocasiona tumefacción de la mucosa nasal y aumento de la secreción de moco, que se manifiesta con obstrucción nasal, rinorrea e hiposmia o anosmia de conducción, que remite una vez resuelta la infección. ⁵

Respecto a la alteración del olfato como síntoma aislado, o como pródromo de una infección de vías altas, no existe literatura al respecto. En algunos casos el propio agente infeccioso genera un daño directo del neuroepitelio y produce una hiposmia o disosmia neurosensorial, que persiste tiempo después de la resolución del cuadro infeccioso. La intensidad y duración de estas alteraciones, se denominan disfunción olfatoria postviral (DOPV), son altamente variables en función de la capacidad y del ritmo de regeneración del neuroepitelio. La DOPV es más frecuente en mujeres y en mayores de 50 años. La duración varía desde semanas hasta uno o 2 años. Un tercio de los pacientes suele mejorar completamente a los 13 meses, aunque notan síntomas de recuperación a partir de los pocos meses. Además de la afectación del primer par craneal, se ha demostrado también una alteración en la quimiosensibilidad de la rama nasal del trigémino. Los datos disponibles sobre la incidencia real de estas alteraciones y su evolución temporal son muy escasos. Se ha demostrado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) la presencia de varios virus causantes de DOPV, como el rinovirus, el virus parainfluenza, el virus de Epstein Barr y el coronavirus, encontrando este último en el 15% de los afectados. Tian et al. demostraron que la infección por virus Sendai en el modelo murino alteraba la función olfatoria, reduciendo la capacidad regenerativa e impidiendo la

función fisiológica del neuroepitelio olfatorio. Demostraron además la persistencia de material genético del virus en las células del epitelio y del bulbo olfatorio al menos 60 días después de la infección. ^{6, 7}.

Fisiológicamente la percepción del olfato cambia con la edad. Aunque la detección de olores aumenta y alcanza su punto máximo hacia la cuarta década de la vida, el reconocimiento e identificación de olores disminuye significativamente después de la sexta década ⁴. Además, se debe tener en cuenta lo reportado por Ottaviano y col. los cuales encontraron que la cantidad de medicamentos tomados se correlacionó significativamente con una mayor pérdida olfativa en pacientes de edad avanzada ⁵. La disfunción olfatoria desempeña un papel importante en la vida diaria: influye en la selección de alimentos e ingesta de nutrientes, disfrute de los alimentos, socialización, calidad de vida en general, así como detección de riesgos para la seguridad por intoxicación alimentaria y agentes tóxicos ⁶. Varios estudios han demostrado que el deterioro del olfato puede afectar la calidad de vida ⁷. En la Universidad de Virginia se efectuó un estudio sobre el impacto de los trastornos olfatorios en la salud pública; y se hizo el seguimiento durante 18 años en 767 pacientes con dichos padecimientos. En él se encontró que una defectuosa función olfatoria los expone a una mayor cantidad de accidentes en 47%, ingestión de alimentos en mal estado y tóxicos (25%), falta de detección de escapes de gas (23%) o de fuego (7%) ⁸.

Los individuos con problemas olfativos manifiestan aislamiento social, no sólo por la alteración propia del olfato sino porque este sentido va muy ligado al del gusto, el cual se pierde casi al mismo tiempo; esto da como consecuencia trastornos de la nutrición en sus diferentes grados, por pérdida del apetito, y puede provocar malestares por déficit nutricional severo, así como depresivos, en especial en los adultos mayores. La anosmia puede causar grandes efectos psicológicos y vulnerabilidad física y social. Lo que produce un mayor impacto en estos pacientes, por el mal pronóstico y pobre tratamiento de esta patología ⁹.

EPIDEMIOLOGÍA.

A nivel mundial, se han informado más de 10 millones de casos confirmados de COVID-19 con más de 500.000 mil muertes, con una tasa de mortalidad global de 7%. Desde los primeros informes de casos de Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei, a finales de 2019, se han reportado casos en todos los continentes, excepto en la Antártida. Según información de la OMS en China, la mediana de edad fue de 51 años (rango 2 días a 100 años) con una mayoría de casos (77,8%) entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones. En España al 14/05/2020 se notificaron 239.095 casos, 19.155 fallecidos con una letalidad observada del 8%, y 2.350.198 casos estimados con una letalidad del 0.8%; dentro del grupo etario de los mayores de 70 años se notificaron 88.094 casos, 16.559 defunciones con una letalidad observada del 19%; se estimaron 403.548 casos con una letalidad estimada de 4.1% ¹⁰.

La Organización Panamericana de la Salud en su sistema de información para la región de las Américas al 16 de julio del 2020 reporta en 54 países y territorios 7.017.269 de casos acumulados y 294.305 muertes. EUA encabeza la lista con 3.405.494 casos acumulados y 1.305.807 defunciones, con una tasa de 1.028.8 casos por cada 100.000 mil habitantes. ¹¹

México se encuentra en el quinto lugar con 311.486 casos acumulados y ocupa el tercer lugar en cuanto a muertes con 36.327, con una tasa de 241.6 por cada 100.000 mil habitantes. Y alcanzó el primer lugar de letalidad en la región, con 11.7%, seguido por Canadá 8.1% y Ecuador con 7.3%. Suárez y colaboradores analizaron el periodo del 27 de febrero al 30 de abril de 2020, los casos se confirmaron mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y analizaron datos epidemiológicos, demográficos y clínicos. Hasta el 30 de abril se realizaron 87.372 pruebas diagnósticas en todo el país. De estas, 19.224 resultaron positivas y se estaban analizando otras 15.520 pruebas diagnósticas de casos sospechosos. La mayoría de los casos se ubicaron en la Ciudad de México. La edad promedio fue de 46 años con un rango de 0 a 104 años. ¹²

El mayor número ocurrió en el rango de entre 30 y 59 años (65,85%), disminuyendo en el rango entre 60 y 104 años, con 3.958 casos (20,58%) y hubo una mayor incidencia en hombres (58,18%) que en mujeres (41,82%). El número total de defunciones en el período de estudio fue de 1.859. El 68,85% eran hombres y el 31,15% mujeres. Del género masculino, el mayor porcentaje de mortalidad se presentó en el rango entre 65 y 69 y entre 50 y 54 años,

con el 9,03% del total de muertes, seguido por el rango entre 55 y 59 años y entre 45 y 49 años con 8,76% y 8,55%, respectivamente. El género femenino tuvo un porcentaje de 4,67% para el rango entre 65 y 69 años, seguido por el rango entre 55 y 59 años con 4,24%, siendo estos rangos de edad los que presentaron mayor mortandad. En el sexo femenino se presentaron 579 casos; con esto hay un menor porcentaje de letalidad en las mujeres hasta el día la publicación, con una tasa de letalidad de 9,67% en México, que es más alta que la tasa mundial de 7%. Los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades: 43,53% de los fallecidos sufría hipertensión; 39,39% tenía diabetes; 30,4% obesidad; 9,56% tabaquismo; 7,27% EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); 6,82% insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular; 4,59% inmunosupresión; 3,06% asma y 0,64% VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). La comparación de las características de la epidemia en los primeros 64 días tras el diagnóstico del caso índice entre México y China, mostraron que el número de diagnósticos confirmados en México fue un 76% menor que en China, que contaba con 80.304 casos, y el número de defunciones representó un 37% menor del reportado por China. Sin embargo, la tasa de letalidad en México fue de 9,67% y la de China 3,66% ¹².

FACTORES DE RIESGO.

Las comorbilidades asociadas a la enfermedad hay que ubicarlas en relación con la prevalencia de dichas patologías en cada población. Los factores de riesgo más observados en la población mexicana asociados a una forma grave de la enfermedad y defunciones han sido la hipertensión arterial sistémica (42%), diabetes (36%), obesidad 25%, tabaquismo (8%), enfermedad renal crónica (6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5%), enfermedad cardiovascular (4%). ¹²

FISIOPATOLOGÍA.

El virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, una exopeptidasa de membrana presente en riñón, pulmones y corazón. La función de esta es la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Efectos que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la angiotensina II. La ACE2 (enzima convertidora de

angiotensina 2) se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda severa) y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo. ¹²

Por el contrario, la enzima convertidora de la angiotensina favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados; además de que el nivel de esta se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus. ^{13,14}

La infección activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva relacionada con mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en los adultos mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Se ha descrito el circuito de activación de esta vía inmunitaria partir de la activación de linfocitos T (Th) CD4+ y CD8+. En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI comparados con los no ingresados en UCI, y con controles sanos, observaron correlación con una mayor proporción células T CD4+ productoras de IL-6 (interleucina 6) y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos) con la gravedad. Se ha observado también la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes graves. Esta hiperactivación resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas, que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. Esta liberación de citocinas se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos y liberan citoquinas proinflamatorias. ¹⁵

Se ha demostrado también la expresión de genes involucrados en el ingreso de CoV-2 al cuerpo humano como son ACE2 y TMPRSS2 (proteasa transmembrana serina 2) en la mucosa olfatoria que pudieran estar involucrados en la aparición de anosmia y posterior disgeusia. Se sabe además que, a mayor edad, mayor es la expresión de estos genes en la mucosa olfatoria, por lo tanto, los adultos mayores son más susceptibles a estas complicaciones. La pérdida del olfato y el gusto están relacionadas con muchos factores, y alrededor del 40% de los casos son atribuidos a infecciones virales. En un modelo de ratones, el SARS-CoV ha demostrado una penetración transneuronal a través del bulbo olfativo. La ACE2, utilizada por el SARS-CoV-2 para unirse y penetrar en la célula, es ampliamente expresada en las células epiteliales de la mucosa nasal, oral y faríngea. Pacientes con hiposmia o anosmia generalmente se quejan de la pérdida de sabor. Esto debido a la contribución del olfato para la percepción de sabor. Se podría argumentar que la disgeusia en COVID-19 es debido a hiposmia o anosmia en lugar de una verdadera patología. ^{16, 17.}

La fisiopatología exacta de la pérdida del olfato en la infección por coronavirus aún no se comprende por completo. Sin embargo, los tres mecanismos principales por los cuales los virus se ha sugerido provoquen anosmia son: primero, la infección podría desencadenar inflamación de la mucosa nasal incluida la mucosa olfatoria, por lo tanto, creando una barrera obstructiva entre los olores y los receptores olfativos. Segundo, el daño directo a los receptores olfativos podría impedir la transmisión de las señales. Y tercero, el virus, con características neurotrópicas, podría penetrar a través de la placa cribiforme para llegar hasta el bulbo olfativo y seguir el nervio hasta la región del cerebro responsable del olfato. La pérdida del olfato en realidad puede ser una secuela del edema cerebral y la degeneración neuronal parcial visto en la autopsia en pacientes fallecidos con COVID-19. Cualquiera o todos estos mecanismos pueden hacer posible la pérdida de olfato y, por consiguiente, la disgeusia. Informes preliminares han demostrado que la pérdida de olfato y gusto puede ser sintomatología temprana en casos leves a moderados de COVID-19. Giacomelli et al. en un estudio transversal informó que el 20.3% de los casos de COVID-19 en Italia tuvieron anosmia y ageusia previo a su hospitalización y esta cifra aumentó a 33.9% durante la estancia hospitalaria. ¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En el informe de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes en 55.924 casos confirmados, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%). También se han descrito otros síntomas relacionados a los diversos sistemas, como el otorrinolaringológico donde se observa dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto. La frecuencia con la que presentan la hiposmia, anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según algunas series, siendo en muchos casos el primer síntoma. La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizaron una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y EUA. En algunos estudios, los trastornos del olfato y el gusto se han informado con mayor frecuencia. En las cohortes de pacientes con COVID-19 principalmente leve a moderado en Europa, las tasas de anomalías de olor o sabor autoinformadas han oscilado entre 34 y 87%. En una encuesta de 202 pacientes ambulatorios con COVID-19 leve en Italia, el 64% informó alteraciones en el olfato o el gusto, y el 24% informó alteraciones muy graves; se informaron cambios en el olfato o el gusto como el único síntoma en un 3% en general y síntomas anteriores en 12%.¹⁹

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de covid-19 se realiza mediante una prueba de PCR para SARS-CoV-2 virus causante de dicha enfermedad, muestra tomada de la nasofaringe de un paciente sospechoso el cual debe cumplir con la presencia en los últimos 10 días de al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea y al menos uno de los signos y síntomas menores: artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico, anosmia, disgeusia y escalofríos.²⁰ Sin embargo, se debe tomar en cuenta la especificidad que es buena, cercana al 100%, pero la sensibilidad varía dependiendo de diferentes factores como el momento del proceso infeccioso, carga viral, lugar de la toma de la muestra, la técnica, etc.; de acuerdo con el tipo de muestra entre el día cero y el séptimo día del inicio de los síntomas la sensibilidad varía: esputo 89%, nasal 73%, orofaríngea 60%.

TRATAMIENTO.

El tratamiento en la mayoría de los pacientes va a ser sintomático y en domicilio; sin embargo en pacientes con factores de riesgo y comorbilidades sobre todo mal controladas la evolución clínica podría ser severa, por lo que se deben identificar los signos y síntomas mayores y menores así como los datos de alarma (disnea, taquipnea, exacerbación de síntomas cardiovasculares o respiratorios crónicos, oximetría de pulso $<90\%$ al aire ambiente, abundantes secreciones, trastorno del estado de conciencia, vómito o diarrea persistente, hipotensión arterial con media <60 , descontrol glucémico, síndrome pleuropulmonar). Si presenta alguno de ellos se deben realizar exámenes de rutina que incluyan urea y creatinina para aplicar escala CURB65; en caso de ser >2 puntos se deberán complementar estudios de laboratorio y gabinete y continuar tratamiento evaluando los resultados. El tratamiento para pacientes en domicilio será sintomático con el uso de paracetamol; en cuanto a pacientes hospitalizados con datos de dificultad respiratoria el uso de oxígeno complementario es la piedra angular. La dexametasona a dosis de 6 mg cada 24 horas demostró disminuir la mortalidad en pacientes que requirieron uso de oxígeno. ²²

La enfermedad por COVID-19 ha presentado un reto a nivel global por la forma de presentación de la enfermedad y la afectación a distintos niveles del organismo que ha ameritado la investigación conjunta de múltiples disciplinas en un tiempo récord. Si bien se han reportado múltiples revisiones alrededor del mundo acerca de las alteraciones del olfato y gusto en covid-19, así como su asociación con la mortalidad, algunas en las que se reporta que los pacientes hospitalizados tenían una tasa de mortalidad ajustada más baja y curso menos severo ⁽²³⁾. Además, se han realizado metaanálisis donde se concluye que la disfunción olfatoria se asocia con mejores resultados, menos probabilidades de hospitalización, intubación y muerte ⁽²⁴⁾; dichos estudios con datos importantes sin embargo con sus diferentes limitaciones. Por lo que, si bien existe mucha información al respecto a nivel global, no así en nuestro medio, con las características demográficas de nuestra población en general, más aún de la población vulnerable como lo son los adultos mayores los cuales es bien sabido la forma de presentación atípica que presentan en la mayoría de las enfermedades y el curso y pronóstico reservado secundario al estado de vulnerabilidad que presentan secundario a los cambios fisiológicos.

JUSTIFICACIÓN.

La pandemia ocasionada por la enfermedad por coronavirus-19 ha presentado un reto mundial para los diferentes sistemas de salud, esto debido que al ser un virus nuevo se disponía de poca o nula información y hasta la actualidad no se cuenta con un manejo específico e integral. Dentro de las manifestaciones clínicas observadas y poco estudiadas, se encuentran las alteraciones del olfato y gusto, que incluso se reportan en algunas series como las manifestaciones iniciales de la enfermedad, además estas se podrían considerar como complicaciones o secuelas debido a que se ha observado una recuperación lenta y muchas veces incompleta de la función.

Considero válido y justificado conocer la incidencia de las alteraciones del olfato y gusto en una población vulnerable como lo son los pacientes mayores de 65 años con covid-19, la relación que guardan como manifestación inicial y complicación, ya que nos ayudaría a comprender de una mejor manera esta nueva enfermedad, así como a identificar de forma oportuna un caso sospechoso e inicio temprano de la vigilancia médica. Por lo tanto, debido a la alta prevalencia de estas alteraciones en adultos mayores y las consecuencias que estas puedan tener como alteración en la calidad de vida, aislamiento social, depresión, es imprescindible la identificación temprana de estas alteraciones para así poder brindar un tratamiento oportuno y disminución de los efectos en la funcionalidad y calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad México experimenta una transición epidemiológica en la que cada vez resulta mayor la proporción de adultos mayores. Con ello también se ve aumentada la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y obesidad, factores de riesgo para presentar enfermedad grave por SARS CoV-2. Si bien nos enfrentamos ante un problema mundial, las características epidemiológicas de la población mexicana nos ubican en una situación particular frente a esta nueva enfermedad la cual muestra mayor tasa de complicaciones y mortalidad en las personas adultas mayores.

A escala mundial existen múltiples reportes sobre alteraciones del olfato y gusto secundarias a covid-19 y su relación con el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro país, tomando en cuenta las diferencias y características de la población mexicana respecto a otras poblaciones no se cuentan con suficientes datos acerca de la relación de estas alteraciones con el curso y pronóstico de la enfermedad. El presente estudio pretende evidenciar la prevalencia de estas alteraciones y su relación con la mortalidad en las personas adultas mayores de 65 años, tomando en cuenta las importantes diferencias de nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la prevalencia de alteraciones del gusto u olfato y la mortalidad en pacientes con COVID-19 de más de 65 años?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la prevalencia de alteraciones del gusto u olfato y la mortalidad en pacientes con COVID-19 de más de 65 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reconocer alteraciones del olfato en pacientes mayores de 65 años con covid-19 y su asociación con la mortalidad en el servicio de Medicina Interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza”.

Describir alteraciones del gusto en pacientes mayores de 65 años con covid-19 y su asociación con la mortalidad en el servicio de Medicina Interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza”.

Registrar la mortalidad en los pacientes mayores de 65 años con covid-19 hospitalizados en el servicio Medicina Interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza” durante la realización del estudio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Identificar comorbilidades en los pacientes mayores de 65 años con covid-19 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza” durante la realización del estudio.

HIPÓTESIS GENERAL

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La asociación entre la prevalencia de alteraciones de gusto u olfato en pacientes mayores de 65 años con covid-19 será mayor al 50%, además la presencia de estas alteraciones se relaciona con una menor mortalidad.

HIPÓTESIS NULA

La asociación entre la prevalencia de alteraciones del gusto u olfato en pacientes mayores de 65 años con covid-19 no será mayor al 50%, además la presencia de estas alteraciones no se relaciona con una menor mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

De acuerdo con el grado de control de la variable: observacional

De acuerdo con el objetivo que se busca: descriptivo y analítico.

De acuerdo con el momento en que se obtendrá o evaluarán los datos: retrospectivo.

De acuerdo con el número de veces que se miden las variables: transversal.

GRUPO DE ESTUDIO

A partir de la obtención de datos de la revisión de expedientes clínicos de los adultos mayores de 65 años con covid-19 a los que se les haya interrogado acerca de alteraciones del olfato y gusto de nueva aparición, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 65 años con covid-19 hospitalizados en el servicio de medicina interna área covid-19 del Hospital General del CMN “La Raza” y a los cuales se les

haya interrogado de forma directa sobre alteraciones del olfato y gusto en el período de mayo a septiembre del 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyeron pacientes con reporte de RT-PCR-SARS-CoV-2 negativo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con información incompleta en expedientes.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al tratarse de un estudio retrospectivo se ingresarán los expedientes de pacientes mayores de 65 años hospitalizados en el servicio de Medicina Interna área covid-19 a los cuales se les interrogó de forma directa sobre alteraciones del olfato y gusto en el período comprendido de mayo a septiembre del 2020.

De acuerdo con las características del estudio en cuestión, se realizó un cálculo de tamaño de muestra para una proporción infinita, con una precisión del 5%, y una seguridad estadística del 90%. Debido a que se trata del primer estudio de esta naturaleza en este hospital, se usará una proporción esperada del 50% ya que, si bien existe mucha información a nivel mundial, se ha observado que estos valores difieren en un amplio margen.

Derivado de lo anterior se realiza el siguiente cálculo de tamaño muestral, con la siguiente fórmula para población INFINITA:

$$n_0 = \frac{Z^2 * p * q}{e^2}$$

n_0 = tamaño de la muestra
 Z = nivel de confianza (90%= 1.645)
 p = proporción de la población que posee la característica (50%= 0.5)
 q = probabilidad en contra (50%)
 e = margen de error dispuesto a aceptar (5%=0.05)

$$n_0 = \frac{(1.645)^2 * 0.5 * 0.5}{0.05^2} = 270.6$$

El valor final de la fórmula establece que se requieren 270.6 pacientes.

No se realiza cálculo ajustado a pérdidas por baja probabilidad.

TIPO DE MUESTREO

Se realizó no probabilístico, donde la probabilidad de la selección de cada unidad de la población no es conocida y la cual se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Indicadores
Hiposmia.	Disminución de la capacidad para detectar olores.	Aumento del umbral de detección de los olores.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No
Anosmia.	Incapacidad para detectar olores.	Alteración sensorial en la que hay pérdida total de la capacidad de detección de olores.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No
Disosmias.	Dificultada para distinguir olores.	Alteraciones del olfato entendidas como la capacidad de identificar correctamente los olores.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No
Disgeusia.	Dificultad para distinguir sabores.	Alteración sensorial en la que existe dificultad para discriminar sabores.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No
Hipogeusia.	Disminución de la sensibilidad gustativa.	Alteración de la capacidad para apreciar correctamente los sabores.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No

Ageusia.	Pérdida total de la capacidad de apreciar sabores.	Trastorno en el que la persona pierde por completo el gusto.	Covariable. Cualitativa.	1. Si 2. No
-----------------	--	--	--------------------------	----------------

Características sociodemográficas

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Indicadores
Sexo	Características fenotípicas que determina a hombre y mujer.	Mujer: género gramatical; propio de la mujer. Hombre: género gramatical, propio del hombre.	Independiente. Cualitativo dicotómica Nominal	1. Hombre. 2. Mujer.
Edad	Tiempo de vida de un individuo.	Tiempo desde el nacimiento a la fecha de la entrevista transcurrida en años.	Independiente. Cuantitativa continua	65,66 o más años.

Comorbilidades

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Indicadores
Hipotiroidismo	Disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.	Hipofunción de la glándula tiroides evidenciado en perfil tiroideo.	Independiente. Cualitativo nominal	- Si - No
Diabetes	Conjunto de trastornos metabólicos, que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa	Alteración en los niveles de glucosa sérica >125 mg/dl	Independiente. Cualitativo nominal	- Si - No
Hipertensión	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos.	Alteración de las cifras de tensión arterial por arriba de 120/80 mmHg.	Independiente. Cualitativo nominal	- Si - No
Cardiopatía isquémica	Designación genérica para un conjunto de trastornos íntimamente relacionados, en donde hay un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y sustratos con la demanda cardíaca.	Presencia de alteraciones cardíacas evidenciadas en ECG o estudio de imagen.	Independiente. Cualitativo dicotómico nominal	- Si - No
Enfermedad renal crónica	Disminución de filtrado glomerular de menos de 60 ml minuto por más de 3 meses por 3.14 mts ² de superficie corporal	Alteración de la función renal evidenciado por estudio de imagen o niveles de azoados séricos.	Independiente. Cualitativo dicotómico nominal	- Si - No
Insuficiencia cardíaca	Incapacidad del corazón de bombear sangre en los volúmenes más adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo	Alteración estructural del corazón que cumple con criterios de Framingham y/o	Independiente. Cualitativo dicotómico nominal	- Si - No

		estudios de imagen.		
Arritmias cardiacas	Falta de regularidad o alteración de la frecuencia de los latidos del corazón.	Alteración del ritmo cardiaco observado en ECG.	Independiente. Cualitativo dicotómico nominal	- Si - No
EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)	Trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas generalmente progresiva y no reversible.	Alteración pulmonar observada en espirometría que cursa con patrón obstructivo no reversible.	Independiente. Cualitativo dicotómico nominal	- Si - No

Funcionalidad	Capacidad para realizar las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria	Paciente con afectación de alguna actividad básica de la vida diaria documentada por Índice de Barthel	Cualitativo ordinal	100: Independiente 99-91: dependencia leve 90-61 dependencia moderada 60-21 dependencia severa <20 dependencia total
---------------	--	--	---------------------	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se analizó la asociación entre variables cualitativas de tipo categóricas nominales, se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas, tales como chi cuadrada para contraste de hipótesis. Para aquellas variables cuantitativas se sometieron a prueba de normalidad, en aquellas con distribución normal se utilizó la t de student para la diferencia de medias.

El análisis estadístico descriptivo de las variables categóricas se realizó mediante frecuencias absoluta y relativa, las cuales se representan en tablas de frecuencia o gráficos de barra. La representación gráfica de los resultados se realizó utilizando el programa IBM SPSS statistics versión 26 para Windows; se consideró significativa una $p < 0.05$.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DEL ESTUDIO.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes mayores de 65 años con covid-19 que ingresaron al servicio de medicina interna área covid-19 del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” durante el período comprendido entre mayo y septiembre del 2020.

Así mismo se establecieron subgrupos de pacientes con alteraciones nuevas del gusto y/o del olfato y pacientes sin estas alteraciones. Se determinaron además las comorbilidades

presentes en cada paciente, así como funcionalidad con base en el Índice de Barthel. Por último se determinó la mortalidad en hospitalización por todas las causas.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 230 pacientes admitidos en el área COVID-19 del hospital correspondiente, se recabaron los datos clínicos mediante la hoja de recolección de datos utilizada para este protocolo. Los pacientes fueron divididos en dos cortes, aquellos que con anosmia y aquellos con ageusia, estos fueron analizados mediante estadística descriptiva con las pruebas de chi cuadrada o t de student de acuerdo a variables cualitativas o cuantitativas, respectivamente (**Tabla 1**).

Las características clínicas obtenidas de acuerdo a la distribución por sexo, el masculino fue el predominante con 143 (62.17%), el sexo femenino con 87 (37.82%). La media global de edad fue de 74.48 (\pm 7.63), la cantidad de pacientes con diabetes tipo 2 fue 102 (44.34%), hipertensión arterial sistémica 136 (59.13%), neumopatía 20 (8.69%), Los pacientes dependencia más frecuente fue la moderada según la escala de Barthel con 157 (68.26%).

Se realizaron diferentes gráficos para esquematizar la distribución de los pacientes en relación a las variables de sexo, dependencia funcional, anosmia y ageusia. (**Figuras 1, 2, 3 y 4**).

Tabla 1. Características basales de pacientes mayores de 65 años con COVID-19 y alteraciones del gusto y olfato.

Variab les	Global N= 230	Anosmia N=70	Ageusia N=60	P
Hombres. N (%)	143 (62.17)	45 (64.28)	41 (68.33)	0.29
Mujeres. N (%)	87 (37.82)	28 (40)	20 (33.33)	0.35
Edad (Media ± DE)	74.48 ± 7.63	73.04 ± 7.63	75.46 ± 7.10	0.846
Barthel. N (%)				
Leve	6 (2.60)	3 (4.28)	1 (1.66)	
Moderado	157 (68.26)	65 (92.85)	42 (70)	0.191
Severo	68 (29.56)	7 (10)	20 (33.33)	
Diabetes mellitus. N (%)	102 (44.34)	38 (54.28)	29 (48.33)	0.769
Hipertensión arterial sistémica. N (%)	136 (59.13)	47 (67.14)	37 (61.66)	0.119
Neumopatía. N (%)	20 (8.69)	7 (10)	55 (91.66)	0.03
PCR positiva. N (%)	148 (64.34)	55 (78.57)	43 (71.66)	0.08

*Las variables cualitativas están expresadas en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas están expresadas media y desviación estándar en aquellas de distribución normal. El valor de p fue calculado mediante chi cuadrada y t de student según el caso.

Los datos de la variable edad fueron sometidos a prueba de Kolmogorov, demostrando que fueron de distribución normal, por lo que se calculó su media y desviación estándar para aquellas variables cuantitativas. Se realizó una gráfica de cajas (**Figura 2**) donde se representa la dispersión de datos de la variable edad respecto a cada sexo.

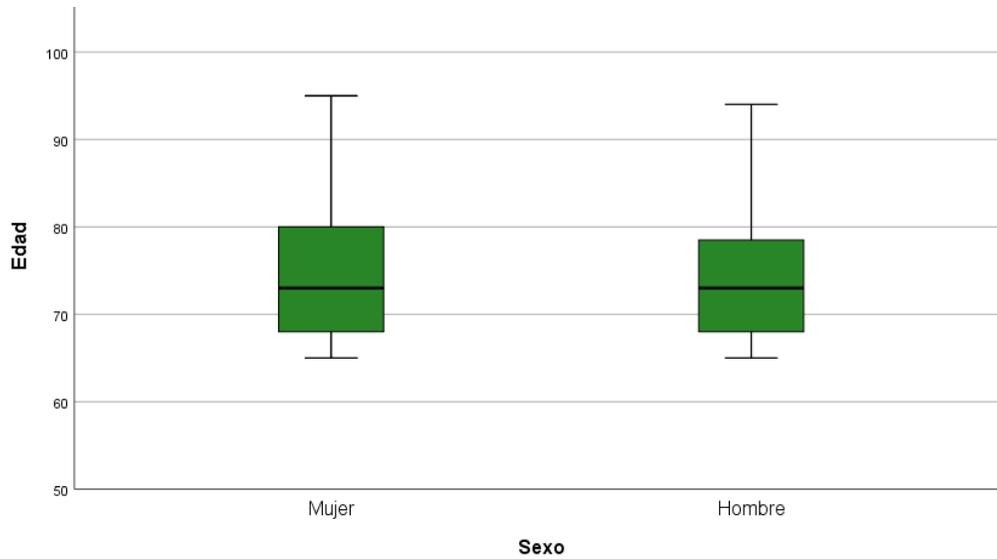


Figura 1. Distribución de edades agrupadas por sexo en los pacientes con mayores de 65 años con COVID-19, con alteraciones del gusto y del olfato.

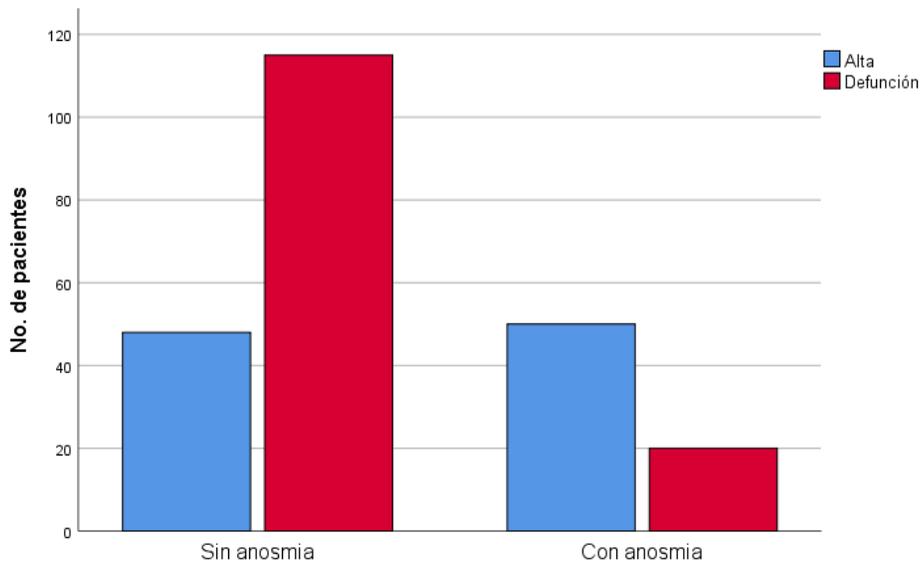


Figura 2. Distribución de pacientes mayores de 65 años con COVID-19, con y sin anosmia, que fueron dados de alta o fallecieron.

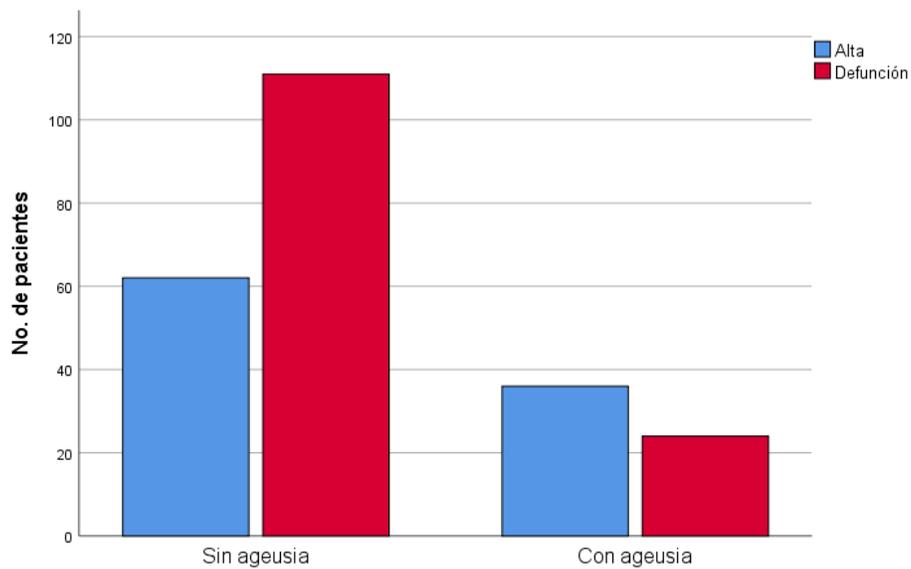


Figura 3. Distribución de pacientes mayores de 65 años con COVID-19, con y sin ageusia, que fueron dados de alta o fallecieron.

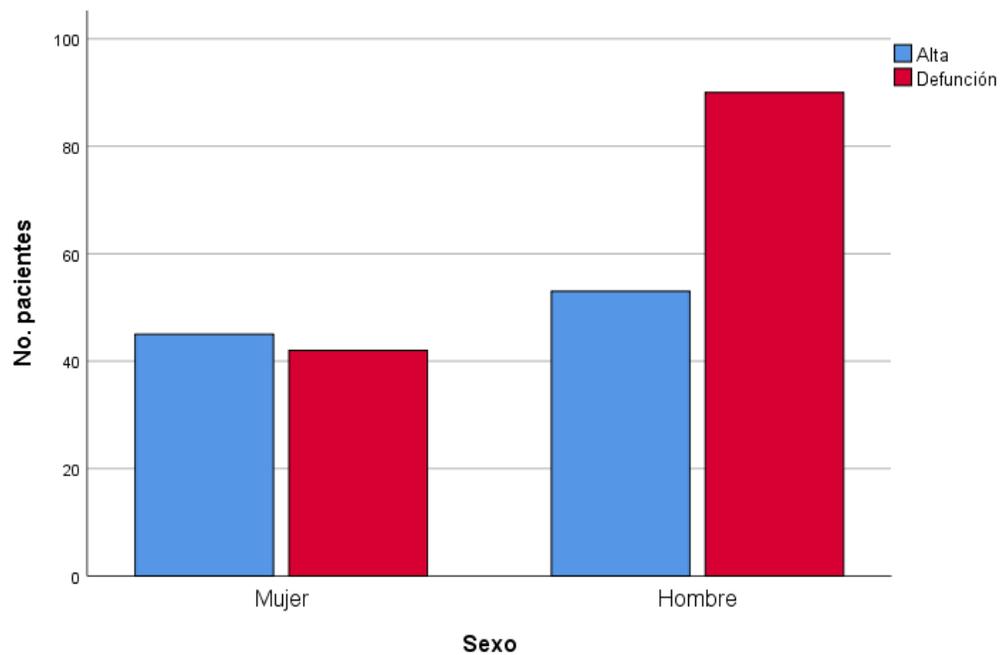


Figura 3. Distribución de pacientes mayores de 65 años con COVID-19, por sexo, que fueron dados de alta o fallecieron.

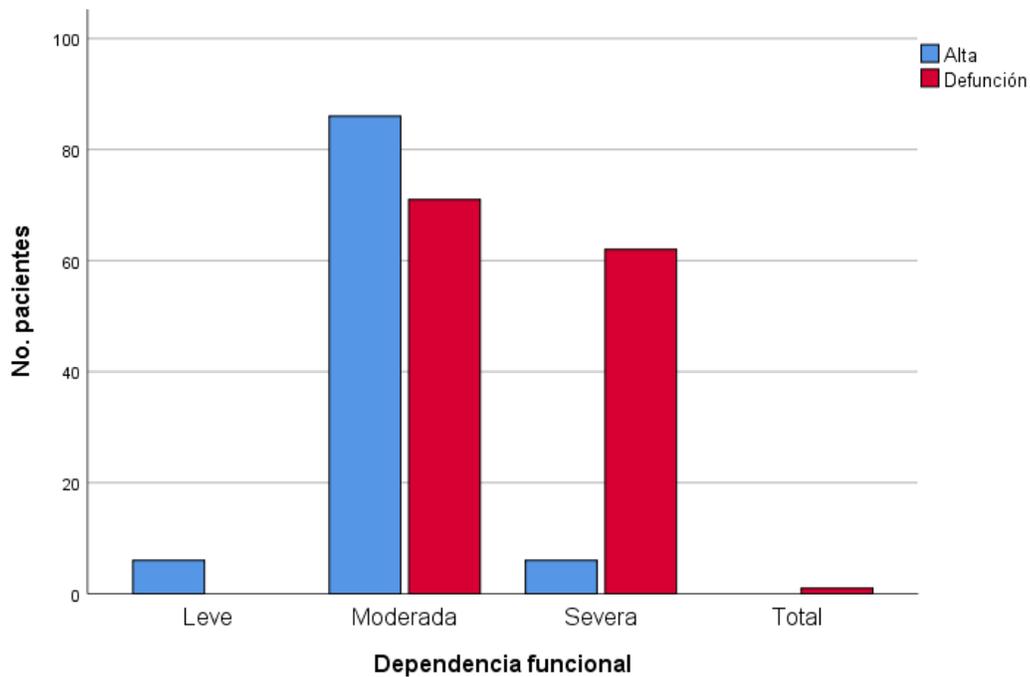


Figura 4. Distribución de pacientes mayores de 65 años con COVID-19, de acuerdo a su dependencia, que fueron dados de alta o fallecieron.

Se calculó una mortalidad global de 135 pacientes, de los cuales 20 (14.81%) presentaron anosmia, mientras que 24 (17.77%) presentó ageusia. Aquellos pacientes que tuvieron dependencia severa, fallecieron 62 pacientes (45.92%). De acuerdo a la distribución de sexo, el grupo con mayor mortalidad fue el masculino con 90 pacientes (66.66%).

La comorbilidad con mayor proporción de defunciones fue la hipertensión arterial sistémica con 73 (54.07%). Los pacientes con prueba de reacción de cadena de la polimerasa positiva para SARS CoV2, 65.92% falleció.

Tabla 2. Asociación entre ageusia, anosmia y dependencia funcional severa con lamortalidad en pacientes mayores de 65 años con COVID-19.

Variable	Mortalidad	P
	OR (IC 95%)	
Anosmia	0.153 (0.067-0.349)	0.000
Ageusia	0.113 (0.044-0.289)	0.000
Dependencia funcional severa	13.023 (5.334-31.792)	0.000

De acuerdo con lo anterior se obtuvo un OR de 0.11 (IC95% 0.044-0.289, p=0.000) para los pacientes con ageusia y 0.153 (IC95% 0.067-0.349, p=0.000) para los pacientes con anosmia, respecto la mortalidad. Es por ello que, ambas variables se asocian a un mejor pronóstico de la enfermedad.

En un análisis exploratorio, se encontró que los pacientes con dependencia funcional severa presentan mayor tasa de mortalidad con un OR de 13.023 (IC95% 5.334-31.792, p=0.000), respecto a los otros grupos de pacientes. En los ajustes por sexo se encontró que los hombres presentan un OR de 1.81 de incremento en la mortalidad (IC95% 1.060-3.124) con valor P=0.30. Por lo tanto, ambos se consideran factores de riesgo.

DISCUSIÓN.

Durante la crisis sanitaria, los servicios de salud se han visto revesados en su capacidad de atención, lo que nos llevó a sumar esfuerzos para obtener información basada en evidencia sobre los factores de riesgo asociados a desenlaces de mortalidad, lo que llevó a realizar el presente trabajo.

Nuestro estudio de pacientes mayores de 65 años con COVID-19, tuvo como objetivo analizar la relación entre las alteraciones de los sentidos del olfato y gusto en relación con la mortalidad. Se demostró una asociación estadísticamente significativa de presentar menor mortalidad en pacientes con ageusia y anosmia, en comparación de pacientes sin tales características.

El Instituto Nazionale di Statistica (ISTAT) de Italia, en su informe del 4 de mayo de 2020,²⁵ ²⁶ afirma que el impacto del COVID-19 es mayor en personas con condiciones de salud extremadamente comprometidas, provocando que la mortalidad de estas personas se produzca en un menor tiempo.

Existen muchas características clínicas, tales como las comorbilidades que predisponen a incremento en la mortalidad.^{26,27,28} De acuerdo con el metanálisis, Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis, descrito por Alves et al,²⁵ la diabetes incremento la incidencia de muerte (RR, 1,90; IC 95%, 1,53; 2,37), EPOC (RR, 2,19; IC 95%, 1,54; 3,10), enfermedad renal crónica (RR, 3,96; IC 95%, 2,65; 5,91), hipertensión (RR, 1,37; IC 95%, 1,24; 1,51), HF (RR, 3,27; IC 95%, 2,49; 4,29) y demencia (RR, 3,67; 95% IC, 2,43; 5,55).

En el estudio Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19, publicado por Talavera et al,²³ demostró que la anosmia se asoció de forma independiente con una menor mortalidad (OR: 0,180, IC 95%: 0,069-0,472) e ingreso en UCI (OR: 0,438, IC 95%: 0,229-0,838, p = 0,013).

De acuerdo con lo reportado en el estudio, Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients, por Husain et al,²⁹ en comparación con los pacientes positivos para COVID-19 sin pérdida del olfato y el gusto, hubo una tasa de mortalidad

significativamente menor en aquellos que exhibieron disfunción del olfato o el gusto (20,3% frente a 0%, $P < 0,001$). Tras el ajuste por edad, la variable que confirió mayor riesgo de desarrollar disfunción del olfato o del gusto fue el trabajador sanitario ambulatorio (OR 3,20; IC 1,80-5,47; $P < 0,001$).

En el estudio *Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts*, realizado por Paderno y cols,³⁰ se encontró que los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio, presentaron prevalencia de alteraciones del olfato y gusto del 72% (IC95% 65% a 79%) y 79% (IC95% 73% a 84%), respectivamente.

Nuestro estudio es el primero en hacer mención que existe una asociación entre las alteraciones en los sentidos del gusto y el olfato en relación a una disminución en mortalidad en los pacientes mayores de 65 años con infección por SARS CoV2. Además se encontró que, la dependencia funcional severa, se asoció a un incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes, que se asocia a lo descrito acerca del aumento de muertes por fragilidad.²⁷

Acorde a los resultados, se podría especular que las personas mayores con dependencia funcional tienen inmunosenescencia preexistente, de modo que no pueden generar respuestas inmunológicas excesivas y pueden morir por los efectos directos de la infección viral.^{26, 28}

Si bien, la COVID-19 claramente confiere una mortalidad sustancial en las personas mayores,²⁸ mostramos que este riesgo puede surgir por diferentes razones según la dependencia funcional premórbida.^{30, 31} Esto deja la necesidad de realizar una cohorte prospectiva a futuro que debería considerar otros resultados después de COVID-19, particularmente la función cognitiva y física.

LIMITACIONES.

Al ser un estudio trasversal no se pueden realizar inferencias de causalidad, fundamentalmente por la ambigüedad temporal que surge al medir simultáneamente la exposición y la enfermedad. Además que existe la posibilidad de sesgo de selección.

CONCLUSIÓN.

En pacientes mayores de 65 años con infección por SARS-CoV2 con ageusia y/o anosmia, presentaron una menor mortalidad en relación a los pacientes sin tales características, por lo tanto, se consideran factores de buen pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS.

1. Gob.es. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es>
2. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2020;31(2):125–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>
3. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2021;39(9):3409–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
4. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. 2020;3(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
5. Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González g C, Resu M. Anosmia and coronavirus disease 2019 (CoVid-19): ¿What should we know? [Internet]. Conicyt.cl. [citado el 9 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v80n2/0718-4816-orl-80-02-0247.pdf>
6. 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 Otorrinolaringol (Engl Ed)* [Internet]. 2020;71(6):379–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2020.04.003>
7. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, 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* [Internet]. 2012;2(6):e001256. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>
8. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(6):478–88. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)

9. T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* [Internet]. 2016;56(1):1–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin16.248>
10. M, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. Depression, olfaction, and quality of life: A mutual relationship. *Brain Sci* [Internet]. 2018;8(5):80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci8050080>
11. Medigraphic.com. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2005/nnp053d.pdf>
12. España SEN. Actualización no 10. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 14.05.2020 datos consolidados a las 21:00 horas del 13.05.2020 [Internet]. Gob.es. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_105_COVID-19.pdf
13. Geo-hub COVID-19 - information system for the region of the Americas [Internet]. Arcgis.com. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
14. 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 Clin Esp (Barc)* [Internet]. 2020;220(8):463–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
15. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020;12(1):8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
16. Wu C, Zheng S, Chen Y, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue [Internet]. bioRxiv. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.11.20022228>

17. RYan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 2020;367(6485):1444–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2762>
18. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(9):403–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.006>
19. Gob.es. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
20. Gob.mx. Disponible en: <http://educacionensalud.imss.gob.mx>
21. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>
22. Medigraphic.com. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95234>
23. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;419(117163):117163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>
24. Goshtasbi K, Pang J, Lehrich BM, Vasudev M, Birkenbeuel JL, Abiri A, et al. Association between olfactory dysfunction and critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2021;1945998211017442. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/01945998211017442>

25. Alves VP, Casemiro FG, Araujo BG, Lima MAS, Oliveira RS, Fernandes FTS, Gomes AVC, Gregori D. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 29;18(15):8008. doi: 10.3390/ijerph18158008. PMID: 34360301; PMCID: PMC8345726.
26. Knopp P, Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Raja N, Wan B, Davis D. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med*. 2020 Dec;11(6):1089-1094. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734464; PMCID: PMC7391232.
27. Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Rather A, Knopp P, Davis D. Outcomes from COVID-19 across the range of frailty: excess mortality in fitter older people. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct;11(5):851-855. doi: 10.1007/s41999-020-00354-7. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32683576; PMCID: PMC7368630.
28. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):e14-e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32171866; PMCID: PMC7102640.
29. Husain Q, Kokinakos K, Kuo YH, Zaidi F, Houston S, Shargorodsky J. Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients. *Am J Otolaryngol*. 2021 Nov-Dec;42(6):103068. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103068. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33940252; PMCID: PMC8053598.
30. Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, Taboni S, Zorzi S, Lombardi D, Deganello A, Redaelli De Zinis LO, Maroldi R, Mattavelli D. Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Aug;10(8):955-962. doi: 10.1002/alr.22610. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32410386; PMCID: PMC7272886.

31. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamschiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalessi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Jun 15;34:62. doi: 10.34171/mjiri.34.62. PMID: 32974228; PMCID: PMC7500422.

ANEXOS.

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Iniciales: _____

Edad: _____ Género: _____ Fecha: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Antecedentes personales patológicos:

- a) Hipotiroidismo. Controlado ___ No controlado ___
- b) DM2. Controlada ___ No controlada ___
- c) HAS. Controlada ___ No controlada ___
- d) Cardiopatía isquémica Controlada ___ No controlada ___
- e) ERC Controlada ___ No controlada ___
- e) Insuficiencia cardíaca Controlada ___ No controlada ___
- f) Arritmias Controlada ___ No controlada ___
- g) EPOC Controlada ___ No controlada ___

Presenta alteraciones del olfato o gusto de nueva aparición:

- a) Ageusia. b) Disgeusia. c) Anosmia. d) Hiposmia. e) No las presenta. f) Disosmias.
g) Hipogeusia.

Funcionalidad.

Barthel:

Al egreso:

- a) Por mejoría. b) Por defunción.

ANEXO 2. Índice de Barthel.

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10

	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0