



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

EVALUACIÓN DEL VALOR PREDICTIVO DE LA ALTERACIÓN DEL
GUSTO COMO MÉTODO DE CRIBADO DE COVID-19

TESIS

QUE PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

DRA. MAYRA ALEJANDRA LÓPEZ MORENO

TUTOR PRINCIPAL:

DR. SALOMÓN WAIZEL HAIAT

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

CO-TUTOR:

DR. CARLOS ALFONSO ROMERO GAMEROS

Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.

Dra. Victoria Méndez Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

Profesor titular:

Dr. Salomón Waizel Haiat
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Profesor titular de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

Tutores:

Dr. Salomón Waizel Haiat
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Profesor titular de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

Dr. Carlos Alfonso Romero Gameros
Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Reaprobación"

DIVISION DE EDUCACION MEDICA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Comité de Ética en Investigación **36018**

Jueves, 28 de abril de 2022

CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

M.C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

PRESENTE

En atención a su solicitud de evaluación de documentos del protocolo de investigación con título: ALTERACIONES OLFATIVAS Y GUSTATIVAS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS CONTACTOS DE PACIENTES COVID POSITIVOS, y número de registro institucional **R-2020-3601-124**; me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación revisó y aprobó la solicitud de reaprobación del **28 de Abril de 2022** al **28 de Abril de 2023**

ATENTAMENTE

DR. MARTHA LETICIA GÓNZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS

SEC. DE SALUD SEEF/SAR/DAI/S/CEI

ÍNDICE

Marco teórico.....	9
Planteamiento del problema	15
Justificación.....	15
Pregunta de investigación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16
Material y métodos.....	17
Criterios de selección	17
Tamaño de muestra	18
Diseño del estudio	18
Operacionalización de las variables.....	19
Análisis estadístico.....	21
Flujograma.....	22
Consideraciones éticas.....	22
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32

Bibliografia.....33

Anexos.....41

RESUMEN.

Título: Evaluación del valor predictivo de la alteración del gusto como método de cribado de COVID-19.

Antecedentes: A finales del año 2019, se identificó el virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19. Entre un 5.6% a 62.7% de los pacientes con COVID-19, han reportado alteración del gusto.

Objetivo: Determinar el rendimiento diagnóstico de la alteración del gusto como síntoma en COVID-19.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; en el período de tiempo comprendido del 25 de mayo al 30 de junio 2020. Se incluyeron a 139 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Las características demográficas fueron obtenidas por anamnesis. Se aplicó un cuestionario de autopercepción para la alteración del gusto. La presencia de infección por SARS-CoV-2 se realizó mediante RT-PCR de exudado nasofaríngeo.

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

Resultados: 51.7% de los pacientes fueron positivos para SARS-CoV-2, de los cuales 52.77% presentaron alteración del gusto ($P= <0.001$). Se obtuvo una sensibilidad de 52.78% y especificidad 77.61%, para el cuestionario de autopercepción de la alteración del gusto. El valor predictivo positivo fue de 71.70% y el valor predictivo negativo de 60.47%. La alteración del gusto obtuvo un OR de 3.87 (IC 95%, 1.75-8.72) para infección por SARS-CoV-2, y en combinación con hiposmia/anosmia, tos y astenia un OR de 8.55 (IC 95%, 1.87-39.01).

Conclusión: Debido a su baja sensibilidad, la alteración del gusto, no podría ser un instrumento útil para el cribado de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, debido a su alta especificidad, la presencia de alteración del gusto (en el contexto de la pandemia por COVID-19) es altamente sugestivo de infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: alteración del gusto, COVID-19, SARS-CoV2.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno:	López
Apellido materno:	Moreno
Nombre:	Mayra Alejandra
Teléfono:	56 1126 0938
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad:	Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Número de cuenta:	519214437
Correo electrónico:	malm92.22@gmail.com
2. DATOS DE LOS ASESORES	
Tutor principal	Dr. Salomón Waizel Haiat Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Médico Adscrito y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital del Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 55 3213 3988 Correo: swaizel@hotmail.com
Tutor principal	Dr. Carlos Alfonso Romero Gameros Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología Investigador asociado nivel B Hospital del Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 56276900 ext 21573 Correo: carlos.romero.gameros@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	Evaluación del valor predictivo de la alteración del gusto como método de cribado de COVID-19
Número de páginas:	46
Año:	2022
Número de registro:	R-2020-3601-124

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Un nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2, identificado por primera vez en Wuhan, China, responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés), fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud, en marzo del 2020(1).

La presentación de la infección puede variar, desde asintomáticos y síntomas leves parecidos a la gripe, hasta neumonía intersticial severa, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, falla orgánica múltiple y la muerte(2). A pesar de que la mayor parte de la atención se centra en las manifestaciones pulmonares y cardiovasculares, también se han descrito la pérdida/disminución del olfato y gusto, lo que ha llevado a algunos autores a proponerlos como probables predictores de la infección por SARS-CoV-2 (3–5).

Desde el inicio de la pandemia, se han publicado numerosos estudios sobre las alteraciones quimiosensoriales, reportándose una prevalencia que va del 3% (6) al 98.3% (7). En una revisión sistematizada realizada por *Agyeman et al.*, reportaron una prevalencia del 5.6% a 62.7%, para la alteración del gusto (prevalencia acumulada 38.2% [IC 95%, 24%-53.6%]), y de 3.2 a 98.3% para la alteración del olfato (prevalencia acumulada 41% [IC 95%, 28.5%-53.9%]), concluyendo que el escrutinio de las alteraciones quimiosensoriales podrían contribuir a la detección de casos de COVID-19, debido a la alta prevalencia de las mismas, y su fuerte asociación con la infección por SARS-CoV-2 (5).

No obstante, los estudios que se han realizado, para evaluar la exactitud diagnóstica de las alteraciones quimiosensoriales, han reportado una baja sensibilidad (22.7%-42%) y alta especificidad (93%-98.7%) (8–13).

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA GUSTATIVO

El sentido del gusto, permite discernir las características de las sustancias que se ingieren, contribuyendo de manera importante al estado general apetito, la elección correcta de alimentos, el inicio de la saciedad, participando así en el control de la ingesta de alimentos; por lo que las alteraciones gustativas podrían ocasionar pérdida de apetito, pérdida involuntaria de peso, desnutrición y reducción de la calidad de vida (14,15).

En este sentido, el sabor de los alimentos depende de 3 factores: el olfato, el gusto y la quimioestesia. El olfato está involucrado en la detección de compuestos químicos volátiles presentes en el ambiente y/o en la cavidad oral, esta última, mediada por el olfato retronasal; mientras que el gusto detecta químicamente los compuestos solubles por las papilas gustativas y por último, la quimioestasis, también conocida como "quimiosensación del trigémino", permite la detección de otra clase de sabores que producen sensaciones de picor, irritación, ardor, parestesias o frialdad, que en conjunto, forman la percepción del sabor(16).

El sistema gustativo permite cinco cualidades gustativas básicas: dulce, salado, agrio, amargo y umami (el sabor de algunos aminoácidos como el L-glutamato y 5'-ribonucleótido). Además de estos cinco, algunos autores describen que se pueden percibir la grasa, kokumi (pronunciadores de sabor) y calcio (16–18).

El mecanismo de conversión de señales gustativas de un estímulo químico a impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro requiere canales iónicos específicos y sistemas de segundos mensajeros. La detección de las moléculas dulces, amargas y umami, está mediada por receptores acoplados a proteína. Los canales epiteliales de sodio han sido propuestos para ser el receptor de sodio, mientras que el canal de protones, conocido como Otopetrina, es el receptor para el sabor agrio (19–21).

Así mismo, las papilas gustativas están inervadas por tres nervios: el nervio cuerda del tímpano del nervio facial, glossofarínge y nervio vago, que transmiten información gustativa al núcleo del tracto solitario (NTS) dentro del sistema nervioso central sistema. Desde el NTS, se transmite la información gustativa a numerosas regiones, incluido el tálamo, para retransmitir a la corteza primaria gustatoria(22).

La quimioestasis, es la sensación por la estimulación de terminaciones del nervio trigémino, ubicadas en el cavidad nasal y oral, permitiendo detectar picante, frío, parestesias o irritación que producen diferentes alimentos o bebidas. Son detectados por los receptores tipo canal de potencial transitorio, que están presentes en las neuronas sensoriales primarias, esta información se transmite al tronco encefálico a través de las neuronas sensoriales del ganglio del trigémino (23).

Es importante mencionar, que la formación de la percepción del sabor depende en gran medida del olfato retronasal, que incluye características únicas de la orofaringe humana y flujo de aire, donde las partículas volátiles de la comida y bebidas estimulan los receptores olfatorios con el aire exhalado, por lo que alguna alteración olfatoria, se traduce en disfunción gustatoria (24,25).

ALTERACIÓN DEL GUSTO

Las alteraciones gustativas se pueden clasificar en cuantitativas y cualitativas; el primer grupo incluye ageusia, hipogeusia e hipergeusia, mientras que el segundo: disgeusia y fantogeusia. Ageusia, se define como la ausencia de la percepción del sabor; hipogeusia, es disminución de la sensibilidad, mientras que la hipergeusia, se refiere a un aumento de la sensibilidad gustatoria. La disgeusia o parageusia, es la percepción desagradable de un sabor, y la fantogeusia, es la percepción de sabor en ausencia de un estímulo gustativo (26). La alteraciones del gusto, en su mayoría, se distinguen como una distorsión en la percepción del gusto, es decir, la fantoguesia (27).

Como se ha señalado previamente, el gusto y el olfato son interdependientes, y la dificultad con uno, a veces se interpreta como un problema del otro. Se ha reportado que la mayoría de las alteraciones gustativas son secundarias a una alteración olfatoria, observando que cerca de un 70% de los pacientes que refiere alteración en el gusto, también presentan alteración del olfato, y en menos del 10% se logra evidenciar pérdida cuantificable del gusto (28). Este hecho se puede demostrar fácilmente, con el ejemplo que describe el Dr. Doty, ya que tapándose la nariz y llevándose un trozo de chocolate a la boca; no se experimentará ninguna sensación de chocolate hasta que se libere la oclusión, lo que permite el movimiento activo de moléculas a través de la nasofaringe (29). Dentro de las causas mas comunes de disfunción gustatoria, secundario a disfunción olfatoria, se describen: rinitis alérgica, rinosinusitis crónica e infección de las vías respiratorias superiores(30).

Por otro lado, las distorsiones primarias de la alteración de gusto, involucran cualquier condición que resulte en compromiso de los mediadores de la quimiosensación (por ejemplo: lengua, saliva, mucosa oral, vías neurales y neurotransmisores), dividiéndose en 3 tipos de disfunción: transporte, sensoriales y neuronales. Las alteraciones en el transporte, es decir, el

estímulo no llega al receptor, comprende alteraciones en la saliva o patologías que condicionan inflamación de los receptores (ej. Síndrome de Sjorgren, infección por candidiasis, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus). Mientras que las alteraciones sensoriales, (daño a los receptores), incluyen la radioterapia/quimioterapia, medicamentos, quemaduras, trauma, como causas más comunes. En cuanto a la disfunción neuronal, implica a neoplasias, cirugías, traumatismo craneoencefálico, tumores de sistema nervioso central, etc (31,32).

Incluso, se han identificado varios genes y sus receptores asociados (ej. ENaC, T1R, T2R, TAS2R y TRPV1) que codifican sensaciones gustativas específicas, en la que cualquier alteración en su secuencia podría ocasionar alteraciones gustativas (33,34). Además, el envejecimiento también es un factor para la reducción de la sensación del gusto (35). En un estudio prospectivo de 10 años, en población japonesa donde se evaluaron a 2,278 pacientes, se obtuvo lo siguiente: el trastorno del gusto inducido por fármacos fue la causa más frecuente (n= 495; 21.7 %), seguido del trastorno del gusto idiopático (n=341; 15%), seguido de el trastorno del gusto por deficiencia de zinc (n=330; 14.5 %), trastorno del gusto psicógeno (n=243; 10.7 %), trastorno del sabor (n=171; 7.5%), trastorno del gusto por enfermedades sistémicas (n=169; 7.3 %), trastorno del gusto por enfermedad bucal (n=146; 6.4%) y trastorno del gusto y el olfato posinfluenza (n=60; 2.6%). Estos 8 tipos de trastornos del gusto representaron el 86 % de todos los casos de trastornos del gusto (31).

EVALUACIÓN DEL GUSTO

Cuando se valora a pacientes con disfunción gustativa, es necesaria una evaluación subjetiva integral de la queja principal, una evaluación objetiva de la cabeza, cuello y boca, y una revisión de los antecedentes médicos, dentales, medicación y sociales del paciente (32).

El uso de cuestionarios y "E-Surveys" clínicos, se ha vuelto cada vez más popular en medicina en los últimos años, no solo con fines de investigación, sino también como instrumentos de diagnóstico. En el campo de los trastornos del olfato y el gusto, se debe realizar una evaluación subjetiva, como evaluación de primer nivel antes de proceder con las pruebas psicofísicas, como el descrito por los autores italianos Trecca et al, en el que valoran el gusto por preguntas clasificadas en 4 grupos: asociación, aplicación, consecuencias y agravantes (36,37).

La evaluación objetiva de la sensación gustativa se puede realizar mediante electrogustometría o quimiogustometría. En la electrogustometría, se aplican corrientes eléctricas débiles a los diversos campos de papilas gustativas en la cavidad oral, de forma que una estimulación electro-anódica, con una corriente continua, provoca la hidrólisis de la saliva, estimulando los quimiorreceptores gustativos y dando un sabor agrio, a veces metálico, reconocido por el paciente, estos resultados se informan como umbrales no detectables o aumentados en el área de la lengua analizada (38).

En la quimiogustometría, se utilizan soluciones gustativas específicas para examinar la sensibilidad gustativa. Se puede aplicar en gotas en la lengua, mediante enjuague bucal o mediante nuevas tecnologías basadas en tiras de sabor que se disuelven rápidamente. Se utilizan soluciones en concentraciones crecientes, donde se suelen aplicar en la superficie de la lengua (con un gotero o una tira de sabor) los 4 sabores fundamentales: ácido cítrico (agrio), glucosa (dulce), cloruro de sodio (salado) y quinina (amargo) . En algunos casos, el glutamato monosódico (umami) también puede ser evaluado. La técnica de enjuague bucal, permite evaluar la capacidad del paciente para detectar e identificar la intensidad de diferentes concentraciones de soluciones de sabor dulce, salado, agrio y amargo. También están las pruebas espaciales, para evaluar las diferentes áreas de la mucosa oral, ya que pequeñas áreas específicas afectadas pueden pasar desapercibidas, en esta se aplica un hisopo de algodón humedecido en una solución de sabor especial en diferentes áreas de la mucosa oral, la garganta se evalúa haciendo que el paciente trague parte de cada solución de sabor y se solicita al individuo que evalúe la calidad y la intensidad del sabor (39–41).

Como se ha comentado, el sabor es una experiencia sensorial completa que surge de las moléculas estimulantes ingeridas e involucra sabor, olor, textura y temperatura. Se piensa que quizás el 75% de la sensación de sabor es producida por odorantes. Por lo tanto, los pacientes con problemas de pérdida del gusto requieren pruebas de olfato(42). Existen una serie de métodos de prueba de olfato validados, todos con principios similares. Se presentan los olores y el paciente tiene que identificar el olor percibido entre una selección de 4 posibilidades. Según el número de olores identificados correctamente, el paciente puede categorizarse como normósmico, hiposmico o anósmico. También se realizan pruebas de

umbral, con mejores resultados con respecto a la detección de disminuciones sutiles en la función olfativa (43).

ALTERACIÓN GUSTATIVA EN EL CONTEXTO DE INFECCION POR SARS-COV-2

Aunque la pandemia de COVID-19 comenzó a principios del 2020, los datos sobre anosmia y disgeusia en el contexto de la asociación, patogenia, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad son limitados (44). Se ha descrito a la alteración del gusto como uno de los primeros síntomas de COVID -19 y que muchas veces precede a la manifestación respiratoria real de la enfermedad(45,46). Por lo que llevó a organizaciones, como el Centro Europeo para la Prevención y Prevención de Enfermedades, la Academia Americana de Otorlaringología – Cirugía de Cabeza y Cuello, y la Organización Mundial de la Salud, a recomendar el uso de alteraciones del gusto como prueba de detección y, cuando la detección es positiva, aconsejar al médico que realice una prueba de COVID-19 (47).

Se han propuesto múltiples hipótesis en un intento de explicar la vía mecánica de cómo el SARS CoV-2 afecta el gusto. La causa más probable de disgeusia transitoria en COVID-19 es el neurotropismo periférico y la toxicidad directa en las papilas gustativas o el epitelio olfativo. Otros factores también pueden desempeñar un papel contribuyente en la disgeusia, como un defecto en la calidad y cantidad de la saliva, citocinas proinflamatorias, acumulación de angiotensina II, enfermedades sistémicas, hipozincemia y uso excesivo de productos químicos (45,48).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por SARS-CoV 2 continúa siendo un problema prioritario de salud; al mes de junio del 2022, a nivel mundial se registraron 543 408 000 casos en el mundo, con un total de muertes de 6 330 000; en México, la cifra alcanzó 5 960 000 casos y 326 000 muertes (49). Se ha determinado que la mayor infecto-contagiosidad se da en etapas iniciales, por lo que las intervenciones para la detección temprana de casos de COVID-19, juegan un papel importante en el control de la propagación de la enfermedad (50,51). En países en vías de desarrollo, donde el acceso universal a estudios de gabinete es limitado, ha llevado a adoptar algoritmos basados en datos clínicos para normar la toma de decisiones, cuyo rendimiento diagnóstico no es claro (52).

JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado que la discriminación de los síntomas es una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en los departamentos de urgencias para evitar la sobrecarga y mejorar la calidad de la atención (53,54). La evaluación del rendimiento diagnóstico de las alteraciones gustativas como instrumento de escrutinio para COVID-19, podrían ser un método accesible y de bajo costo que pudiera utilizarse en unidades médicas con recursos humanos y diagnósticos limitados, con el objetivo de la correcta identificación de pacientes con alta sospecha de infección por SARS-CoV-2, contribuyendo a su rápido aislamiento y reducción de la diseminación de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la presencia de alteración del gusto, detectada por medio de un cuestionario de autopercepción, como método de cribado para COVID-19?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

La alteración de gusto, detectada por medio de un cuestionario de autopercepción, tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19.

HIPÓTESIS ALTERNA

La alteración de gusto, detectada por medio de un cuestionario de autopercepción, tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de la presencia de alteración del gusto, detectada por medio de un cuestionario de autopercepción, para el diagnóstico de COVID-19.

ESPECÍFICOS:

1. Determinar la probabilidad de COVID-19, de acuerdo a la sintomatología que presentaron los pacientes durante la evaluación inicial.
2. Determinar la probabilidad de presentar alteraciones del gusto COVID-19, de acuerdo a los antecedentes médicos.
3. Evaluar la consistencia interna del cuestionario de autopercepción de trastornos del gusto.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO, POBLACIÓN Y TEMPORALIDAD

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

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyó a aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio de forma voluntaria y firmaron el consentimiento informado, mayores de 18 años, que contaron con prueba reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 y candidatos a manejo ambulatorio (enfermedad leve-moderada).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyó del estudio a aquellos pacientes mayores de 65 años, antecedente de Parkinson o Alzheimer, uso de medicamentos que podrían alterar el sentido del gusto, aquellos en los que no se recolectó muestra para prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 y pacientes que requirieron internamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes sin resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó la fórmula de cálculo del tamaño muestral para sensibilidad y especificidad: (55)

$$TP + FN = Z \frac{2}{\alpha/2} \frac{SN(1 - SN)}{W^2}$$

Tomando en cuenta los siguientes valores: sensibilidad esperada = 0.9, especificidad esperada = 0.85, prevalencia de la enfermedad: 0.3 (5), precisión (\pm esperado) = 0.10, nivel de confianza ($1 - \alpha$) = 95%, tasa de abandono esperada = 10%

Los tamaño de muestra calculado fueron los siguientes:

- Tamaño de muestra para sensibilidad= 116
- Tamaño de muestra para especificidad= 70
- Tamaño de la muestra final (mayor) n = 116
- Tamaño de muestra final (tomando en cuenta 10% de abandono)= 129

DESCRIPCIÓN METODOLOGICA DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el TRIAGE respiratorio, área adjunta al servicio de urgencias adaptado para la atención inicial de pacientes con sospecha de COVID-19. Posterior a la evaluación del médico de urgencias, los pacientes fueron valorados por un equipo de 3 residentes voluntarios del departamento de Otorrinolaringología, quienes realizaron la recolección de datos demográficos, antecedentes médicos y la aplicación de cuestionario de autopercepción de alteración del gusto (CAAG); siendo el mismo equipo durante la realización del estudio.

Características demográficas y antecedentes médicos

Las siguientes variables se obtuvieron mediante interrogatorio directo y vaciadas a un formato electrónico: edad, sexo, comorbilidades, uso de medicamentos, síntomas generales y síntomas otorrinolaringológicos. Los datos se ingresaron a una base de datos electrónica, para su posterior análisis.

Cuestionario de Autopercepción de Alteraciones del Gusto (CAAG)

Para medir la pérdida del sentido del gusto, se utilizó el cuestionario disponible en el *anexo 3*, en el cual el paciente tenía que indicar si al momento de la evaluación había experimentado pérdida del gusto (si o no), cuantificar la pérdida del gusto con la escala visual análoga (donde 0 es sin pérdida del gusto y 10 es pérdida total del gusto) y finalmente contestar cuando empezó su pérdida del gusto (1.- Es mi único síntoma, 2.- Fue mi primer síntoma, antes que aparecieran el resto de los síntomas, 3.- Apareció al mismo tiempo que los otros síntomas y 4.- Apareció después de los otros síntomas).

Diagnóstico de SARS-CoV-2

Posterior a la entrevista con el equipo de otorrinolaringología, el diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2, en muestras de exudado nasofaríngeo, las cuales se tomaron por personal de laboratorio clínico, a todos los pacientes que participaron en el estudio. Las muestras se enviaron al Laboratorio Central de Epidemiología del Centro Médico Nacional “La Raza” para su procesamiento, siguiendo las normas internacionales para el transporte de sustancias infecciosas. El procesamiento de la muestra para detección de SARS-CoV-2 se realizó de acuerdo con los lineamientos certificados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten	Sexo consignado en la hoja de registro	hombre mujer

			ciertos caracteres		
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal	Grado de instrucción académica	Grado de escolaridad	S/ESecundaria Bachiller Licenciatura. Maestría o doctorado

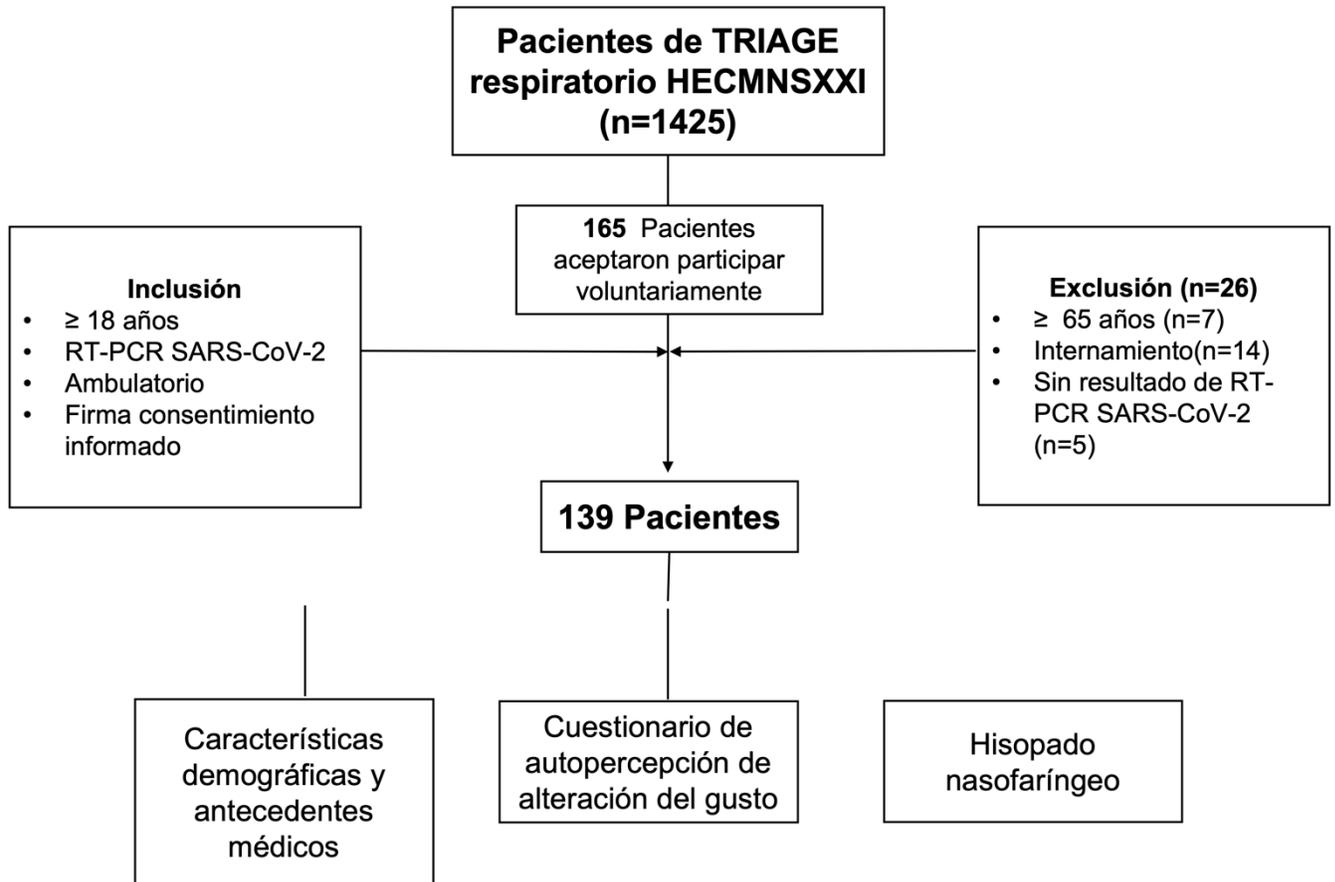
VARIABLE INDEPENDIENTE					
RT-PCR en tiempo real SARS-CoV-2	Cualitativa dicotómica	Nominal	Técnica molecular para la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)	Detección y amplificación de ácidos nucleicos, de material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

VARIABLE DEPENDIENTE					
Alteraciones subjetivas del gusto	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cuestionario de autopercepción de trastornos del gusto	Presencia o ausencia de alteración del gusto	Si No
Grado de alteración del gusto	Cuantitativa continua	Razón	Escala visual análoga	Grado de alteración del gusto de acuerdo a la escala visual análoga, donde 0 es ausencia total del gusto y 10 función gustativa normal	0 al 10

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para análisis de los datos, se utilizó estadística descriptiva e inferencial, tomando en cuenta medidas de tendencia central y dispersión. Para la comparación de frecuencias y proporciones se utilizó la prueba estadística chi cuadrada de Pearson (X^2). Para comparar las variables cuantitativas, se utilizaron las pruebas estadísticas de U de Mann - Whitney y prueba T de Student de acuerdo con la distribución de las variables. Para determinar la normalidad en la distribución de las variables, se aplicó la prueba de Shapiro - Wilk. Se realizó un análisis de regresión logística simple para evaluar la asociación de síntomas, con la probabilidad de obtener un resultado positivo para SARS-CoV-2; así como para medir la asociación de la presencia de comorbilidades con desarrollo de alteraciones del gusto. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple, ajustado por edad y género, donde se incluyeron los síntomas de manera aislada y en combinación, relacionados con la infección por SARS-CoV-2, para estimar la magnitud de la asociación. Se calcularon sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR-), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud diagnóstica y área bajo la curva (AUC) del cuestionario de autopercepción de trastornos del gusto, como instrumento diagnóstico para infección por SARS-CoV-2. Por último, se midió la consistencia interna del cuestionario de autopercepción del gusto mediante el coeficiente alfa de Cronbach. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Para el análisis, se utilizó el programa estadístico, Stata SE software versión 16 (StataCorp, TX, USA) y MedCalc Statistical Software versión 16.4.3 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

FLUJOGRAMA



ASPECTOS ÉTICOS

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio prospectivo se considera como una investigación con riesgo mínimo. El desarrollo de todos los procedimientos forman parte del tratamiento habitual para pacientes con esta patología y en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos: Médicos residentes de la especialidad en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Asesores clínicos.

Materiales: 200 hojas de maquina tamaño carta; 67 artículos científicos, equipo de cómputo, 250 horas internet. El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio .

Financieros: Proyecto parcialmente autofinanciado, población propiedad del Instituto Mexicano del Seguro social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Experiencia en el grupo: El equipo cuenta con experiencia en el área de investigación clínica. Además, el Dr. Salomón Waizel Haiat cuenta con mas de 24 años de experiencia clínica en el área especializada de olfato y gusto.

Aspectos de bioseguridad: Todos los procedimientos realizados se siguieron de acuerdo la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el manejo de desechos biológicos – infecciosos 087. Por otra parte, los expedientes clínicos han sido y serán integrados de acuerdo a la NOM 004. El personal médico que participó en el reclutamiento de pacientes, recolección de datos y aplicación del cuestionario, contó en tomo momento con Equipo de Protección Personal de acuerdo a lo establecido en el documento “Lineamiento técnico de uso y manejo del equipo de protección personal ante la pandemia por COVID-19” (56).

RESULTADOS

Características basales de la población con infección por SARS-CoV-2

Durante el periodo de estudio, se incluyó un total de 139 pacientes, de los cuales 51.79% tuvieron resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2. En este grupo, 45 pacientes (62.5%), fueron del género femenino. La comorbilidad que se observó con mayor frecuencia fue la hipertensión arterial sistémica (9.72%, $P=0.67$), seguido de rinosinusitis crónica (8.33%, $P=0.17$), rinitis alérgica (8.33%, $P=0.058$), asma (5.56%, $P=0.45$), diabetes mellitus tipo 2 (2.78%, $P=0.59$) e hipotiroidismo (2.78%, $P=0.35$). El síntoma más frecuente, fue la cefalea (58.33%, $P=0.98$), seguida de astenia (55.5%, $P=0.07$), odinofagia (54.17%, $P=0.45$), tos (52.78%, $P=0.02$), alteración del gusto (52.70%, $P<0.001$) e hisposmia/anosmia (50%, $P<0.001$). Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población.

Variable	Total de pacientes (n=139)	Pacientes SARS-CoV-2 positivos (n=72)	Pacientes SARS-CoV-2 negativos (n=67)	Valor de <i>P</i>
Edad, media \pm DE	39.02 \pm 10.45	38.88 \pm 10.64	39.16 \pm 10.32	0.94 ^a
Género femenino, n (%)	88(63.31)	45(62.5)	43(64.18)	0.83 ^b
Antecedentes médicos, n (%)				
Rinosinusitis	8 (5.76)	6(8.33)	2(2.99)	0.17 ^b
Rinitis alérgica	19(13.67)	6(8.33)	13(19.4)	0.058 ^b
Diabetes mellitus tipo 2	5(3.60)	2(2.78)	3(4.48)	0.59 ^b
Asma	6(4.32)	4(5.56)	2(2.99)	0.45 ^b
CMAFG	4(2.88)	1(1.39)	3(4.48)	0.27 ^b
Hipertensión arterial sistémica	15(10.79)	7(9.72)	8(11.94)	0.67 ^b
Trastorno depresivo	2(1.44)	1(1.39)	1(1.49)	0.95 ^b
Hipotiroidismo	6(4.32)	2(2.78)	4(5.97)	0.35 ^b
Enfermedad renal crónica	1(0.72)	0	1(1.49)	0.29 ^b
Síntomas generales, n(%)				
Cefalea	81(58.27)	42(58.33)	39(58.21)	0.98 ^b
Dolor abdominal	1(0.72)	1(1.39)	0(0)	0.33 ^b
Tos	61(43.88)	38(52.78)	23(34.33)	0.02 ^b
Astenia	67(48.20)	40(55.55)	27(40.30)	0.07 ^b
Fiebre	28(20.14)	17(23.61)	11(16.42)	0.29 ^b

Mialgias	68(48.92)	35(48.61)	33(49.25)	0.94 ^b
Artralgias	52(37.41)	31(43.06)	21(31.34)	0.15 ^b
Conjuntivitis	22(15.83)	13(18.06)	9(13.43)	0.45 ^b
Diarrea	35(25.18)	14(19.44)	21(31.34)	0.10 ^b
Síntomas otorrinolaringológicos, n(%)				
Rinorrea	42(30.22)	23(31.94)	19(28.36)	0.64 ^b
Odinofagia	71(51.08)	39(54.17)	32(47.76)	0.45 ^b
Disosmia	3(2.16)	3(4.17)	0(0)	0.09 ^b
Obstrucción nasal	5(3.6)	2(2.78)	3(4.48)	0.59 ^b
Hiposmia/anosmia	49(35.25)	36(50)	13(19.40)	<0.001 ^b
Alteración del gusto	54(38.84)	38(52.77)	16(23.88)	<0.001 ^b

Abreviaciones: DE Desviación estándar, CMAFG Consumo de medicamentos que pueden alterar la función del gusto

a Valor de P estimada con prueba de T de Student, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

b Valor de P estimado con prueba X² de Pearson, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

Regresión logística múltiple y simple de la sintomatología de pacientes SARS-CoV-2 positivos

En los análisis de regresión logística, la hiposmia/anosmia obtuvo un OR de 4.15 (IC 95%: 1.83-9.68, P<0.001), seguido de alteración del gusto, OR 3.87 (IC 95%: 1.75-8.72, P<0.001), y tos, OR 2.13 (IC 95%: 1.02-4.49, P<0.02). La combinación de alteración del gusto + hiposmia/anosmia + tos + astenia, obtuvo un OR 8.55 (IC 95%: 1.87-39.01, P<0.001), y alteración del gusto + hiposmia/anosmia + tos, un OR 5.64 (IC 95%: 1.71-23.96, P<0.001). Tabla 2.

Mediante el modelo de regresión logística múltiple, ajustado por edad y género, se obtuvo para la hiposmia/anosmia un OR de 4.23 (IC 95%: 1.96-9.10, P <0.001), alteraciones del gusto OR 4.05 (IC 95%: 1.91-8.57, P <0.001), la combinación de alteración del gusto + hiposmia/anosmia + tos + astenia, OR 8.67 (IC 95%: 1.89-39.64, P=0.005) y alteraciones del gusto + hiposmia/anosmia + tos OR 5.95% (IC 95%: 1.88-18.78, P=0.002). Tabla 2.

Tabla 2. Regresión logística simple y múltiple de la sintomatología asociada a infección por SARS-CoV-2 (n=139).

Variable	Regresión logística simple			Regresión Logística Múltiple ^b		
	OR crudo	IC 95%	P ^a	OR ajustado	IC 95%	P ^a
Tos	2.13	1.02-4.49	0.02	2.23	1.11-4.50	0.02
Astenia	1.85	0.89-3.84	0.07			
Hiposmia/Anosmia	4.15	1.83-9.68	<0.001	4.23	1.96-9.10	<0.001
Alteración del gusto	3.87	1.75-8.72	<0.001	4.05	1.91-8.57	<0.001
Cefalea	1	0.48-2.08	0.98			
Odinofagia	1.29	0.62-2.65	0.45			
Fiebre	1.57	0.62-4.06	0.29			
Mialgias	0.97	0.47-2.00	0.93			
Artralgias	1.65	0.78-3.53	0.15			
Conjuntivitis	1.41	0.51-4.06	0.45			
Diarrea	0.52	0.22-1.23	0.1			
Rinorrea	1.18	0.53-2.62	0.64			
Obstrucción nasal	0.6	0.04-5.51	0.59			
Combinación de síntomas						
Alteración del gusto + Hiposmia/anosmia + Tos + Cefalea	4.45	1.33-19.40	0.006	4.71	1.47-15.09	0.009
Alteración del gusto + Hiposmia/anosmia + Tos + Astenia	8.55	1.87-39.01	<0.001	8.67	1.89-39.64	0.005
Alteración del gusto + Hiposmia/anosmia + Tos	5.64	1.71-23.96	<0.001	5.95	1.88-18.78	0.002
Alteración del gusto + Tos + Fiebre	4.18	1.47-13.53	0.002	4.53	1.66-12.33	0.003
Alteración del gusto + Hiposmia/anosmia	4.45	2.21-14.27	<0.001	5.57	2.38-12.99	<0.001

Abreviaciones: IC Intervalo de confianza

^a Valor de P estimado con prueba X² de Pearson.

^b Regresión logística múltiple ajustada por edad y género.

En nuestra población de estudio, no se observó asociación significativa entre la presencia de comorbilidades y uso de medicamentos con la alteración del gusto. Tabla 3.

Tabla 3. Asociación entre comorbilidades y uso de medicamentos con alteración del gusto, en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

Comorbilidades	OR	IC 95%	Valor de P^a
Uso de medicamentos	0.53	0.00-6.85	0.58
Hipertensión arterial	1.09	0.29-3.69	0.87
Hipotiroidismo	1.66	0.21-12.82	0.54
Rinitis	0.38	0.08-1.31	0.09
Sinusitis	2.88	0.52-19.22	0.14

Abreviaciones: IC Intervalo de confianza

a Valor de P estimado con prueba X² de Pearson.

Resultados de cuestionario de autopercepción de alteraciones del gusto (CAAG)

Se obtuvo un coeficiente de confiabilidad alfa de Cronbach de 0.75. De la población total (n=139), un 38.84% (n=54), refirieron presentar alteración del gusto al momento de la evaluación. En el grupo SARS-CoV-2 positivos, 38 pacientes (52.77%, $P < 0.001$), presentaron alteración de gusto, con puntaje medio en la escala visual análoga de 7.1 (DE ± 2.41 , $P 0.17$). En lo que respecta al tiempo de inicio de la alteración del gusto, con relación al resto de la sintomatología, un 10.52%, de los pacientes lo refirieron como su único síntoma, 7.89% fue su primer síntoma, 34.21% al mismo tiempo que los demás síntomas y en un 47.36% apareció después de los otros síntomas. Del grupo de pacientes que lo refirieron como su primer síntoma, se obtuvo una mediana de 2 días (RIC 1-5, $P=0.37$) antes que la aparición del resto de los síntomas. Del grupo de pacientes, que refirieron que apareció después de los demás síntomas, se obtuvo una mediana de 3 días (RIC 2-5, $P=0.84$). Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Resultados del cuestionario de autopercepción de alteraciones del gusto (n=139)

Variable	Total, de pacientes (n=139)	Pacientes SARS-CoV-2 positivos (n=72)	Pacientes SARS-CoV-2 negativos (n=67)	Valor de P
<i>¿Tiene usted pérdida del sabor a la comida? n (%)</i>				
No	85(61.15)	34(47.22)	51(76.11)	<0.001 ^a
Si	54(38.84)	38(52.77)	16(23.88)	

^a Valor de P estimado con prueba X² de Pearson, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

Tabla 5. Resultados del CAAG en pacientes que presentaron alteración del gusto (n=54).

Variable	Total de pacientes (n=54)	Pacientes SARS-CoV-2 positivo (n=38)	Pacientes SARS-CoV-2 negativo (n=15)	Valor de P
Puntaje de escala visual análoga, media ± DE	6.81±2.51	7.1±2.41	6.06±2.71	0.17 ^a
Inicio de pérdida del gusto				
Único síntoma, n (%)	5(9.25)	4(10.52)	1(6.66)	0.66 ^b
Primer síntoma, n (%)	5(9.25)	3(7.89)	2(13.33)	0.54 ^b
Días antes que la aparición del resto de sintomatología, mediana (RIC)	3 (2-5)	2(1-5)	4(3-5)	0.37 ^c
Al mismo tiempo que los otros síntomas. n(%)	18(33.33)	13(34.21)	5(33.33)	0.59 ^b
Después de los otros síntomas. n(%)	26(48.14)	18(47.36)	8(53.33)	0.69 ^b

Días después de la aparición de los otros síntomas, mediana (RIC)	3(2-5)	3(2-5)	2.5(1.5-4)	0.84 ^c
---	--------	--------	------------	-------------------

Abreviaciones: DE desviación estándar, RIC Rango intercuartílico

^a Valor de P Estimado con prueba T, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

^b Valor de P estimado con prueba X² de Pearson, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

^c Valor de P estimado con prueba de U de Mann-Whitney, entre grupos SARS-CoV-2 positivos y negativos.

Valor predictivo del CAAG para la detección de pacientes con COVID-19.

Se obtuvo una sensibilidad de 52.78% (IC 95%: 40.65%-64.67%, P<0.001), especificidad 77.61% (IC 95%: 65.78%-86.89%, P<0.001), VPP de 71.70% (IC 95%: 60.66%-80.63%, P<0.001), VPN 60.47% (IC 95%: 53.72%-66.84%, P<0.001), LR+ 2.36 (IC 95%: 1.43-3.87, P<0.001), LR- 0.61 (IC 95%, 0.46-0.80, P<0.001) y AUC 0.66 ± 0.04 (IC 95%, 0.57-0.73, P<0.001). Tabla 6

Tabla 6. Valor predictivo del cuestionario de autopercepción de alteración del gusto para detección de pacientes con COVID-19

	CAAG	IC 95%	Valor de P ^a
Sensibilidad	52.78%	(40.65%-64.67%)	<0.001
Especificidad	77.61%	(65.78%-86.89%)	
VPP	71.70%	(60.66%-80.63%)	
VPN	60.47%	(53.72%-66.84%)	
LR +	2.36	(1.43-3.87)	
LR -	0.61	(0.46-0.80)	
Exactitud	64.75	(56.20-72.66)	
AUC (±DE)	0.66 ± 0.04	(0.57-0.73)	

Abreviaciones: IC Intervalo de confianza, DE Desviación estándar, VPP valor predictivo positivo, VPN valor predictivo negativo, LR+ razón de verosimilitud positiva, LR- razón de verosimilitud negativa, AUC área bajo la curva, CAAG cuestionario de autopercepción de alteración del gusto.

^a Valor de P estimado con prueba Pearson X²

DISCUSIÓN

Las pruebas diagnósticas utilizadas para la enfermedad COVID-19, incluyen métodos basados en la detección de ácidos nucleicos del virus, pruebas de reacción antígeno-anticuerpo y estudios de imagen como la tomografía computada de tórax (57–62). No obstante, en países en vías de desarrollo, en donde los recursos humanos y materiales se encuentran limitados, se ha sugerido el uso de algoritmos basados en datos clínicos que ayuden a identificar correctamente a pacientes con alta probabilidad para COVID-19 y así lograr la optimización de recursos (52). Esto ha motivado la realización de diversos estudios, con el objetivo de valorar el rendimiento diagnóstico y magnitud de asociación de la sintomatología con COVID-19, (10) encontrando en la mayoría de ellos que las alteraciones del gusto y olfato son fuertes predictores de infección por SARS-CoV-2 (11,12,46,63). Sin embargo, son pocos los estudios que valoran el rendimiento diagnóstico de las alteraciones del gusto de manera aislada, por lo que el presente estudio tuvo la finalidad de evaluar la exactitud diagnóstica del CAAG en la detección de la infección por SARS-CoV-2.

En marzo del 2020, Bénézit et al. realizaron un estudio tipo encuesta a través de la aplicación de un cuestionario electrónico, en el cual se incluyó 259 pacientes (68 pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2), con el objetivo de evaluar la utilidad diagnóstica de la hipogeusia e hiposmia para el diagnóstico de COVID-19. La prevalencia de hipogeusia e hiposmia, fue de 24% (n=66) y 20% (n=51), respectivamente, encontrado una fuerte asociación de estos síntomas con la infección por SARS-CoV-2: la hipogeusia obtuvo un OR de 13.4 (IC 95%, 6.61-28.3) y la combinación de hipogeusia e hiposmia un OR de 9.94 (IC 95%: 4.54-22.9). La hipogeusia tuvo una sensibilidad para el diagnóstico de SARS-CoV-2 del 62% (IC 95%: 49%-73%), especificidad de 89% (IC 95%: 84%-93%), LR + 5.8 (IC 95%: 3.7-9.1) y LR – 0.43 (IC 95%: 0.31- 0.58) (9).

Posteriormente Wee et al., llevaron a cabo un estudio prospectivo, en el que se aplicó un cuestionario para valorar la presencia de alteraciones quimiosensoriales en pacientes con sospecha de COVID-19. Se incluyó un total de 870 pacientes, de los cuales 154 (17.9%) fueron positivos para SARS-CoV-2. Se obtuvo una prevalencia de alteraciones del olfato y/o gusto de 22.7%, con una sensibilidad de 22.7% (IC 95%, 20.4%-35%) y especificidad del 98.7% (IC 95%, 97.6%-99.4%) (8).

Por otra parte, Salmon et al., condujeron un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, en el cual se incluyeron 5 centros hospitalarios de París, Francia, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de pacientes SARS-CoV-2 positivos con pérdida del olfato y gusto. Se incluyó un total de 1,824 pacientes, de los cuales 46.5% (n=849) obtuvieron prueba positiva de RT-PCR para SARS-CoV-2. De estos, 40.8% refirieron presentar alteración quimiosensorial. La alteración del gusto como instrumento diagnóstico para COVID-19, obtuvo una sensibilidad de 13.7% (IC 95%: 11.9%-15.6%), especificidad 92.4% (IC 95%: 91%-93.8%), VPP 50.7% (IC 95%: 48.1%-53.4%), VPN 65.2% (IC 95%: 62.7%-67.8%)(13).

En nuestra serie encontramos, una prevalencia del 51.79% (n=72) de infección por SARS-CoV-2 y de 52.77% (n=38) de alteración del gusto por cuestionario de autopercepción en este grupo de estudio, similar a lo reportado por Salmon et al. (13). Al igual que los datos proporcionados por Bénézit et al., observamos que la sintomatología que mostró mayor asociación con la infección por SARS-CoV-2 fue la presencia de hiposmia/anosmia y alteración de gusto con un OR ajustado por edad y género de 4.23 (IC 95%: 1.96-9.10, $P < 0.001$) y de 4.05 (IC 95%: 1.91-8.57, $P < 0.001$), respectivamente (9). La combinación de síntomas que mostró mayor asociación con la positividad de infección fue la alteración del gusto + hiposmia/anosmia + tos + astenia con un OR ajustado por edad y género de 8.67 (IC 95%: 1.89-39.64, $P = 0.005$), seguido de la alteración del gusto + hiposmia/anosmia + tos, con un OR ajustado de 5.95 (IC 95%: 1.88-18.78, $P = 0.002$). Por último, respecto al rendimiento diagnóstico del CAAG, se observó una sensibilidad del 52.78%, especificidad de 77.61%, VPP 71.70% y VPN 60.47%, similar a lo reportado por Bénézit et al.(9).

Los datos obtenidos en nuestra población de estudio apoyan la fuerte asociación de las alteraciones quimiosensoriales con infección por SARS-CoV-2, al igual que lo reportado por los autores que precedieron nuestra investigación (8,11–13,46,63,64). La mayoría de los estudios han analizado las alteraciones del gusto y olfato en combinación, apoyados en la evidencia que existe sobre la estrecha relación entre ambos sentidos(29). Sin embargo, estudios recientes sugieren que en el contexto de infección por SARS-CoV-2, estos pueden presentarse de forma independiente, por lo que es importante analizarlos también por separado (2,65).

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la alteración del gusto en la infección por SARS-CoV-2, basados en la interacción del virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y receptores de ácido siálico. La teoría relacionada a la ECA2, proviene de lo observado en estudios previos, entre la interacción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y la ECA 2 (66). Esta enzima se encuentra localizada en toda la superficie de la cavidad oral, particularmente en las papilas gustativas; se ha observado que la interacción entre los IECA y la ECA2, produce una inactivación de los receptores acoplados a proteína G y canales de sodio, (2) interrumpiendo la conversión de señales químicas gustativas en potenciales de acción, ocasionando así la alteración del gusto. Por otro lado, se ha evidenciado la unión de SARS-CoV-2 con los receptores de ácido siálico,(67) este se trata de un componente presente en la mucina de la saliva, que protege a las glicoproteínas, mismas que se encargan del transporte de las sustancias químicas gustativas a sus receptores y de impedir la degradación enzimática prematura de estas, por lo que una reducción de ácido siálico puede aumentar el umbral gustatorio, presentándose clínicamente como hipogeusia/ageusia (65).

Finalmente, al comparar el rendimiento diagnóstico del CAAG con la prueba de antígenos, encontramos que tiene una sensibilidad similar (52.78% vs 56.2%, respectivamente), pero menor especificidad (77.61% vs 99.5%, respectivamente), por lo que no lo hace superior a este método de cribado (61).

A diferencia de la tomografía de tórax, este es un método superior, ya que presenta un mayor sensibilidad (67-100% vs 52.78%) y mayor especificidad (25-80% vs 77.61%) (62).

CONCLUSIÓN

La alteración del gusto evaluada mediante la aplicación del CAAG (aislada o en combinación con los trastornos del olfato) es un fuerte predictor de COVID-19, y debe tenerse en cuenta al momento de la evaluación clínica de pacientes sospechosos de enfermedad. Sin embargo, debido a su baja sensibilidad no es métodos de cribado eficiente para la detección de la infección por SARS-CoV-2, por lo que no se debería considerar como instrumento de diagnóstico único.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 12;368:m1036. Available from: <http://www.bmj.com/content/368/bmj.m1036.abstract>
2. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 2020 Aug 1;288(2):192–206. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
3. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2020 Aug 3;20(10):61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748211>
4. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2020 May 5;163(1):3–11. Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
5. 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* [Internet]. 2020 Aug 1;95(8):1621–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683–90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
7. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020 Aug 1;10(8):944–50. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
8. 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-Laryngology* [Internet]. 2020;277(8):2389–90. Available

from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05999-5>

9. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020/04/15. 2020 Sep;20(9):1014–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304632>
10. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2020 Dec 31];(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013665>
11. 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* [Internet]. 2020;26(7):1037–40. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
12. Roland LT, Gurrola II JG, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020 Jul 1;10(7):832–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22602>
13. Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel AL, Camhi Y, Canouï-Poitrine F, Verillaud B, Slama D, Haim-Boukobza S, Sourdeau E, Cantin D, Corré A, Bryn A, Etienne N, Rozenberg F, Layese R, Papon JF BEAC-19 research collaboration. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *J Infect*. 2020;81(4):614–20.
14. Shaikh FH SA. No Title. *Physiology, Taste*. 2022. p. StatPearls [Internet].
15. Maheswaran T, Abikshyeet P, Sitra G, Gokulanathan S, Vaithiyanadane V, Jeelani S. Gustatory dysfunction. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2014 Jul;6(Suppl 1):S30–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210380>
16. Maruyama Y, Yasuda R, Kuroda M, Eto Y. Kokumi Substances, Enhancers of Basic Tastes, Induce Responses in Calcium-Sensing Receptor Expressing Taste Cells. *PLoS One*. 2012 Apr 12;7:e34489.

17. Tordoff M, Alarcón L, Valmeki S, Jiang P. T1R3: A human calcium taste receptor. *Sci Rep*. 2012 Jul 6;2:496.
18. Mouillot T, Szleper E, Vagne G, Barthet S, Litime D, Brindisi M-C, et al. Cerebral gustatory activation in response to free fatty acids using gustatory evoked potentials in humans. *J Lipid Res* [Internet]. 2019 Mar 1;60(3):661–70. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.M086587>
19. Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJP, Zuker CS. Mammalian Sweet Taste Receptors. *Cell* [Internet]. 2001 Aug 10;106(3):381–90. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00451-2)
20. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJP, et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature* [Internet]. 2010/01/27. 2010 Mar 11;464(7286):297–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107438>
21. Tu Y-H, Cooper AJ, Teng B, Chang RB, Artiga DJ, Turner HN, et al. An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels. *Science* [Internet]. 2018/01/25. 2018 Mar 2;359(6379):1047–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371428>
22. Galindo M, Schneider N, Stähler F, Töle J, Meyerhof W. Taste Preferences. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012 Jun 4;108:383–426.
23. Roper SD. TRPs in taste and chemesthesis. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;223:827–71.
24. Ni R, Michalski MH, Brown E, Doan N, Zinter J, Ouellette NT, et al. Optimal directional volatile transport in retronasal olfaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015/11/09. 2015 Nov 24;112(47):14700–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553982>
25. Croy I, Hoffmann H, Philpott C, Rombaux P, Welge-Luessen A, Vodicka J, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2014;271(5):1087–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2684-9>

26. Welge-Lüssen, Gudziol. Schmeckstörungen – Ursachen, Diagnostik und Therapie. *Ther Umschau* [Internet]. 2004 May 1;61(5):302–7. Available from: <https://doi.org/10.1024/0040-5930.61.5.302>
27. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2007 Mar 1;103:S39.e1-S39.e13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.009>
28. Cowart BJ. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Dis* [Internet]. 2011 Jan 1;17(1):2–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01719.x>
29. Doty RL. Chapter 25 - Treatments for smell and taste disorders: A critical review. In: Doty RLBT-H of CN, editor. *Smell and Taste* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 455–79. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444638557000253>
30. Seiden AM, Duncan HJ. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope* [Internet]. 2001 Jan 1;111(1):9–14. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00002>
31. Hamada N, Endo S, Tomita H. Characteristics of 2278 Patients Visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-Year Period with Special Reference to Age and Sex Distributions. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2002 Jan 1;122(4):7–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016480260046373>
32. Silverman S, Eversole LR, Truelove EL. *Essentials of oral medicine*. Pmph Bc Decker; 2002.
33. Bachmanov AA, Bosak NP, Lin C, Matsumoto I, Ohmoto M, Reed DR, et al. Genetics of taste receptors. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014;20(16):2669–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886383>
34. Ahmad R, Dalziel JE. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology* . 2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.587664>
35. Wang L, Gillis-Smith S, Peng Y, Zhang J, Chen X, Salzman CD, et al. The coding of

- valence and identity in the mammalian taste system. *Nature* [Internet]. 2018/05/30. 2018 Jun;558(7708):127–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849148>
36. Hummel T, Whitcroft K, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo R, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017 Jun 17;56.
 37. Trecca EMC, Fortunato F, Gelardi M, Petrone P, Cassano M. Development of a questionnaire to investigate socio-cultural differences in the perception of smell, taste and flavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2021 Aug;41(4):336–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533537>
 38. Latha RS, Lakshmi PK. Electronic tongue: An analytical gustatory tool. *J Adv Pharm Technol Res* [Internet]. 2012 Jan;3(1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470887>
 39. Mann NM. Management of smell and taste problems. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(4):329–36.
 40. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel A, Hummel T, et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips.” *Rhinology*. 2003 Apr 1;41:2–6.
 41. Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, et al. “Taste Strips” – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* [Internet]. 2009;256(2):242. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
 42. Green BG. Chemesthesis and the chemical senses as components of a “chemofensor complex.” *Chem Senses* [Internet]. 2011/12/30. 2012 Mar;37(3):201–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22210122>
 43. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* [Internet]. 1984;32(3):489–502. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0031938484902695>
 44. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible

- Mechanisms and Implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2020/06/27. 2020 Sep;130(3):344–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703719>
45. Bugshan A, Khan A. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: A scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan 31;25:1114–34.
 46. Bénézit F, Turnier P Le, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 4];20(9):1014–5. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30297-8/fulltext#sec1](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30297-8/fulltext#sec1)
 47. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More Than Smell—COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses* [Internet]. 2020 Oct 9;45(7):609–22. Available from: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>
 48. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett* [Internet]. 2021;748:135694. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394021000720>
 49. Johns Hopkins University. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.
 50. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun;15(6):e0234765.
 51. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–9.
 52. Ayebare RR, Flick R, Okware S, Bodo B, Lamorde M. Adoption of COVID-19 triage strategies for low-income settings. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 29];8(4):e22. Available from:

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30114-4/fulltext#section-7c530872-6235-4433-899c-b3f276970189](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30114-4/fulltext#section-7c530872-6235-4433-899c-b3f276970189)

53. Jernigan JA, Low DE, Hefland RF. Combining clinical and epidemiologic features for early recognition of SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004 Feb;10(2):327–33.
54. Whiteside T, Kane E, Aljohani B, Alsamman M, Pourmand A. Redesigning emergency department operations amidst a viral pandemic. *Am J Emerg Med*. 2020/04/15. 2020 Jul;38(7):1448–53.
55. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med [Internet]*. 1996 Sep;3(9):895—900. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x>
56. México G de. Lineamiento técnico de uso y manejo del equipo de protección personal ante la pandemia por COVID-19. p. 34.
57. Xu Y, Cheng M, Chen X, Zhu J. Current approaches in laboratory testing for SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020 Nov 1;100:7–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.041>
58. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ [Internet]*. 2020 May 12;369:m1808. Available from: <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1808.abstract>
59. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Rev Mol Diagn [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2020 Dec 27];20(9):985–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2020.1816171>
60. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2020 Jun 25 [cited 2020 Dec 27];(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013652>
61. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection.

- Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2020 Dec 27];(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013705>
62. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Oct 13;1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051732>
 63. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020 Jul 1;10(7):806–13. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
 64. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek W-K, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020;25(16). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508>
 65. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020/06/15. 2020 Sep;10(9):1103–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342636>
 66. Vaira LA, Lechien JR, Salzano G, Salzano FA, Maglitto F, Saussez S, et al. Gustatory Dysfunction: A Highly Specific and Smell-Independent Symptom of COVID-19. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2020 Sep 30;1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014753>
 67. Milanetti E, Miotto M, Di Rienzo L, Monti M, Gosti G, Ruocco G. In-Silico evidence for two receptors based strategy of SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.24.006197. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/03/27/2020.03.24.006197.abstract>

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCION: **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**

NOMBRE DEL ESTUDIO: "ALTERACIONES OLFATIVAS Y GUSTATIVAS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE COVID-19"

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION (MEDICO DEL ESTUDIO O

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Salomón Waizel Haiat

DIRECCION DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NUMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 215772

NUMERO DEL SUJETO: _____

INTRODUCCION

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, debe leer y firmar esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma le proporcionará más información sobre este estudio. Haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio, no debe firmar esta forma si tiene preguntas que aún no han sido respondidas.

Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

Le pedimos ser honesto con el médico sobre sus antecedentes de salud; de lo contrario, puede no ser seguro que participe en la investigación.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La COVID19 es la enfermedad infecciosa causada por un microorganismo altamente infeccioso llamado coronavirus SARS-CoV2 que se ha descubierto recientemente. Tanto este nuevo virus como la enfermedad que provoca eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Actualmente la COVID19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo y a México.

Los síntomas más comunes de esta enfermedad son fiebre, tos seca y cansancio. Algunos pacientes pueden presentar, dolor de cabeza y garganta, congestión nasal, dolor óseo y muscular, anosmia, hiposmia y alteraciones del gusto. Estos síntomas suelen ser leves y aparecen de forma gradual. Algunas personas que se infectan, solo presentan síntomas muy leves. La mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recuperan de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario. Alrededor de 1 de cada 5 personas que contraen la COVID19 desarrolla una enfermedad grave y tiene dificultad para respirar y requieren terapia intensiva. Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas subyacentes, como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave. Sin embargo, cualquier persona puede contraer la COVID19 y desarrollar una enfermedad grave. Incluso las personas asintomáticas o con síntomas muy leves de COVID19 pueden transmitir el virus. Las personas de todas las edades que tengan fiebre, tos y dificultad para respirar deben buscar atención médica.

El objetivo del estudio al que usted está invitado, es determinar si las alteraciones del olfato se presentan antes de otros síntomas en la enfermedad COVID-19 en los contactos o personas que conviven con pacientes a los que se les ha diagnosticado COVID positivo.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

En caso de que se le detecte alguna alteración, se realizara el estudio para detectar al virus. Se trata de un estudio clínico no invasivo que no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno.

Las molestias durante la toma de muestra del exudado faríngeo o nasofaríngeo son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra del exudado faríngeo y nasofaríngeo puede causar un poco de dolor o una discreta molestia que desaparece en menos de una hora.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, usted y/o su familiar recibirán la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Esto es, no afectará su relación con el IMSS y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Esta sección explica quien utilizará y compartirá su información de salud relacionada con el estudio si conviene usted en formar parte del mismo. Si no firma esta forma, no puede estar en el estudio.

Su nombre no será divulgado fuera del hospital. Sus muestras del exudado faríngeo y nasofaríngeo y la información que proporcione, se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Durante el estudio, el médico y el personal del estudio utilizarán, recogerán y registrarán información a partir de la prueba descritas más arriba. Sus registros también incluirán otra información que lo identifique, tal como su nombre y dirección.

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Victoria Mendoza Zubieta tel. 5627 6900 ext. 21772

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.go.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizaran sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

¿DESEA ESTAR EN ESTE ESTUDIO?

1. ¿Ha leído usted esta forma y ha sido capaz de formular preguntas relacionadas al estudio, al médico del estudio y al personal asignado al estudio?
SI _____ NO _____
2. ¿Ha recibido respuestas que considere aceptables a todas sus preguntas relacionadas al estudio?
SI _____ NO _____
3. ¿Ha recibido información suficiente relativa al estudio para tomar una decisión informada sobre su participación?
SI _____ NO _____
4. ¿Comprende usted que es libre de para su participación en el estudio en cualquier momento sin tener que dar una razón y sin que ello afecte la atención medica que regularmente recibe?
SI _____ NO _____
5. ¿Comprende la información personal y las muestras de sangre que son colectadas de usted por parte del investigador durante este estudio pueden almacenarse por hasta 5 años para pruebas posteriores relacionadas con este estudio?
SI _____ NO _____
6. ¿Comprende que su información personal colectada durante este estudio será procesada y puede compartirse con autoridades regulatorias y los socios de investigación?
SI _____ NO _____

Si respondió con un NO a cualquiera de las preguntas listadas arriba, no deberá firmar esta forma.

Al firmar esta forma, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales en calidad de participante en la investigación.

Se me ha aclarado que:

- El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.
- Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
- El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Salomón Waizel Haiat Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS Hoja de Registro Pacientes con trastornos olfatorios y gustativos COVID-19

Nombre: _____
Número de afiliación: _____
Edad: _____ años _____ meses _____ Sexo: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____ Correo/electrónico: _____
Familiar afectado: Esposa/o _____ Hijo/a _____ Padre/madre _____ Otro _____
Convive con el familiar? Si ___ No ___ Cumple el criterio de contacto? Si ___ No ___

Síntomas actuales: _____ **Temperatura corporal:** _____

Síntomas: Marcar con una X en caso de ser negativo y con una ✓ en caso de presentarlo

Cefalea	<input type="radio"/>	Fiebre	<input type="radio"/>	Diarrea	<input type="radio"/>
Odinofagia	<input type="radio"/>	Mialgias	<input type="radio"/>	Otro:	_____
Tos	<input type="radio"/>	Artralgias	<input type="radio"/>		
Astenia	<input type="radio"/>	Conjuntivitis	<input type="radio"/>		

Antecedentes: Marcar con una X en caso de ser negativo y con una ✓ en caso de presentarlo

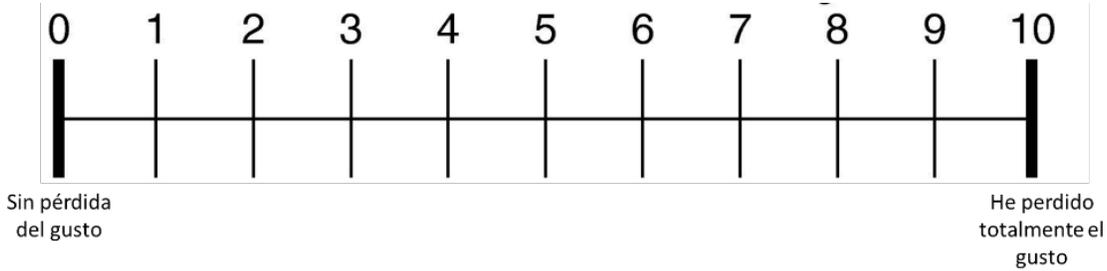
Parkinson	<input type="radio"/>	Cirugía de Transesfenoidal	<input type="radio"/>
Alzheimer	<input type="radio"/>	Cirugía de tumor cerebral	<input type="radio"/>
Rinitis alérgica	<input type="radio"/>	Cirugía endoscópica nasal	<input type="radio"/>
Sinusitis	<input type="radio"/>	Otras:	_____
Diabetes	<input type="radio"/>		_____
Hipertensión	<input type="radio"/>		_____

ANEXO 3

A. ¿Tiene usted pérdida del gusto?

Si _____ NO _____

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



B. ¿Cuándo empezó su pérdida del gusto?

1. Es mi único síntoma.
2. Fue mi primer síntoma, antes que apareciera el resto de los síntomas.
3. Apareció al mismo tiempo que los otros síntomas.
4. Apareció después de los otros síntomas.