



**BUAP**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

UMAE Hospital de Especialidades de Puebla

Centro Médico Nacional Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"

**“Características de la Anosmia en los pacientes con infección por SARS-COV2. Estudio comparativo entre la primera y la segunda oleada de COVID-19”.**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:

Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

Presenta:

Dr. Jesús Armando Sánchez del Río.

Asesores:

Dra. Miriam Martínez Velázquez.

Dra. Ivet Etchegaray Morales.

Dr. Álvaro José Montiel Jarquín.



Dictamen del comité de investigación.

26/10/22, 14:46

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 26 de octubre de 2022

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características de la Anosmia en los pacientes con infección por SARS-COV2. Estudio comparativo entre la primera y la segunda oleada de COVID-19.** 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2101-056

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. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impresor

IMSS

SEGUROS Y SALUD PARA TODOS



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Especialidades de Puebla

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 16 de noviembre del 2022

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: Dra. Miriam Martínez Velázquez, Dra. Ivett Etchegaray Morales y Dr. Alvaro José Montiel Jarquín

DE LA TESIS TITULADA: Características de la anemia en los pacientes con infección por SARS-COV2. Estudio comparativo entre la primera y segunda oleada de COVID-19

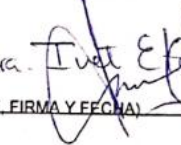
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dr. Jesús Armando Sánchez del Río

DE LA ESPECIALIDAD: Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2022-2101-056

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

  
Dra. Miriam Martínez Velázquez  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

PA.   
Dra. Ivett Etchegaray Morales  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

  
Dr. Alvaro José Montiel Jarquín  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
IMSS UMAE Mat.99220177  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE  
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 16 de noviembre de 2022.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Jesús Armando Sánchez del Río en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Otorrinolaringología de fecha 01 marzo 2018 - 28 febrero 2022 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Características de la anatomía en los pacientes con infección por SARS-CoV2. Estudio comparativo entre la primera y segunda oleada de COVID-19

\_\_\_\_\_ , el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Dra Miriam Martínez Velázquez, Dra Ivet Etchegaray Morales  
Dr. Alvaro José Mariel Jarquín

en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Dr. Jesús Armando Sánchez del Río

Nombre y firma

## Resumen.

**Título:** Características de la Anosmia en los pacientes con infección por SARS-COV2. Estudio comparativo entre la primera y la segunda oleada de COVID-19

**Autores:** Jesús Armando Sánchez del Río<sup>1</sup>, Álvaro José Montiel Jarquín<sup>1</sup>, Miriam Martínez Velázquez<sup>1</sup>, Ivet Etchegaray Morales<sup>2</sup>.

**Afiliación:** <sup>1</sup> UMAE Hospital de Especialidades Puebla del Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**Introducción:** Debido a la repentina propagación de la enfermedad, la mayoría de los estudios se basan en autoevaluaciones subjetivas de los pacientes, informes de datos anamnésticos o cuestionarios olfativos completos, sin una prueba objetiva o un examen médico directo. No existe una justificación de por qué algunos pacientes son propensos a la pérdida del olfato y el mecanismo de la pérdida del olfato sigue siendo esquivo. Hay escasez de evidencia sobre los hallazgos de anosmia en nuestro medio hospitalario.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, retrolectivo, transversal, unicéntrico y homodémico en el hospital de adscripción durante el año 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con expediente clínico completo y prueba confirmatoria de COVID-19. Se consultó el expediente clínico del hospital para recabar aquellos expedientes que cumplieran con los criterios de selección, las variables fueron capturadas al software estadístico SPSS de IBM en su versión 25.

**Resultados:** La prevalencia de anosmia en pacientes con COVID-19 fue del 31.3% en la primera oleada y del 38.9% en la segunda, sin una significancia estadística ( $p=0.676$ ) la principal diferencia fue un conteo mayor de neutrófilos en la segunda oleada ( $p=0.007$ ).

**Conclusión:** La presencia de anosmia en la primera y segunda oleada de COVID-19 fue similar.

Anosmia	10	7	0.676
---------	----	---	-------

## Índice

1. Introducción.....	7
1.1. Antecedentes generales.....	7
1.2. Antecedentes específicos.....	11
2. Planteamiento del problema.....	16
3. Justificación.....	17
4. Material y métodos.....	18
4.1. Tipo de estudio.....	18
4.2. Pacientes.....	18
4.3. Instrumentos.....	18
4.4. Procedimientos.....	19
4.5. Análisis estadístico.....	19
4.6. Aspectos éticos.....	20
5. Resultados.....	21
6. Discusión.....	29
7. Conclusiones.....	33
8. Bibliografía.....	34
9. Anexos.....	37

## 1. Introducción.

### 1.1. Antecedentes generales.

La infección por SARS-COV-2 afecta a 220 países, áreas o territorios de todo el mundo con un número de personas positivas al virus de más de 70.000,000 y más de 1.600.000 muertes (1).

La edad promedio de las personas infectadas varía entre 49 y 56 años, y las condiciones son raras en personas menores de 20 años (los niños, en general, son asintomáticos). La gravedad aumenta con la edad y la edad media de las muertes en Italia es de 79.5 años (2).

La mayoría de los hospitales en los Estados Unidos utilizan los criterios de detección de COVID-19 que incluyen tos, fiebre y/o dificultad respiratoria. Desafortunadamente, estos criterios de detección pueden pasar por alto a los portadores silenciosos y aquellos con presentaciones atípicas. Además, Italia y Francia informaron sorprendentemente una gran población de pacientes con síntomas de anosmia y/o ageusia en un diagnóstico confirmado por COVID-19. Además, el 30% de los casos confirmados de COVID-19 en Corea del Sur han tenido el síntoma inicial primario de anosmia (3).

Sin embargo, sobre la base de la experiencia que se está adquiriendo en Italia, es importante informar a los colegas otorrinolaringólogos para que presten atención a estas posibles manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2. En un número no despreciable de pacientes, especialmente si son paucisintomáticos, la ageusia y la anosmia pueden representar la primera o única manifestación sintomatológica. Cuando sea posible, será importante obtener datos de pruebas olfativas y gustativas en pacientes con pruebas COVID-19 confirmadas para proporcionar datos cuantitativos sobre la incidencia y la gravedad de estas pérdidas sensoriales (4).

Si la anosmia surge como un síntoma de COVID-19, podría alentar a más personas a aislarse a sí mismas, incluso en ausencia de otros síntomas, para evitar una mayor propagación del virus. Por lo tanto, es fundamental contar con más información sobre este posible síntoma. Parece razonable en esta etapa de la pandemia que una nueva anosmia o ageusia en personas que por lo demás se encuentran bien debería ser un desencadenante para las pruebas cuando estén disponibles. De lo contrario, la aparición de dichos síntomas podría

considerarse como un criterio para autoaislarse, especialmente cuando se presenta junto con otros síntomas menos comunes como mialgias, diarreas o fatiga (5).

En conclusión, esta pandemia representa una crisis clínica y organizativa. No debe subestimarse, además del alto requerimiento de médicos que trabajan en pacientes COVID positivos. En consecuencia, es imperativo que se debe seguir cualquier procedimiento o estrategia médica que ayude a los médicos a facilitar el curso clínico general de los pacientes con COVID (6).

- Agente causal del COVID-19.

El agente causante de COVID-19 es un nuevo coronavirus llamado oficialmente SARS-CoV-2. Recibió el nombre de SARS-CoV, debido a su homología genómica. Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, grandes y con envoltura (+ ARNsc) de la familia Coronaviridae (7).

Los coronavirus pueden infectar a una amplia gama de vertebrados, incluidos murciélagos, pájaros, pangolines, serpientes, ratones y humanos. Debido a las similitudes de secuencia con las cepas de coronavirus de murciélago y pangolín RaTG13, actualmente se piensa que el SARS-CoV-2 tiene un origen zoonótico y ha adquirido secundariamente la capacidad de propagación de persona a persona (7).

En particular, la adquisición de i) mutaciones en el área de unión al receptor, ii) un sitio de escisión de furina polibásica (RRRAR) en la unión del subdominio 1 y 2 de la proteína espiga y iii) un sitio de glicosilación ligada a O en la misma área, han permitido que el virus interactúe de manera eficiente con alta afinidad (a través de su proteína de pico) con su receptor celular genuino (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE-2]), para volverse más virulento y patógeno, mientras que potencialmente evade las respuestas inmunes a través del enmascaramiento del epítipo O-glicano (7).

El virus tiene cuatro proteínas estructurales importantes, la proteína de la envoltura (E), la proteína de la membrana (M), la proteína de la espiga (S) y la proteína de la nucleocápside (N). Estas proteínas son importantes para regular la estructura y función del virus. La proteína de pico (S), presente en la superficie externa del virión, es un componente crucial para su unión y entrada a las células huésped. La entrada del virus requiere el cebado de la proteína S por

proteasas celulares, que la escinden en sitios S1 / S2, y la subunidad S2 posee el sitio S2 'que permite la fusión de las membranas viral y celular (8).

La Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), un regulador negativo del sistema renina-angiotensina, es una proteína expresada en varios órganos del cuerpo humano, pero principalmente en los pulmones, riñón e intestino. Se ha comprobado que el SARS-CoV-2 utiliza el ACE2 como receptor de entrada en las células que expresan este receptor (8).

- Diagnóstico de laboratorio de COVID-19.

Actualmente, los pacientes con infección grave del tracto respiratorio inferior deben considerarse como posibles portadores del SARS-CoV-2. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico de COVID-19, la prueba molecular debe detectar la presencia de SARS-CoV-2. La prueba específica para la detección del SARS-CoV-2 es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) (9).

Actualmente, es la prueba recomendada para diagnosticar la infección por SARS-Cov-2. Una prueba de RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 confirma el diagnóstico de COVID-19 en la gran mayoría de los casos, sin embargo, también pueden producirse resultados falsos positivos. La RT-PCR se considera altamente específica, sin embargo, en varios casos su sensibilidad parece no ser suficiente para diagnosticar la enfermedad. El rango de sensibilidad de RT-PCR difirió entre los informes de varios estudios. Podría ser tan bajo como 60-70% o tan alto como 97%. Teniendo en cuenta tales discrepancias en la detección, los médicos deben repetir la prueba después de varios días (9).

El examen molecular se realiza en muestras obtenidas principalmente del tracto respiratorio y, a veces, de las heces. En la forma grave de la enfermedad, se analiza la sangre para detectar la presencia de SARS-CoV-2. Se pueden tomar hisopos nasofaríngeos, hisopos orofaríngeos, lavado bronco alveolar, aspirados endotraqueales o esputo para su análisis (9).

Dado que la carga viral es más alta en la nasofaringe que en la orofaringe en pacientes sintomáticos y asintomáticos, se recomienda tomar muestras mediante hisopos nasofaríngeos en lugar de orofaríngeos para minimizar las tasas de pruebas falsas negativas (10).

- Tratamiento.

Muchos países y sociedades profesionales han establecido iniciativas basadas en la evidencia, incluidas las pautas que los Institutos Nacionales de Salud actualizan periódicamente. Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxigenoterapia suplementaria. Para los pacientes que no responden a la terapia de oxígeno convencional, se puede administrar oxígeno de cánula nasal de alto flujo calentado (11).

Se están evaluando o desarrollando las siguientes clases de fármacos para el tratamiento de COVID-19: antivirales (p. Ej., remdesivir, favipiravir), anticuerpos (p. ej., Plasma de convalecencia, inmunoglobulinas hiperinmunes), agentes antiinflamatorios (dexametasona, estatinas), inmunomoduladores dirigidos terapias (p. ej., tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib), anticoagulantes (p. ej., heparina) y antifibróticos (p. ej., inhibidores de tirosina quinasa) (11).

Es probable que diferentes modalidades de tratamiento puedan tener diferentes eficacias en diferentes etapas de la enfermedad y en diferentes manifestaciones de la enfermedad. Se esperaría que la inhibición viral fuera más eficaz en las primeras etapas de la infección, mientras que, en pacientes hospitalizados, los agentes inmunomoduladores pueden ser útiles para prevenir la progresión de la enfermedad y los anticoagulantes pueden ser útiles para prevenir complicaciones tromboembólicas (11).

- Alteraciones neurológicas en COVID-19.

Muchos artículos publicados recientemente informaron sobre varios signos clínicos que podrían clasificarse como alteraciones neurológicas, lo que respalda la capacidad del SARS-CoV-2 para atacar el cerebro humano y también la eventualidad de la participación del cerebro en la fisiopatología del SARS-Cov-2 (12).

Los signos neurológicos asociados con el SARS-CoV-2 podrían clasificarse en dos tipos. En el primer grupo, los estudios documentaron hiposmia / anosmia e hipogeusia / ageusia en pacientes con COVID-19 levemente afectados por el virus y, por lo tanto, que no requerían asistencia respiratoria. Por otro lado, los signos neurológicos como confusión mental (pérdida de la orientación, alteración del estado de alerta), alteración de las funciones superiores, inquietud o pérdida del conocimiento se han informado principalmente en casos graves (12).

## 1.2. Antecedentes específicos.

- Anosmia en COVID-19.

Los trastornos del olfato (hiposmia, anosmia) ocurren entre el 15% y el 20% de la población general. El término anosmia significa pérdida completa de la capacidad de oler. En el trabajo clínico diario, la anosmia es el término que se utiliza para describir la incapacidad para oler a nosotros mismos o a nuestro entorno. La prevalencia de anosmia es de 2 a 5%. La pérdida de entrada olfativa tiene varias consecuencias: ya no recibimos información sobre peligros potenciales como humo, fuego, fugas de productos químicos y sustancias venenosas, así como alimentos en mal estado, lo que genera ansiedad y un estado de alerta estresante. Además, el olor de la comida está ausente o se distorsiona hasta tal punto que los pacientes no pueden preparar y disfrutar de una comida. En un tercio de los pacientes, esta pérdida hedónica da lugar a depresión (13).

La anosmia posviral es más común en mujeres y tiene un pronóstico favorable a diferencia de otros subgrupos de anosmia (14).

- Estudios de prevalencia.

Utilizando una prueba cuantitativa y objetiva, Hornuss et al; encontró que casi la mitad de los pacientes eran anósmicos y otro 40% eran hipósmicos. Aun así, en la cohorte solo el 49% de los pacientes informaron una disfunción olfativa (15).

En un estudio retrospectivo de Klopfenstein et al; 54 (47%) de 114 pacientes confirmados con COVID-19 presentaron anosmia. El estudio también encontró que los pacientes generalmente desarrollaron anosmia 4.4 días después del inicio de la infección por SARS-CoV-2, con una duración de 8.96 días, y el 98% de los pacientes pudieron recuperarse en 28 días (16).

Un estudio multicéntrico europeo realizado por Lechien et al; publicado recientemente tuvo 417 pacientes con COVID-19 con síntomas leves a moderados (edad media: 36.9 años; 63% mujeres, n=263) informó disfunción olfativa en el 11.8% de los casos antes que cualquier otro síntoma (17).

Mientras que, en el otro extremo, existen reportes que informan de altísimas prevalencias, como el estudio de Lechien y et al; Quienes informaron de anosmia en el 86% de sus pacientes (18).

Vaira et al reportó una prevalencia de 73.6% de anosmia (19).

- Patogénesis de la anosmia en COVID-19.

El potencial neuroinvasivo del SARS-CoV2 podría tener un papel en la fisiopatología de la anosmia. Como la mucosa olfatoria se encuentra en la región superior de la cavidad nasal, un efecto directo o indirecto del SARSCoV2 in situ podría ser otra explicación de estos síntomas (20).

El objetivo del virus puede no ser las neuronas, sino otras células no neuronales que expresan los receptores ACE2, como las células sustentaculares del epitelio olfatorio, las células microvellosas, las células de la glándula de Bowman, las células basales horizontales y los pericitos del bulbo olfatorio. Brann et al. especularon que la pérdida del olfato reportada por los pacientes con COVID-19 se debe a la infección de las células de sostén y pericitos vasculares del epitelio y bulbo olfatorio, lo que consecuentemente altera la función de las neuronas olfatorias. La mayor participación de las células madre (que expresan niveles más bajos de receptores ACE2) podría ser la base de las disfunciones olfativas de larga duración (21).

Un estudio reciente demostró que las células epiteliales nasales muestran una expresión muy alta de ACE2 en la infección por SARS-CoV-2, lo que permite una amplia entrada viral. En consecuencia, puede producirse una lesión del nervio periférico que cause anosmia, que se observa con frecuencia en pacientes infectados en nuestra práctica clínica (22).

- Anosmia conductiva u obstructiva.

Las condiciones nasosinusales que afectan el flujo de aire y perjudican el viaje de los olores al epitelio olfatorio intacto pueden resultar en una pérdida conductiva. De hecho, la congestión nasal o el edema del epitelio respiratorio nasal por diversas causas pueden provocar anosmia temporal. Las infecciones resultantes de las cepas endémicas de coronavirus humano (HCoV), incluidas NL63, OC43 y 229E, causan el resfriado común. Un estudio prospectivo de pacientes hospitalizados mostró que los pacientes con estas cepas endémicas presentaban rinitis,

faringitis y laringitis, aunque con menos frecuencia que los síntomas de las vías respiratorias inferiores. Cuando se inoculó a voluntarios sanos con la cepa HCoV-229E, los pacientes comenzaron a informar obstrucción nasal y deterioro del sentido del olfato. La evidencia que respalda que el SARS-CoV-2 causa disfunción olfativa conductiva proviene del momento de inicio de la anosmia en estos pacientes: disfunción olfativa después (26.7-65.4%) o al mismo tiempo (22.8%) que los síntomas generales en pacientes con COVID-19 (23).

- Hallazgos histopatológicos en el epitelio olfatorio.

El epitelio respiratorio y el epitelio olfatorio son los dos componentes del epitelio nasal. Las neuronas sensoriales olfativas en el epitelio olfatorio reconocen el olor y transmiten señales al cerebro a través de bulbos olfatorios. Las células sustentaculares, que surgen de las células madre basales, mantienen la integridad estructural del epitelio olfatorio (24).

Las células sustentaculares en el epitelio olfatorio apoyan las neuronas sensoriales olfatorias y contribuyen al proceso de percepción del olor al liberar la proteína de unión al olor y endocitosis del complejo de proteína de unión olfatoria y el olor. Los pericitos están presentes en el bulbo olfatorio y desempeñan funciones en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, así como en la regulación de la presión arterial y las respuestas inflamatorias. La expresión de ACE2 en la vía olfativa sigue siendo controvertida. Sin embargo, considerando la alta expresión de ACE2 en células no neuronales del epitelio olfatorio y del bulbo olfatorio, se puede plantear la hipótesis de que la infección de estas células no neuronales inicia una respuesta inflamatoria que afecta la función de las neuronas olfativas. Desde un punto de vista diferente, el daño directo de las células no neuronales por el virus influye en la función de las células neuronales al alterar el equilibrio del agua y los iones o comprometer los niveles iniciales del mecanismo de percepción del olor (25).

Las neuronas sensoriales olfativas son bipolares y están directamente expuestas al medio ambiente, lo que puede resultar en daño por agentes tóxicos, infecciosos, químicos o inflamatorios (26).

- Mecanismos centrales en el origen de anosmia.

Politi et al; fue el primero en documentar por medio de resonancia magnética la participación del cerebro humano in vivo en un paciente con COVID-19 que muestra una alteración de la

señal compatible con la invasión cerebral viral en una región cortical (es decir, la circunvolución posterior del recto) que está asociada con el olfato. Con base en los hallazgos de leves cambios del bulbo olfatorio, se puede asegurar que el SARS-CoV-2 podría invadir el cerebro a través de la vía olfativa y causar una disfunción olfativa de origen neurosensorial (27).

El principal hallazgo de la resonancia magnética en la anosmia secundaria a una infección o traumatismo de las vías respiratorias superiores es la reducción del bulbo olfatorio y el volumen del tracto, que se correlaciona con la función olfatoria (28).

Netland et al; demostraron en ratones transgénicos que expresan el receptor del SARS-CoV (ACE2) que el SARS-CoV puede ingresar al cerebro a través del bulbo olfatorio, y desde allí propagarse por transmisión axonal directa. Los informes de autopsias emergentes han mostrado el seguimiento del SARS-CoV-2 a lo largo del bulbo olfatorio, la circunvolución del recto y la médula de un paciente con anosmia relacionada con COVID-19 que murió posteriormente. Los informes de imágenes más recientes en la literatura muestran evidencia de señal hiperintensa y edema del bulbo olfatorio, que posteriormente se resolvió, dando más apoyo a un mecanismo central de anosmia en este grupo (29).

- Respuesta inmune

La respuesta inmune sistémica excesiva juega un papel importante en el daño multiorgánico en pacientes con COVID-19 grave. Por lo tanto, la respuesta inmune inducida por el SARS-CoV-2 puede dañar las neuronas receptoras olfativas y, por esta razón, provocar una disfunción olfativa. Pero el hecho de que la disosmia se informe a menudo en casos leves e incluso en pacientes asintomáticos argumenta en contra de la existencia de un mecanismo independiente basado en la respuesta inmune. Sin embargo, no se puede descartar la participación de una respuesta inmune local como un factor que contribuya al mecanismo mediado por células sustentaculares. Recientemente, Torabi et al. mostraron niveles elevados de la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$  en el epitelio olfativo en pacientes con COVID-19, pero no se observaron diferencias en IL-1 $\beta$  (30).

- Manejo de la anosmia por COVID-19

Se han informado tasas altas de recuperación espontánea, que van del 32% al 67% en ausencia de un tratamiento activo. Se ha demostrado que los esteroides orales, pero no los

esteroides tópicos, mejoran la función olfativa en un grupo que incluye la anosmia posviral. Sin embargo, la guía actual de la OMS es evitar el uso de esteroides sistémicos en casos con o en riesgo de COVID-19 respiratorio agudo grave, ya que una revisión sistemática sugiere un posible daño, incluido el aclaramiento viral tardío. Se ha demostrado que el ácido alfa lipoico mejora las pruebas objetivas de la función olfativa en un pequeño estudio no controlado. Se encontró que la suplementación con omega-3 protege contra la pérdida olfativa durante el período de recuperación después de la cirugía de la base del cráneo y, por lo tanto, puede tener un potencial de recuperación después de la pérdida posviral, aunque esto no ha sido probado formalmente (31).

El objetivo de esta tesis fue: **Comparar las características clínicas de la anosmia en pacientes con infección por SARS-COV2 en la primera y segunda oleada de COVID-19.**

## 2. Planteamiento del problema.

En los pacientes con COVID-19, las principales manifestaciones reportadas son fiebre y tos y se caracterizaron por linfopenia y cambios de opacidad en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada de tórax. Los pacientes con infección grave también pueden desarrollar manifestaciones neurológicas como enfermedades cerebrovasculares agudas, lesión del músculo esquelético y deterioro de la conciencia. Además, algunos pacientes pueden presentar síntomas de las vías respiratorias superiores como dolor de garganta, congestión nasal, rinorrea y alteraciones del olfato. La disfunción olfativa, incluida la anosmia y la hiposmia, se manifiesta de forma especialmente prominente entre estos síntomas en los pacientes con COVID-19. Sin embargo, el alcance de la posible manifestación disfunción olfativa en COVID-19 no está claro.

Se ha descrito que los pacientes que han desarrollado trastornos olfativos o gustativos súbitos, ya sea de forma aislada o en asociación de síntomas virales leves, en el contexto de pandemia por COVID-19, son, con una alta probabilidad, sujetos que han contraído la enfermedad. Por lo que estos síntomas deberían ser reconocidos por las autoridades sanitarias no solo para el control de la propagación del virus en fase temprana, sino, además, para implementar estrategias eficaces de reconocimiento de población en riesgo de desarrollar cuadros severos, de cara a la presente fase de desescalada y la futura vuelta a la normalidad de la población.

Por tanto, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

**¿Existe diferencia en las características clínicas de la anosmia durante la primera y segunda oleada de COVID-19?**

### 3. Justificación.

Los pacientes que muestran deterioro pulmonar pueden incluso requerir ingreso en la UCI. Pero hay otro síntoma que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y que se da en un gran número de casos: la anosmia.

En otorrinolaringología, la anosmia posviral es un síntoma prevalente en alrededor del 40% de casos, aunque la anosmia y la ageusia también son de hecho síntomas de la infección por el nuevo coronavirus y recientemente fueron considerados como propios del COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El nuevo coronavirus, el tercer coronavirus humano, presenta un elevado potencial de patogenicidad y transmisibilidad, La mayoría de los pacientes infectados por el coronavirus son asintomáticos o con manifestaciones no reconocidas de la enfermedad. Esta población también se señala como la principal fuente de transmisión del virus.

Por tanto, se ha sugerido que la prevalencia de anosmia es un indicador tanto epidemiológico como clínico que muestra el curso de las infecciones incluso asintomáticas.

En la parte epidemiológica permite determinar el comportamiento temporal y geográfico de la infección; mientras que clínicamente la demostración de cambios en las tasas de anosmia muestra variaciones en el comportamiento clínico de la infección por COVID-19

Las descripciones de la prevalencia son necesarias ya que permitirán generar estrategias sanitarias para la contención del COVID-19 mejorando las condiciones de los pacientes, así mismo la instauración de un tratamiento temprano que permita una recuperación precoz con una disminución de los pacientes que desarrollan cuadros graves.

#### 4. Material y métodos.

Se realizó un estudio comparativo en pacientes con anosmia durante la primer y segunda ola de COVID-19 para conocer y registrar las características clínicas e identificar la prevalencia de este síntoma.

Debido a que la manifestación clínica del síntoma se hizo presente desde que inició la pandemia y se establecieron factores de riesgo específicos para la población que, hasta el día de hoy, se planteó como hipótesis de trabajo que las características de la anosmia en los pacientes con infección por Sars-COV2 durante la primera y la segunda oleada de COVID-19 son iguales.

##### 4.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, retrolectivo, transversal, unicéntrico y homodémico en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla del Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho” la información se recabó de febrero a diciembre de 2020, fechas en las que se estableció la primera y segunda oleada en México.

##### 4.2. Pacientes.

El universo de estudio fueron pacientes atendidos por COVID-19 en el hospital sede, se incluyeron pacientes de 18 años en adelante con prueba confirmatoria de dicha patología en el expediente y expediente clínico completo.

Se excluyeron pacientes que fallecieron antes de remitir la patología, aquellos que fueron trasladados a otros hospitales o pidieron su alta voluntaria, además se eliminó a pacientes que tuvieran el diagnóstico preexistente a la infección de SARSCoV2 de anosmia.

##### 4.3. Instrumentos.

En este estudio no fue necesario el empleo de un instrumento de medición previamente validado por lo que únicamente se diseñó una hoja de recolección de datos en la que se estableció una ficha de identificación del paciente conformada por su nombre, número de seguridad social y agregado médico.

Para poder cumplir con los objetivos establecidos en este estudio se incluyeron las siguientes variables: anosmia, edad, sexo, estado civil, ocupación, tiempo de evolución, cuadro clínico, conteo de neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, albúmina, LDH, los hallazgos de imagenología, tiempo de hospitalización, comorbilidades y tratamiento las cuales se incluyeron en la hoja de recolección de datos.

Se realizó una hoja de recolección de datos por paciente.

#### 4.4. Procedimientos.

Se realizó el protocolo de investigación el cual fue aceptado por los comités locales de Ética e Investigación en materia de salud con el número de registro: R-2022-2101-056

Cuando se autorizó su realización, se revisaron los censos en donde se registraron a los pacientes hospitalizados por COVID-19, se anotaron sus datos de identificación y posteriormente se buscó su expediente clínico, se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de selección.

Una vez establecido el número de pacientes que conformaron la población de estudio se calculó el tamaño de la muestra con una fórmula para poblaciones finitas, los pacientes se seleccionaron por medio de un muestreo simple aleatorizado.

De los expedientes de los pacientes que integraron la muestra de estudio se recolectó toda la información necesaria en la hoja de recolección de datos, los datos recopilados en el instrumento que se diseñó fueron capturados en un software estadístico en el que se generó el análisis estadístico y con base en este se realizaron los resultados y la discusión de este estudio.

En el software estadístico se omitieron los nombres, el número de seguridad social y el agregado medico ya que no fueron necesarios en esta investigación.

#### 4.5. Análisis estadístico.

Una vez que se obtuvo la información de los datos de interés que se fijaron en el estudio y se registraron en las hojas de recolección de datos, se clasificaron y tabularon todas las variables en programa SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

En el análisis de las variables de tipo cuantitativo se calcularon medidas de tendencia central como la media, mediana y moda además de medidas de dispersión que son la varianza y la desviación típica o desviación estándar, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

Para conocer la asociación de las variables se realizaron tablas cruzadas y se utilizó prueba de Chi cuadrada.

#### 4.6. Aspectos éticos.

El presente protocolo de investigación médica con fines científicos se diseñó para cumplir con las siguientes normativas éticas:

- Código de Ética Núremberg
- Declaración de Helsinki
- Principios de Belmont
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
- Reglamento a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos.
- Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

No se requirió de consentimiento informado dado que se trata de una investigación retrospectiva y la unidad de análisis estará constituida por expedientes clínicos.

La clasificación del riesgo fue: Sin riesgo.

El número de registro ante los comités de ética e investigación fue: R-2022-2101-056

5. Resultados.

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO  
(AMBAS OLEADAS)**

De manera global incluyendo las dos oleadas de COVID-19 se incluyó una muestra de 50 pacientes en las que el 38% eran hombres y el 62% restante mujeres con una media de edad de 44.50 años, las características de la población se pueden ver en la tabla 1 y 2.

**Tabla 1: Características cualitativas de la población**

	Variables	n	%
Oleada	Primera oleada	32	64.0
	Segunda oleada	18	36.0
Género	Femenino	31	62.0
	Masculino	19	38.0
Estado civil	Casado	33	66.0
	Soltero	17	34.0
	Empleado	13	26.0
Ocupación	Ama de casa	16	32.0
	Jubilado	4	8.0
	Comerciante	9	18.0
	Obrero	3	6.0
	Estudiante	5	10.0
	Fiebre	47	94.0
Cuadro clínico	Cefalea	44	88.0
	Artralgia	24	48.0
	Hiperemia	35	70.0
	Tos	45	90.0
	Anosmia	17	34.0
	Disnea	13	26.0
Hallazgos de imagenología	Opacidad de vidrio esmerilado	8	16.0
	Consolidación	4	8.0
	Patrón mixto	10	20.0
	Dos o más	28	56.0
	DM	1	2.0
Comorbilidades	Sobrepeso	1	2.0
	Enfermedades respiratorias	1	2.0
	Dos o más	47	94.0
	Dexametasona	3	6.0
Tratamiento	Hidroxicloroquina	1	2.0
	Azitromicina	2	4.0
	Dos o más	44	88.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje, DM=diabetes mellitus  
Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Tabla 2: Características cuantitativas de la población.**

	Edad	Tiempo de evolución	Conteo de neutrófilos	Conteo de linfocitos	Proteína C reactiva	Albúmina	LDH	Tiempo de hospitalización
Media	41.92	4.98	4.736	0.742	116.520	2.902	223.960	5.88
Mediana	44.50	5.00	4.850	0.700	116.000	2.700	220.500	6.00
Moda	54	3	2.9	0.6	1.0	2.7	164.0	3
Desviación estándar	13.947	1.964	1.4974	0.1430	88.5122	1.2546	51.1361	2.067
Mínimo	16	2	2.0	0.5	1.0	1.0	144.0	3
Máximo	62	8	7.0	1.0	270.0	4.9	317.0	9

Fuente: Hoja de recolección de datos

## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO CON AMBAS OLEADAS

Los pacientes con COVID-19 en la primera oleada de esta pandemia fueron el 64% de la muestra, mientras que el 36% perteneció a la segunda oleada, las características de ambos grupos se observan en la tabla 3 y 4.

**Tabla 3: Características cualitativas por oleada**

Variable		Primera oleada	Segunda oleada	<i>p</i>
		n	n	
Género	Masculino	13	6	<i>0.706</i>
	Femenino	19	12	
Estado civil	Casado	21	12	<i>0.878</i>
	Soltero	11	6	
Ocupación	Empleado	10	3	<i>0.259</i>
	Ama de casa	9	7	<i>0.433</i>
	Jubilado	2	2	<i>0.471</i>
	Comerciante	6	3	<i>0.854</i>
	Obrero	3	0	<i>0.180</i>
Cuadro clínico	Estudiante	2	3	<i>0.238</i>
	Fiebre	30	17	<i>0.920</i>
	Cefalea	29	15	<i>0.446</i>
	Artralgia	16	8	<i>0.705</i>
	Hiperemia	25	10	<i>0.094</i>
	Tos	28	17	<i>0.432</i>
	Anosmia	10	7	<i>0.676</i>
	Disnea	8	5	<i>0.829</i>

Hallazgos de imagenología	Opacidad de vidrio esmerilado	6	2	<i>0.713</i>
	Consolidación	3	1	<i>0.632</i>
	Patrón mixto	6	4	<i>0.768</i>
Comorbilidades	Dos o más	17	11	<i>0.585</i>
	DM	1	0	<i>0.448</i>
	Sobrepeso	0	1	<i>0.178</i>
	Enfermedades respiratorias	0	1	<i>0.178</i>
Tratamiento	Dos o más	31	16	<i>0.253</i>
	Dexametasona	2	1	<i>0.920</i>
	Hidroxiclороquina	0	1	<i>0.178</i>
	Azitromicina	2	0	<i>0.279</i>
	Dos o más	28	16	<i>0.884</i>

Abreviaturas: n=muestra, p=probabilidad, DM=diabetes mellitus.  
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Tabla 4: Características cuantitativas de la población por oleada.**

Variable	Primera oleada media	Segunda oleada media	<i>p</i>
Edad	48.17	40.56	<i>0.140</i>
Tiempo de evolución	5.22	4.72	<i>0.468</i>
Tiempo de hospitalización	6.11	5.61	<i>0.530</i>
Conteo de neutrófilos	4.367	5.383	<i>0.039</i>
Conteo de linfocitos	0.744	0.728	<i>0.721</i>
PCR	131.278	131.889	<i>0.984</i>
Albúmina	2.761	3.333	<i>0.219</i>
LDH	211.944	225.278	<i>0.488</i>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

## **CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN CON ANOSMIA DE ACUERDO CON LA OLEADA**

Finalmente, para conocer los factores que podían influenciar en que los pacientes desarrollaran anosmia, se analizaron las variables de los pacientes con anosmia y sin anosmia en cada una de las dos oleadas, los resultados se observan en las tablas 5 a 8.

**Tabla 5: Características cualitativas de la población con anosmia en la primera oleada**

Variable		Con anosmia n	Sin anosmia n	<i>p</i>
Género	Masculino	3	10	<i>0.680</i>
	Femenino	7	12	
Estado civil	Casado	6	15	<i>0.204</i>
	Soltero	4	7	
Ocupación	Empleado	2	8	<i>0.856</i>
	Ama de casa	3	6	<i>0.025</i>
	Jubilado	1	1	<i>0.349</i>
	Comerciante	2	4	<i>0.015</i>
	Obrero	1	2	<i>0.007</i>
Cuadro clínico	Estudiante	1	1	<i>0.349</i>
	Fiebre	9	21	<i>0.920</i>
	Cefalea	9	20	<i>0.446</i>
	Artralgia	5	11	<i>0.705</i>
	Hiperemia	8	17	<i>0.094</i>
	Tos	8	20	<i>0.432</i>
	Anosmia	NA	NA	NA
Hallazgos de imagenología	Disnea	3	5	<i>0.829</i>
	Opacidad de vidrio esmerilado	3	3	<i>1.208</i>
	Consolidación	1	2	<i>0.007</i>
	Patrón mixto	0	6	<i>3.357</i>
Comorbilidades	Dos o más	6	11	<i>0.276</i>
	DM	0	1	<i>0.469</i>
	Sobrepeso	0	0	NA
	Enfermedades respiratorias	0	0	NA
Tratamiento	Dos o más	10	21	<i>0.469</i>
	Dexametasona	1	1	<i>0.349</i>
	Hidroxicloroquina	0	0	NA
	Azitromicina	0	2	<i>0.969</i>
	Dos o más	9	19	<i>0.083</i>

Abreviaturas: n=muestra, p=probabilidad, DM=diabetes mellitus, NA=no aplica.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Tabla 6: Características cuantitativas de la población con anosmia en la primera oleada**

Variable	Con anosmia Media	Sin anosmia Media	<i>p</i>
Edad	45.90	45.90	45.90
Tiempo de evolución	5.18	5.18	0.801
Tiempo de hospitalización	6.10	6.0	0.909
Conteo de neutrófilos	3.92	4.58	0.227
Conteo de linfocitos	0.69	0.78	0.095
Proteína C reactiva	109.60	107.09	0.937
Albumina	2.71	2.64	0.870
LDH	222.10	223.73	0.932

Abreviaturas: p=probabilidad.  
Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Tabla 7: Características cualitativas de la población con anosmia en la segunda oleada**

Variable		Con anosmia n	Sin anosmia n	<i>p</i>
Género	Masculino	2	4	0.117
	Femenino	5	7	
Estado civil	Casado	5	7	0.117
	Soltero	2	4	
Ocupación	Empleado	1	2	0.047
	Ama de casa	2	5	0.513
	Jubilado	1	1	0.117
	Comerciante	2	1	1.169
	Obrero	0	0	NA
	Estudiante	1	2	0.047
Cuadro clínico	Fiebre	6	11	0.197
	Cefalea	7	8	0.130
	Artralgia	4	4	0.387
	Hiperemia	5	6	0.474
	Tos	6	11	0.197
	Anosmia	NA	NA	NA
Hallazgos de imagenología	Disnea	2	3	0.952
	Opacidad de vidrio esmerilado	1	1	0.117
	Consolidación	1	0	1.664
	Patrón mixto	1	3	0.417
	Dos o más	4	7	0.076

Comorbilidades	DM	0	0	NA
	Sobrepeso	0	1	0.674
	Enfermedades respiratorias	1	0	1.664
	Dos o más	6	10	0.117
Tratamiento	Dexametasona	1	0	1.664
	Hidroxiclороquina	0	1	0.674
	Azitromicina	0	0	NA
	Dos o más	6	10	0.117

Abreviaturas: n=muestra, p=probabilidad, DM=diabetes mellitus, NA=no aplica.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Tabla 8: Características cuantitativas de la población con anosmia en la segunda oleada**

Variable	Con anosmia Media	Sin anosmia Media	<i>p</i>
Edad	41.43	40	0.859
Tiempo de evolución	4.71	4.73	0.991
Tiempo de hospitalización	6.14	5.27	0.363
Conteo de neutrófilos	5.27	5.45	0.805
Conteo de linfocitos	0.80	0.68	0.121
Proteína C reactiva	162.14	112.64	0.326
Albumina	3.99	2.92	0.101
LDH	219.43	229.00	0.737

Abreviaturas: p=probabilidad.  
Fuente: Hoja de recolección de datos.

El principal objetivo de la tesis fue conocer a los pacientes que presentaron anosmia en la primera y segunda oleada de COVID-19 por lo que se hizo una tabla cruzada de 2\*2 para cumplir con el propósito.

**Tabla 9: Pacientes con anosmia en la primera y segunda oleada de COVID-19**

Variable	Primera oleada	Segunda oleada	Total	p
Con anosmia	10	7	17	0.676
Sin anosmia	22	11	33	
Total:	32	18	50	

Fuente: Hoja de recolección de datos

## 6. Discusión.

La anosmia es uno de los síntomas más comunes durante la infección por COVID-19, en este estudio se analizó las características clínicas que presentaron los pacientes con anosmia entre la primera y segunda oleada por dicha entidad.

En la población de estudio la prevalencia que se encontró en la primera y segunda oleada del COVID-19 fue del 31.3 y 38.9% respectivamente, lo cual es un hallazgo mayor a lo que Talavera et al; reportaron ya que en su población de estudio fue del 25.3% sin embargo, nuestras tasas se mueven dentro de los parámetros descritos en la literatura a nivel mundial ya que esta según Vaira et al; puede ser hasta del 61.1% (19,32).

Esta variación en las prevalencias reportadas se puede explicar porque existen diferencias en los algoritmos de triage, así como en variaciones en los métodos utilizados para determinar anosmia.

Con respecto a la edad, la aparición de dicha patología respecto a la edad media rondó los 40 años; lo que se contradice a lo descrito por Talavera quien reportó una edad media  $67.18 \pm 14.75$  años (32).

En otros estudios se observó que las mujeres son más afectadas en ambas oleadas, sin embargo, no alcanzó significancia estadística para asociarse al desarrollo de anosmia. Este resultado es concordante a lo descrito por Heidari et al. quienes hallaron que dos tercios de los pacientes eran mujeres y la explicación posible para esto es debido a que, en las tasas globales de población, el género femenino alcanza cifras más elevadas respecto al opuesto (14).

Por otro lado, el tiempo de evolución no mostró diferencias entre pacientes con anosmia y aquellos que no la desarrollaron ( $p > 0.05$ ), resultado que no es concordante a lo hallado por Talavera et al. donde el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la visita al hospital fue de  $7.34 \pm 6.16$  días, siendo más prolongado en pacientes con anosmia,  $8.64 \pm 5.46$  días frente a  $6.9 \pm 6.33$  días ( $p = 0.003$ ) (32).

El cuadro clínico de COVID-19 fue similar entre pacientes con y sin anosmia, sin embargo, Talavera et al; encontró que los pacientes con anosmia presentaron mayor frecuencia de artralgias, fiebre, tos, alteraciones gastrointestinales y mialgia todas con una significancia estadística de ( $p < 0.05$ ), en comparación con aquellos sin anosmia (32).

De manera similar, Heidari et al encontró que la anosmia podría ser la única presentación clínica de COVID-19 sin otros síntomas asociados esta diferencia en los reportes se puede explicar dada la subjetividad de los síntomas mencionados por los propios pacientes, además estos hallazgos varían de acuerdo con la etapa clínica de la infección por COVID-19 y la severidad de esta infección (14).

Los hallazgos de imagenología que se describieron en los pacientes tuvieron un comportamiento similar en ambas oleadas, sin embargo, el patrón aislado de opacidad en vidrio esmerilado fue mayor durante la primera oleada con 6 pacientes frente a 3 de la oleada consecutiva, sin embargo, no se encontró ninguna significancia estadística.

Específicamente en la primera oleada se encontró que en los pacientes sin anosmia el signo que más se encontró por medios de imagenología fue consolidación ( $p = 0.007$ ) mientras que

en la segunda oleada el patrón mixto fue el más frecuente pero no fue significativo, este hallazgo no es concordante a lo reportado por Talavera et al. donde las imágenes de tórax fueron anormales en el 95.3% de pacientes que si tuvieron anosmia. (32)

En cuanto a los hallazgos de laboratorio no se encontraron diferencias entre pacientes con anosmia y sin anosmia ( $p > 0.05$ ), lo que resulta contradictorio al reporte de Talavera et al. donde los parámetros de laboratorio al ingreso fueron menos anormales en pacientes con anosmia en el caso de leucocitos (6305 en pacientes con anosmia vs 6805 en pacientes sin anosmia recuento  $\times 10^9/L$ ,  $p = 0.006$ ), LDH (272 frente a 292 U/L,  $p = 0.014$ ), PCR (53 frente a 73 mg/l,  $p = 0.018$ ), sin embargo si se observó una diferencia entre oleadas ya que el conteo de neutrófilos era mayor durante el segundo pico de la pandemia con una significancia estadística de  $p = 0.039$  (32).

También Hornuss et al. encontró que los pacientes con anosmia reportaron un mayor número de leucocitos ( $6.3 \pm 3.3$  vs  $4.3 \pm 3.8$  Ths/mL) en comparación con los pacientes sin anosmia, menores cifras de linfocitos ( $0.8 \pm 0.6$  vs  $1.4 \pm 0.8$  Ths/mL), mayores niveles de PCR ( $60 \pm 42$  vs  $19 \pm 75$  mg/L), y mayores niveles de LDH ( $294 \pm 258$  vs  $249 \pm 75$  U/L) (15).

Finalmente, el tratamiento no difirió entre pacientes con anosmia y aquellos sin anosmia ( $p > 0.05$ ). Lo que se asemeja a lo reportado por Talavera et al. donde el uso de hidroxycloroquina (pacientes con anosmia 94.5 % frente a pacientes sin anosmia 89.8 %), lopinavir/ritonavir (93.2 % frente a 89.8 %), remdesevir (0.7 % frente a 2.3 %), metilprednisolona (48.6 % frente a 53.5 %), tocilizumab (4.8% vs 6.5%) o interferón beta (37.7% vs 39.1%) fue similar entre ambos grupos (32).

En cuanto al manejo específico de los pacientes con anosmia, Tanasa et al. encontró que los médicos usan con frecuencia esteroides orales empíricos para el tratamiento de la anosmia, para disminuir la inflamación y el edema, sin embargo, lo ideal es que se inicie un manejo y tratamiento de casos individualizados, considerando los mayores riesgos de inmunosupresión asociados con estos medicamentos (33).

Por otro lado, se ha demostrado que el ácido alfa lipoico mejora la función olfativa en un pequeño estudio no controlado. Se comprobó que la suplementación con omega-3 protege contra la pérdida olfativa durante el período de recuperación después de la cirugía de la base

del cráneo y, por lo que puede tener potencial en la recuperación después de la pérdida posviral, aunque esto no se ha probado (34).

Finalmente se puede concluir que el hecho que las infecciones virales del tracto respiratorio superior determinan con frecuencia la disfunción del olfato y la disfunción del gusto. Los coronavirus son los principales determinantes del resfriado común, junto con otros virus como los rinovirus, la influenza y la parainfluenza. Por lo tanto, es de esperarse que el virus SARS-CoV-2 determine la alteración del olfato en algunos pacientes infectados. Están descritos dos síndromes, el primero es el síndrome de la hendidura olfativa, donde se presenta una pérdida conductiva debido a la obstrucción de la mucosa de la hendidura olfativa. El segundo es el síndrome de anosmia posviral, donde se presenta pérdida neural debido a la destrucción de las neuronas sensoriales olfativas. El primer síndrome tiene una resolución relativamente rápida de la anosmia, mientras que el segundo puede estar asociado con alteraciones olfativas persistentes (33).

Ya se ha reportado anosmia en el curso de infecciones por SARS-COV2 y otros coronavirus; sin embargo, en los pacientes con COVID-19 la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros síntomas de rinitis. Por lo tanto, esto probablemente se deba al daño directo del virus sobre los receptores olfativos y gustativos (4).

Sumado a lo anterior, dado al antecedente en mamíferos de encefalitis, encefalomiелitis y desmielinización crónica que es probable en infecciones por coronavirus, se debe considerar seriamente preguntar sobre la pérdida del sentido del olfato en cualquier paciente del que se sospeche que tiene COVID-19. Asimismo, cualquier paciente con anosmia durante la pandemia de COVID-19 debe ser descartado para esta enfermedad viral (26).

## 7. Conclusiones.

La presencia de anosmia durante la primera y segunda oleada del COVID-19 es similar.

## 8. Bibliografía.

- 1.- Coperchini F, Chiovato L, Ricci G, et al. The cytokine storm in COVID-19: Further advances in our understanding the role of specific chemokines involved. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2021; 58:82-91
- 2.- Cespedes MS, Souza JCRP. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66(2):116-123
- 3.- Zhang Q, Shan K, et al. Anosmia and Ageusia as the Only Indicators of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020; 12(5):e7918
- 4.- Vaira LA, Salzano G, Deiana G, et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020; 130:1787–1787
- 5.- Russell B, Moss C, Rigg A, et al. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *ecancer* 2020; 14:ed98
- 6.- Russo E, Brogi E, Gamberini E, et al. COVID 19: a clinical and organizational crisis. *Internal and Emergency Medicine* 2020; 15:897–899
- 7.- Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology* 2021; 74:168–184
- 8.- Darif D, Hammi I, Kihel A, et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis* 2021; 153:104799
- 9.- Krajewska J, Krajewski W, Zub K, et al. COVID 19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277:1885–1897
- 10.- Karimi-Galougahi M, Raad N, Mikaniki N. Anosmia and the Need for COVID-19 Screening during the Pandemic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2020; 163(1):96–97
- 11.- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020; 324(8):782-793

- 12.- Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11:1520–1522
- 13.- Ovesen T. COVID-19 anosmia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020; 140(7)
- 14.- Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology* 2020; 58(3):302-303
- 15.- Hornuss D, Lange B, Schröter N, et al. Anosmia in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26:1426-1427
- 16.- Meng X, Deng Y, Dai Z, et al. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* 2020; 41:102581
- 17.- Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2020; 163(1):132–134
- 18.- Klopfenstein T, Kadiane NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et maladies infectieuses* 2020; 50:436–439
- 19.- Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & Neck* 2020; 20.- Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(9):1014-1015
- 21.- Vaira LA, Salzano G, et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10(9):1103-1104
- 22.- Marinosci A, Landis BN, et al. Possible link between anosmia and COVID 19: sniffing out the truth. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277:2149–215
- 23.- Han AY, Mukdad L, Long JL, et al. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chemical Senses* 2020; 45:423–428
- 24.- Nasir S, Iftikhar PM. Association of COVID-19 with Anosmia and Hypogeusia. *Am J Med Sci* 2020; 360(4):414

- 25.- Yazdanpanah N, Saghadzadeh A, Rezaei N. Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev Neurosci* 2020; 31(7):691–701
- 26.- Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Medical Hypotheses* 2020; 141:109757
- 27.- Politi LS, Salsano E, et al. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurology* 2020; 77(8):1028–1029
- 28.- Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, et al. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad Radiol* 2020; 27(6):892–893
- 29.- Lechien JR, Michel J, Radulesco T, et al. Clinical and Radiological Evaluations of COVID-19 Patients With Anosmia: Preliminary Report. *Laryngoscope* 2020; 130:2526–2531
- 30.- Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11:2152–2155
- 31.- Hopkins C, Surda P, et al. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020; 58:295-298
- 32.- Talavera B, García D, Martínez E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences* 2020; 419:117163
- 33.- Tanasa IA, Manciu C, Carauleanu A, et al. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID 19) - what is known? *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020; 20:2344-2347
- 34.- Hopkins C, Surda P, Kumar BN. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020; 58(3):295-298

## 9. Anexos.

Hoja de recolección de datos.

---

Edad:

Sexo:

Estado civil:

Ocupación:

Tiempo de evolución:

Cuadro clínico:

Hallazgos de laboratorio:

Hallazgos de imagenología:

Tiempo de hospitalización:

Comorbilidades:

Tratamiento:

---

Consentimiento informado.

	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL                  UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD                  COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD                  CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO                  (ADULTOS)</b>
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	
Procedimientos:	
Posibles riesgos y molestias:	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<h1 style="font-size: 100px; margin: 0;">NO APLICA</h1>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador responsable:	
Colaboradores:	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
Nombre y firma del sujeto _____	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento _____
Testigo 1 _____	Testigo 2 _____
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	