



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSGRADO
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“ALTERACIONES DEL OLFATO POR CORONAVIRUS (COVID-19): REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA”

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MAESTRÍA
EN EPIDEMIOLOGÍA.**

PRESENTADO POR:

CLAUDIA LISSETTE REYES GAMERO

OSCAR ARMANDO MARTINEZ MARTÍNEZ

ASESOR METODOLOGICO

MSC. JUAN JOSÉ VINDELL

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, MARZO 2021

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
AUTORIDADES PERÍODO 2019-2023

RECTOR

MSC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

VICERRECTOR ACADÉMICO

PHD. RAÚL ERNESTO AZCÚNAGA LÓPEZ

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO

ING. JUAN ROSA QUINTANILLA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

DECANA

MSC. JOSEFINA SIBRIAN DE RODRÍGUEZ

VICEDECANO

DR. SAÚL DÍAZ PEÑA

ESCUELA DE POSGRADO

DIRECTOR

DR. EDWAR ALEXANDER HERRERA RODRÍGUEZ

JEFA DEL PROGRAMA DE MAESTRÍAS

LICDA. MSP. LASTENIA DÁLIDE RAMOS DE LINARES

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirnos el privilegio de la educación continua y por situar los pilares que la conforman, nuestros padres, maestros y compañeros para la culminación satisfactoria de esta etapa.

A nuestros padres y familia por el apoyo incondicional perfectamente mantenido a través del tiempo, por ser ejemplo de perseverancia y constancia, por el valor mostrado de salir siempre adelante, pero más que nada por su amor en todo momento, formando seres humanos integrales.

A nuestros maestros por su gran apoyo y motivación, por su excelente desempeño humano y laboral, a la Universidad de El Salvador por brindarnos las oportunidades necesarias para lograr con éxito nuestras metas, formándonos con calidad académica, ética y profesional.

A la Escuela de Posgrado por brindarnos su ayuda y orientarnos en todo momento y hacer de este trabajo de investigación una bonita experiencia.

A nuestro asesor, por ser un elemento vital, excelente guía, con calidad humana y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

<i>AGRADECIMIENTOS</i>	<i>iii</i>
<i>RESUMEN</i>	<i>vi</i>
<i>INTRODUCCIÓN</i>	<i>vii</i>
<i>CAPITULO I</i>	<i>1</i>
<i>1.0 Planteamiento del Problema</i>	<i>1</i>
<i>1.1 Justificación</i>	<i>2</i>
<i>1.2 Objetivos:</i>	<i>2</i>
1.2.1 Objetivo General.....	<i>2</i>
1.2.2 Objetivos Específicos	<i>2</i>
<i>CAPITULO II</i>	<i>3</i>
<i>2.0 Marco Teórico</i>	<i>3</i>
2.1.1 Estado actual de COVID-19	<i>3</i>
2.1.2 Transmisión y evolución clínica.....	<i>5</i>
2.1.3 Mecanismos fisiopatológicos	<i>7</i>
2.1.4 Complicaciones	<i>8</i>
2.1.5 Evolución clínica de los trastornos olfativos y gustativos por infección por COVID-19	<i>9</i>
2.1.6 Diagnóstico diferencial.....	<i>11</i>
2.1.7 Métodos diagnósticos en trastornos olfatorios y COVID-19	<i>12</i>
<i>CAPITULO III</i>	<i>13</i>
<i>3.0 Metodología</i>	<i>13</i>
3.1 Método de la Investigación.....	<i>13</i>
3.2 Tipo de estudio	<i>13</i>
3.3 Estrategia o Diseño metodológico	<i>13</i>
3.4 Técnicas e instrumentos de indagación documental o de recolección de información.....	<i>14</i>

3.5 Plan de Tabulación de la información	16
3.6 Plan de análisis de resultados	21
3.7 Consideraciones éticas.....	21
<i>CAPITULO IV</i>	21
4.0 <i>Discusión de resultados</i>	21
<i>CAPITULO V</i>	23
5.0 <i>Conclusiones</i>	23
5.1 <i>Recomendaciones</i>	24
<i>FUENTES DE INFORMACION</i>	ix
<i>ANEXOS</i>	xv

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios identificados que reportan anosmia y ageusia en COVID-19	16
Tabla 2. Descripción de estudios con pacientes a quienes se les realizo pruebas.	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo:.....	15
-----------------------------------	----

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus no solo se limita en afectar el sistema respiratorio. Se evidencia un número incrementado de reportes en los que prevalece un compromiso de todos los sistemas, siendo uno de ellos, el Sistema Nervioso. Este nuevo coronavirus es potencialmente neuroinvasivo y la fisiopatología y transmisibilidad, es más afín para los receptores ECA 2, utilizando como vía de entrada los receptores olfativos, presentando síntomas como anosmia, documentada en reportes significativos de la literatura revisada.

Objetivo principal: Analizar la presencia de alteraciones del olfato como parte del cuadro clínico relacionado a COVID-19 por medio de estudios clínicos documentales de enero a septiembre 2020.

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura, donde se consideraron todos los artículos publicados en las siguientes bases de datos: Library Cochrane, Medscape, SciELO, Ebsco Host, Elibro, HINARI y DOAJ. Se utilizaron palabras clave utilizadas: anosmia, ageusia, COVID-19 o SARS-COV-2, trastornos del gusto, trastornos del olfato y quimiosensoriales, con sus respectivos equivalentes en inglés que contenían hallazgos de anosmia y ageusia ya sea reportados subjetivamente o estudiados objetivamente con la presencia, en pacientes con COVID-19.

Resultados: respecto a estos hallazgos, los cuales se han registrado de manera objetiva por investigaciones, han sido diagnosticados con enfermedad por coronavirus con prueba PCR o sospechosos. Esta heterogeneidad en la literatura revela la importancia de recopilar un registro objetivo de síntomas con la finalidad de realizar diagnóstico oportuno de la enfermedad así como dilucidar su evolución, prevención y resolución posterior a la enfermedad por coronavirus.

Conclusiones: con base a la literatura científica evidenciada la anosmia y ageusia representan síntomas comunes para el diagnóstico de COVID-19, principalmente en la etapa temprana de la enfermedad, lo que permitirá brindar un tratamiento efectivo e implementar medidas de control epidemiológico, disminuyendo así la morbimortalidad.

Palabras clave: anosmia, ageusia, COVID-19 o SARS-COV-2, trastornos del gusto, trastornos del olfato.

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China, un nuevo coronavirus, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, conocido como SARS-CoV-2, fue considerado, el causante de un número considerable de neumonías. En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), su director general declaró que el brote por este virus era una emergencia de salud pública de importancia internacional, declarándolo en febrero del mismo año, como enfermedad por Coronavirus, COVID-19 ¹.

La pandemia por COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 se continuó propagando a un ritmo exponencial de transmisión viral significativa a través de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos. La definición de caso fue dinámica y cambiante sumándose a ella nuevos síntomas tales como las alteraciones del olfato y el gusto, las cuales emergieron a manera de síntomas muy frecuentes a medida que la enfermedad avanzó en Europa.

Se reportaron numerosos estudios dentro de ellos, una publicación preliminar en Irán que mostró un aumento significativo en la anosmia de nueva aparición desde el brote de COVID-19 ²; además, un informe italiano de 59 pacientes hospitalizados con COVID-19 encontró que el 33% de sujetos informó un trastorno quimiosensorial ³. De acuerdo con la asociación europea de otorrinolaringología, un estudio realizado a 417 pacientes de un total de 12 hospitales de 4 países diferentes (España, Bélgica, Francia e Italia), evidenciaron que un 79% de los pacientes analizados no presentaron los síntomas comúnmente asociados a otras infecciones virales a nivel nasal como obstrucción nasal o rinorrea, síntomas, sino que presentaron alteraciones en cuanto al gusto, el 88% de los pacientes manifestó tener dificultad para identificar distintos sabores: dulce, salado o amargo ⁴.

Por esa razón es de interés epidemiológico elegir esta investigación debido a que las alteraciones del olfato y del gusto por coronavirus 2019 (en adelante COVID-19) tuvieron amplios y dinámicos reportes por la comunidad médica y científica, de acuerdo con la revisión de evidencia clínica documental de enero a septiembre 2020. Se evidencia que el registro de estos trastornos ya sea por un método diagnóstico subjetivo u objetivo, puede aportar una información valiosa para realizar un dictamen oportuno por medio de la

definición de caso, logrando así una comprensión más clara y evidente del momento y la asociación de la pérdida de olfato y el gusto en la historia natural de la enfermedad por COVID-19 y con lo cual puede ser beneficiosa al constatar que los pacientes con anosmia aguda están siendo portadores silenciosos de infección, logrando ser pieza clave en la transmisión de la enfermedad, a quienes si les realiza una detección temprana y medidas preventivas pueden evitarse una propagación mayor y posteriormente un pronóstico de la evolución de los síntomas mencionados hasta su probable remisión evitando secuelas severas o mortales específicamente en países con recursos limitados como el nuestro.

CAPITULO I

1.0 Planteamiento del Problema

Actualmente todas las naciones se enfrentan a esta pandemia de gran impacto, como resultado de la rápida propagación del nuevo coronavirus, SAR-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. Es importante conocer que aún falta por entender la fisiopatología de esta enfermedad, su variabilidad de signos y síntomas que esta genera. Se ha descrito en múltiples investigaciones científicas un porcentaje no menor de pacientes que desarrollan alteraciones del olfato. La comunidad científica y médica está constantemente publicando sus observaciones sobre este tema, siendo este un proceso dinámico de mucha información. Se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura en el Centro de Medicina basado en evidencia de Oxford, sobre las alteraciones del olfato y del gusto en los pacientes con COVID-19, donde se ha evidenciado que incidencia de hipoxemia/anosmia, de 5,1% hasta 85,7%, y de alteraciones del gusto de 5,6% hasta 88,8%⁷. En un estudio de casos control de 79 pacientes hospitalizados con RT-PCR positiva para COVID-19 y 40 pacientes con RT-PCR positiva para gripe, las alteraciones del gusto y el olfato aparecieron en 31 de los pacientes. En ellos, la duración de las alteraciones del gusto y el olfato fue de $7,5 \pm 3,2$ días, y en 12 se resolvieron completamente tras $7,4 \pm 2,3$ días⁸. En un estudio transversal en pacientes hospitalizados con COVID-19, de los 59 que pudieron realizar la encuesta, 20 (33,9%) presentaban alteración del gusto o el olfato; 12 pacientes (20,3%) comenzaron con los síntomas antes del ingreso y 8 (13,5%) durante la estancia hospitalaria⁹. Esta variabilidad de estudios se debe a que la mayoría de estos son principalmente retrospectivos, y varios ocuparon encuestas sin evaluación objetiva del olfato o gusto, limitando establecer con claridad la incidencia de estas alteraciones.

Por tanto, esta revisión bibliográfica tratará de responder a esta interrogante ¿la presencia de trastornos del olfato son síntomas característicos de infección por COVID-19?

1.1 Justificación

Aspectos como la invisibilidad de la sintomatología subclínica donde el 80% de la población será asintomático y el 20% presentará síntomas, y la sobreinformación por parte del paciente, han sido propuestos como factores precipitantes de crisis mayores de salud. Por tanto, estudiar la pérdida del sentido del olfato en personas con sospecha clínica de infección por este virus puede ser útil para identificar pacientes que requieran medidas de aislamiento y/o tratamiento inicial ante la posibilidad de tener infección por COVID-19, esta detección temprana de infectados podría reducir radicalmente su número evitando así la propagación del virus. A su vez, permitirá personas con pérdida repentina y grave del sentido del olfato puedan iniciar medidas de distanciamiento social, aislamiento domiciliario preventivo, mientras se le realiza la prueba de diagnóstico para el COVID-19 cuando esta sea posible. Por tanto, en este documento se tratará de exponer por medio de la evidencia clínica de diferentes fuentes bibliográficas que un trastorno olfatorio repentino en el marco de la pandemia COVID-19 y en ausencia de otras enfermedades respiratorias, como rinitis alérgica, rinosinusitis aguda o crónica, debe ser un signo de alertar a los médicos ante una infección por este virus.

1.2 Objetivos:

1.2.1 Objetivo General

Analizar la presencia de alteraciones del olfato como parte del cuadro clínico relacionado a COVID-19 por medio de estudios clínicos documentales de enero a septiembre 2020.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Revisar la fisiopatología de los trastornos olfativos causada por COVID-19.
2. Identificar la frecuencia de la presentación de trastornos de olfato de las personas diagnosticadas con COVID-19.
3. Determinar el método diagnóstico documentado en los que se evidencie los trastornos del olfato en COVID-19.

CAPITULO II

2.0 Marco Teórico

2.1.1 Estado actual de COVID-19

Los coronavirus se descubrieron desde la década de los 60's y reciben su nombre por la morfología de corona, sin embargo, una patología respiratoria aguda, producida por un nuevo coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 o SARS-CoV-2 anteriormente conocido como 2019-nCoV) se identificó en China como el origen de la enfermedad del COVID-19. En enero, se reportó el primer caso confirmado en Estados Unidos y el 26 de febrero Brasil notificó su primer caso en América Latina y el Caribe; a finales de marzo de 2020, Europa era el epicentro de la epidemia, principalmente España e Italia ¹, desde ese momento, este virus se ha propagado a los 54 países y territorios de la región y en marzo 2020 fue declarado como pandemia, donde se reportaban más de 188,949 casos confirmados y 3,561 muertes por este virus ⁶. Con mayor número de casos confirmados y fallecidos en Estados Unidos, España, Italia, Francia y el Reino Unido. Hasta septiembre de 2020, había 27,553 casos confirmados en El Salvador, con 811 víctimas mortales por esta enfermedad ^{6,7}.

Una de las definiciones fundamentales para poder entender el comportamiento de este nuevo virus, es comprender el curso de una epidemia, la cual se define por una serie de factores claves, donde algunos actualmente aún se desconocen para COVID-19, no obstante la literatura fue en aumento en poco tiempo y muchos investigadores definieron que el SARS-CoV-2, el agente de la pandemia COVID-19, tiene una homología de secuencia del 80% con el SARS-CoV-1 y una similitud del 96-98% con los coronavirus aislados de murciélagos ⁸.

Teniendo en cuenta, el número básico de reproducción (R0) que se define, como la cifra promedio de casos secundarios generados por un caso primario. Esto ocurre cuando la población es en gran medida susceptible a la infección. Así, se determina la cifra total de personas que probablemente estén infectadas. Por tanto, para que se produzca una epidemia,

el valor R_0 debe ser mayor que la unidad de valor. Por ejemplo, el sarampión, el R_0 se estima un aproximado de 15. Para el coronavirus, la estimación de R_0 está en alrededor del 2.5⁹.

A medida que avanza una enfermedad, el número de reproducción efectiva (R) disminuye. De hecho, cae por debajo de la unidad del valor cuando el padecimiento ha alcanzado su punto máximo y luego decae, ya sea por el agotamiento de las personas susceptibles a la infección o el impacto de las medidas de control. Ahora bien, la velocidad de propagación inicial de la epidemia, su período de duplicación o el intervalo en serie relacionado, es decir, el lapso promedio que tarda un usuario infectado en transmitir la infección a otros y la duración probable de la epidemia están determinados por factores como el tiempo transcurrido desde la inoculación hasta que la persona es infecciosa para otros y la duración media de esa enfermedad¹⁰.

Con relación al coronavirus, al momento de plasmar esta búsqueda bibliográfica, aún se encontraban por determinar sobre cómo se podrá medir la viremia y el comportamiento de estos pacientes asintomáticos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente el 80% de las personas con COVID-19 tienen enfermedad leve o asintomática, el 14% tiene afección grave y el 6% está muy grave^{6,7}. Cuando surge una nueva enfermedad infecciosa, las definiciones de caso adecuadas, son importantes para el diagnóstico clínico y la vigilancia de la salud pública. El seguimiento del número de casos a lo largo del tiempo es primordial para establecer la velocidad de propagación y la eficacia de las intervenciones¹¹. Esto implica, según esta investigación, que el control basado en las sintomatologías es probable, cuando la evidencia demuestra las inferencias de tasas en casos leves o con síntomas que permitan definir caso clínico y actuar de manera temprana en la toma de medidas para evitar contagios.

El COVID-19 y sus complicaciones son una grave amenaza para la supervivencia y el bienestar de un número considerable de personas, en especial adultos mayores, según datos de la OMS, fue notificado por primera vez en Wuhan (China) el 31 de diciembre de 2019. Hasta septiembre de 2020 se contabilizaban 4,434,653 casos confirmados de COVID-19 donde se incluyen 302,169 muertes en más de 120 naciones^{4,12}, incluyendo El Salvador; que

de no mediar intervención preventivas tempranas se habría evidenciado el colapso de los mejores sistemas de salud; hace un par de meses esta era considerada como una gripe común que afectaba exclusivamente a la población de adulto mayor y de países industrializados, pero hoy en día es frecuente entre todas las edades, razas y regiones.

2.1.2 Transmisión y evolución clínica

En un primer momento que la enfermedad COVID-19 estaban vinculados a la exposición directa al mercado mayorista de mariscos de Huanan de Wuhan, se presumía que el contagio de animal a humano era el principal componente. Sin embargo, los casos posteriores no se asociaron con este mecanismo de transmisión. Por lo tanto, se concluyó que el virus se transmite de persona a persona, y que los usuarios con enfermedad leve o asintomáticas son la fuente más frecuente de propagación del COVID-19 ¹. Al igual que con otros patógenos respiratorios, incluidos la gripe y el rinovirus, se cree que la transferencia se produce a través de las gotitas respiratorias (partículas >5-10 µm de diámetro) de la tos y los estornudos. La transmisión por aerosol también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas de aspiración en espacios cerrados ¹³.

Un estudio realizado en China en julio 2020, evidenció que para la propagación del COVID-19 es necesario un contacto estrecho entre las personas, donde los individuos presintomáticos, como los que solo presentan síntomas leves y asintomáticos pueden contribuir a un 80% de la transmisión de COVID-19. La diseminación, de hecho, se limita principalmente a los miembros de la familia, los profesionales de la salud y otros contactos cercanos (6 pies, 1.8 metros) ¹⁴. En cuanto a la duración de la contaminación en objetos y superficies, un estudio demostró que el COVID-19 se puede encontrar en el plástico hasta 2-3 días, en el acero inoxidable incluso 2-3 días, en el cartón hasta 1 día, en el cobre hasta 4 horas. Además, parece que la inoculación es mayor en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que en los pabellones generales y el COVID-19 puede encontrarse en los suelos, ratones de ordenador, cubos de basura y pasamanos de las camas de los enfermos, así como en el aire a una distancia de inclusive 4 metros de los pacientes ¹⁴.

La CDC (Center for Disease Control and Prevention), demostró que el período de incubación de este virus puede ser generalmente de 3 a 7 días (mediana de 5.1 días, similar al SARS) incluso 2 semanas, ya que el tiempo más largo desde la infección hasta los síntomas fue de 12.5 días (IC 95%, 9.2 a 18). Estos datos también mostraron que esta nueva epidemia se duplicaba aproximadamente luego de siete días, mientras que el número básico de reproducción (R_0 - R nada) es 2.2 a 2.5. En otras palabras, en promedio, cada paciente transmite el virus a otros 2.2 individuos, por tanto, las estimaciones de la R_0 de la epidemia de SARS-CoV en 2002-2003 fueron alrededor de 3¹³.

Otro estudio de la transmisión del SARS-CoV-1, por ejemplo, encontró que los superpropagadores desempeñan un papel importante en su propagación que, en todas las demás infecciones virales respiratorias evaluadas, estas consideraciones son de importancia adicional a la luz de la creciente evidencia de que una gran proporción de transmisiones de COVID-19 ocurren mientras los transmisores tienen pocos o ningún síntoma y evidencia de que se transmite. vía aérea, así como de contacto y de gotitas¹⁵.

De acuerdo a la OMS se indican los criterios para dar por terminado el aislamiento de los pacientes (es decir, la suspensión de las precauciones basadas en la transmisión) sin que se requiera que vuelvan a someterse a pruebas:

- Para los pacientes sintomáticos: 10 días después de la aparición de síntomas, más por lo menos otros 3 días sin manifestaciones (incluido sin presencia de fiebre ni síntomas respiratorios).
- Para los casos asintomáticos: 10 días después de dar positivo en la prueba del COVID-19.

Con relación al cuadro clínico de COVID-19 varía desde usuarios asintomáticos hasta pacientes con insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica, con riesgo de compromiso sistémico dado por sepsis, choque séptico y Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO). El 80% de las veces los síntomas son leves y consisten en fiebre (98%), tos seca (76%), odinofagia, cefalea (8%), rinorrea, mialgias y/o astenia (44%). En estadíos más graves está la disnea (55%), taquipnea, cianosis e hipoxia. Además, se relaciona

con linfopenia, leucopenia y elevación de los marcadores de respuesta inflamatoria a manera de Velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) ¹⁶. Un dato característico es el aumento de reportes de un número creciente de casos de COVID-19 cuya primera y única manifestación es la pérdida del olfato, cabe mencionar el estudio en Corea del Sur, en el cual se reportaron hasta un 30% de personas con prueba positiva para COVID-19, los cuales presentaron anosmia como única sintomatología; en Alemania 2/3 de los casos confirmados de esta enfermedad referían anosmia, e igual manera en Irán, Estados Unidos, Francia, Italia y el Reino Unido ¹⁷.

2.1.3 Mecanismos fisiopatológicos

Según un estudio realizado en historial clínico de pacientes fallecidos positivos a COVID-19 en el Hospital Rebagliati Lima-Perú, identificó que 14 casos, 78.6% de sexo masculino, edad promedio 73.4 años (rango 26 a 97), se encontró una serie de factores de riesgo en un 92.9% de ellos, la edad, hipertensión arterial y obesidad ^{18,19}. Otros estudios de la National Institutes of Health (NIH) demostraron que las variantes graves de la infección se asocian con varias características de riesgo, que incluyen edad avanzada, síndrome metabólico, diabetes, sobrepeso, enfermedad inflamatoria o autoinmune crónica y otras enfermedades infecciosas preexistentes, todas teniendo en común la preexistencia de una condición proinflamatoria ⁹.

Existe una clara evidencia, de que al dirigirse a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) -su receptor natural-, el COVID-19 afectaría principalmente al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuyo desequilibrio desencadena diversos síntomas patológicos asociados a la sintomatología.

Los síntomas mayormente presentados fueron: disnea, fiebre y tos, con tiempo de enfermedad 8 días (+/- 3.0); los signos polipnea y estertores respiratorios. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron Proteína C Reactiva elevada (promedio 22 mg/dl) e hipoxemia. La presentación radiológica predominante fue infiltrado pulmonar intersticial bilateral en vidrio esmerilado. Ingresaron a ventilación mecánica 78.6% (11 de 14 casos); recibió azitromicina 71.4%, hidroxiclороquina 64.3% y antibióticos de amplio espectro 57.1% de los casos; con estancia hospitalaria de 4.7 días (+/-2,4) ¹⁸.

Estudios revisados demuestran que el sobrepeso es un factor de riesgo para la hospitalización e ingreso en UCI en casos de enfermedad por COVID-19, desarrollándose más rápidamente complicaciones. Según estudios en Francia, se identificó que pacientes con obesidad severa fueron los más requirieron ventilación mecánica invasiva, siendo independiente de la edad y sexo ²⁰. Además, en usuarios ancianos o con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable, donde la hipertensión arterial (24%), la diabetes mellitus (16%), la cardiopatía isquémica (6%), la patología cerebro vascular (2.3%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.5%) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19 ²¹.

Otro de los factores de riesgo que cabe mencionar son las personas de primera línea por su frecuente exposición están más propensos a presentar el virus como lo fue en el Reino Unido y los EE. UU., se evidenció el peligro de no informar una prueba positiva para COVID-19, la cual aumentó la transmisión entre los trabajadores de atención médica de primera línea, por lo que se insta a los sistemas de atención de la salud en todos los países a garantizar la disponibilidad adecuada de EPP y desarrollar estrategias adicionales para proteger al recurso humano en salud del COVID-19, particularmente aquellos de origen negro, asiático y de minorías étnicas ²².

2.1.4 Complicaciones

El rol que juega el sistema inmune ante la infección por COVID-19, dependerá de su carga viral, según algunos estudios, se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas, y que recuerda al síndrome de linfocitopenia hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales ²³. Los resultados más altos de copias de COVID-19 por célula, se detectaron en el tracto respiratorio y los niveles más bajos se descubrieron en los riñones, el hígado, el corazón, el cerebro y la sangre. Estos hallazgos indican un amplio organotropismo de COVID-19 ²⁴.

La incidencia de las complicaciones neurológicas por COVID-19 se desconoce. Los pacientes con COVID-19 grave adquieren una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de necropsia han mostrado la

presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en usuarios fallecidos con COVID-19, se hace mención que la cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36.4% presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24.8%), periférico (10.7%) y musculoesquelético (10.7%). Las sintomatologías neurológicas comúnmente presentadas fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19 (45.5% frente a 30%)²⁵.

La cefalea es el síntoma habitual en personas afectas de COVID-19 en China. En la serie de Guan, más de 1,000 enfermos de COVID-19, el 13.6% menciona cefalea (el 15% en las formas graves). La intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos²¹. En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos. Además, el 15% de los pacientes describía mialgias, un 13.7% presentaba niveles elevados de creatincinasa (el 19% en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0.2%) en personas con COVID-19 no grave. Los trastornos del olfato se describirán en el siguiente apartado.

2.1.5 Evolución clínica de los trastornos olfativos y gustativos por infección por COVID-19

Fisiopatología descrita del sistema olfatorio por infección COVID-19.

La presentación de una disfunción olfatoria en las infecciones virales como el resfriado común o la gripe es muy frecuente y muchos virus pueden conducir está a través de una reacción inflamatoria en la mucosa nasal, con mayor producción de mucosidad, y en el neuroepitelio olfatorio. Los agentes más conocidos son el rinovirus, parainfluenza, Epstein-Barr y otros coronavirus.

Luego de una trasmisión por vía respiratoria, puede sobrevenir eventualmente una infección cerebral directa por COVID-19, a través del transporte axonal, por medio del nervio olfatorio,

afectando la corteza olfatoria y otras estructuras en el lóbulo temporal y potencialmente el tallo encefálico ²⁶. Un grupo de investigadores en España observaron que la anosmia y la disgeusia fueron la primera manifestación clínica en el 60% de los casos ²⁶.

Otros hallazgos han demostrado que tanto la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) como la ECA2 se encuentran en la membrana citoplasmática de las células endoteliales arteriales y venosas y en las células del músculo liso arterial. La ECA2 se expresa en varios órganos, pero en particular, está presente en el epitelio nasal humano, en las células alveolares y del intestino delgado ²⁷.

También se informaron trastornos neurológicos como alteraciones de la conciencia. Ocurrieron en el 19.6% de los casos y tendieron a manifestarse principalmente en pacientes mayores y en expedientes graves y avanzados. El seguimiento de la pérdida de olfato pos-viral mostró que más del 80% de los pacientes presentaron recuperación subjetiva después de un año. La fisiopatología exacta de anosmia pos-viral continúa en estudio. No hay síntomas específicos en las vías aéreas superiores que permitan distinguir el COVID-19 de manera confiable de otros tipos de infecciones respiratorias virales ²⁸.

Parecen probables dos causas:

- Durante la infección de las vías respiratorias superiores la pérdida de olfato se produce como resultado de la inflamación nasal, el edema de la mucosa y la obstrucción del flujo de aire hacia la rima olfatoria.
- La pérdida pos-viral del olfato se produce por infección e inflamación directa de la mucosa olfativa con la consecuente neurodegeneración del neuroepitelio olfativo. El daño del sistema olfatorio periférico y su disfunción, con la consiguiente hiposmia e incluso anosmia, podría ser un indicador relevante de la progresión de la enfermedad.

2.1.6 Diagnóstico diferencial

Muchas patologías pueden estar asociadas con la disfunción olfatoria, siendo estas de causas congénitas, los trastornos postinfecciosos, las enfermedades rinosinuales, el traumatismo craneoencefálico y las afecciones neurodegenerativas ^{29,30}:

- Anosmia congénita: (hipoplasia o aplasia del bulbo olfatorio y las estructuras olfatorias) es muy infrecuente y puede presentarse de forma aislada o como síndrome, por lo que se recomienda descartar los síndromes de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrópico) y Turner (alteración del cromosoma X) y otras patologías congénitas a modo de ciliopatías (síndrome de Bardet-Biedl, amaurosis congénita de Lever) o la neuropatía hereditaria sensitivo autonómica.
- Hiposmia/anosmia postinfecciosa: (resfriado común, gripe) podría alterar el olfato por un trastorno combinado inflamatorio/conductivo y neurodegenerativo.
- Enfermedades inflamatorias naso-sinuales: como la rinitis alérgica o la rinosinusitis crónica/poliposis nasal, pueden provocar trastornos conductivos e inflamatorios, impidiendo a los odorantes llegar a los receptores del epitelio olfativo o provocando una neurodegeneración inflamatoria del neuroepitelio respiratorio.
- Enfermedades neurodegenerativas: incluido el Alzheimer y el Parkinson, siendo trastornos neurosensoriales derivados de la recepción o el procesamiento deficiente de un estímulo por los receptores olfativos, las neuronas olfativas o las vías hacia los centros de olfato del Sistema Nervioso Central ³.
- Disfunción olfatoria por traumatismo craneoencefálico: son trastornos neurosensoriales que los pacientes y el personal sanitario suelen pasar por alto tras accidentes graves debido a que se centran en la estabilización y el tratamiento inicial del paciente.

2.1.7 Métodos diagnósticos en trastornos olfatorios y COVID-19

Se ha evidenciado que existen numerosas técnicas y herramientas disponibles para explorar los trastornos del olfato, ya sean de forma subjetiva y objetiva, pero esta evaluación depende en gran medida de la colaboración del paciente, la cultura, el explorador, también depende de factores ambientales, edad, sexo, hábitos tóxicos, trabajo, antecedentes clínicos, tiempo de exposición y aspectos sociales.

En el contexto COVID-19 y anosmia se ha evidenciado el uso de pruebas subjetivas, como la olfatometría del University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), siendo la prueba más utilizada en todo el mundo. En ella los olores ($n = 40$) son liberados rascando el aroma micro encapsulado en una etiqueta montada en un papel. En esta pueden estudiarse con un método cuantitativo, cuando las variaciones olfativas en función de la concentración de la sustancia olorosa y la cantidad de los olores detectados pueden dar un resultado de anosmia (pérdida total), hiposmia (pérdida parcial) o normosmia (olfato normal). Y en el método cualitativo analiza la capacidad para describir cualidades de los olores, analizando el error en la respuesta sobre un olor conocido a partir de una lista de cuatro o cinco alternativas, de las que solo una es correcta ³¹.

En un estudio de evaluación objetiva en Irán, utilizaron la prueba de identificación UPSIT, que demostró que el 98% de los pacientes con COVID-19 ($n = 60$) presentaban algún tipo de trastorno olfatorio, con un 33% de pérdida grave y un 58% de anosmia. Otro estudio en Italia encontró el 73,6% (53 pacientes) de los enfermos con COVID-19 ($n = 72$) ³².

CAPITULO III

3.0 Metodología

3.1 Método de la Investigación

Esta investigación será un panorama de la problemática de la pandemia donde se analizará toda la información relevante para esta investigación.

3.2 Tipo de estudio

El enfoque investigativo de este proyecto es de tipo revisión narrativa, puesto que busca responder a la pregunta investigadora, donde se buscará documentar a través de las conceptualizaciones de diversas fuentes, recolectar datos y reflexiones para su posterior interpretación en relación con el tema planteado.

3.3 Estrategia o Diseño metodológico

Para la estrategia de búsqueda se realizó una revisión de la literatura, donde se consideraron todos los artículos que informaron síntomas de anosmia y ageusia ya sea reportados subjetivamente o estudiados objetivamente con la presencia, en pacientes con COVID-19.

Se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de artículos publicados en las siguientes bases de datos: Library Cochrane, Medscape, SciELO, Ebsco Host, Elibro, HINARI y DOAJ. Donde se utilizaron palabras clave utilizadas: anosmia, ageusia, COVID-19 o SARS-COV-2, trastornos del gusto, trastornos del olfato y quimiosensoriales, con sus respectivos equivalentes en inglés.

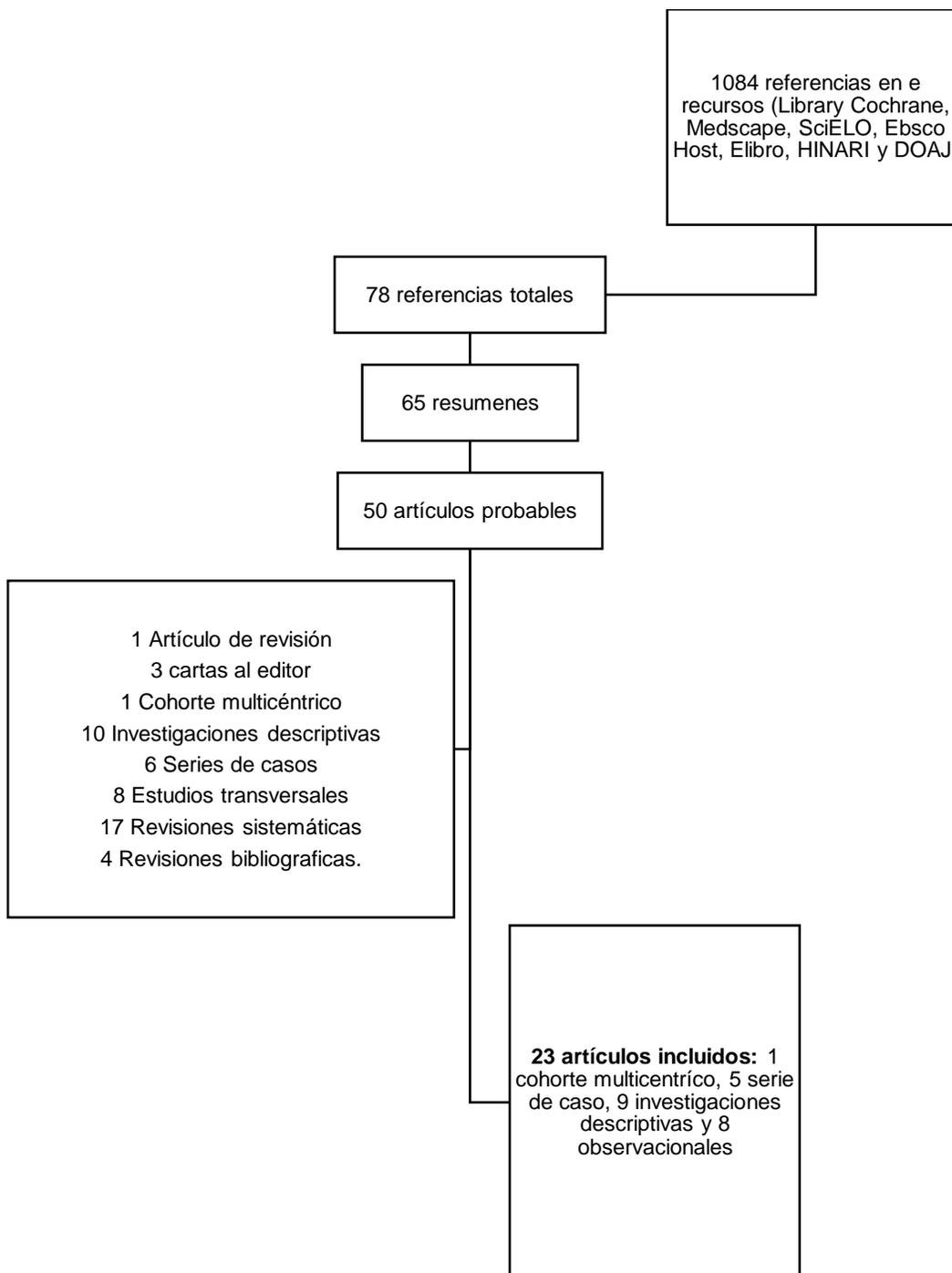
Los artículos adecuados se seleccionaron en dos etapas. En primer lugar, los autores examinaron de forma independiente el título y el resumen de cada artículo. Posteriormente, con el asesor se llevó a cabo el consenso para discutir, si dichos escritos cumplían con los requisitos de criterios de inclusión.

También se realizó un análisis de calidad de las investigaciones incluidas. Debido a que solo se publicaron informes de casos y series de casos, no se esperaba incluir estudios con altos niveles de evidencia convencionales, por lo tanto, se incluyeron artículos científicos, revisiones bibliográficas y publicaciones con metodología cuantitativa elaborados en idioma español e inglés que estaban disponibles en textos completos, los cuales describen la presencia de las alteraciones o trastornos del olfato y del gusto en enfermedad causada por COVID-19, así como estudios de revisiones sistemáticas (descriptivas) publicados de enero a septiembre del año 2020.

3.4 Técnicas e instrumentos de indagación documental o de recolección de información

Se seleccionaron 23 estudios que presentaban los hallazgos considerados por la investigación tomando en cuenta las características más frecuentes como la presencia de anosmia y ageusia en pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 ya sea con pruebas de PCR positiva o negativa o de manera clínica por medio de un diagrama de flujo de los estudios de inclusión y exclusión (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo:



3.5 Plan de Tabulación de la información

De los 23 estudios identificados e incluidos que presentan hallazgos sobre síntomas reportados de anosmia y ageusia en pacientes COVID-19, se resumen en la tabla 1:

Tabla 1. Estudios identificados que reportan anosmia y ageusia en COVID-19

Estudios identificados	Cantidad de estudios
Estudios descriptivos	9
Cohorte Multicéntrico	1
Estudios Transversales observacionales	8
Series de casos	5
Total	23

Tabla 2. Descripción de estudios con pacientes a quienes se les realizo pruebas.

Autores	Tipo de Estudio	N° de pacientes	Características de la población	Método de confirmación
Joffily Lucia, et al. 2020	Observacional transversal	725	Pacientes ambulatorios en Brasil que informaron pérdida repentina parcial o total del sentido del olfato de marzo a abril de 2020.	No se especifica. Test COVID_19
J. Barón-Sánchez, et al. 2020	Estudio Observacional transversal	La muestra final incluyó a 86 participantes.	Mayores de 18 años, aparición repentina de pérdida o alteraciones olfativas o gustativas que se presentan entre el 15 de marzo y el 30 de abril de 2020, y capacidad para completar una encuesta ya sea en línea o por teléfono.	RT-PCR
Tostmann A, et al. 2020	Estudio Observacional transversal	803	La mayoría de los encuestados eran mujeres (82,9%) y tenían entre 21 y 40 años (55,7%)	RT - PCR
Yan CH, et al. 2020	Estudio Observacional transversal	Un total de 1480 pacientes	Pacientes con síntomas similares a los de la influenza se sometieron a la prueba de COVID-19 entre el 3 de marzo de 2020 y el 29 de marzo de 2020.	RT - PCR
Gorzkowski V, et al. 2020.	Estudio Observacional transversal	Un total de 229 pacientes	Pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio del 1 al 31 de marzo de 2020. Entre la edad media, 38,5 años (120 hombres y 89 mujeres).	RT - PCR

Autores	Tipo de Estudio	N° de pacientes	Características de la población	Método de confirmación
Speth MM, et al. 2020	Estudio transversal prospectivo.	114 pacientes.	Con una edad media de 44,6 años. Los no fumadores constituían el 70,1% de los participantes, mientras que el 19,3% eran fumadores anteriores y el 10,5% fumaban actualmente.	RT - PCR
Hopkins C, et al. 2020.	Estudio Observacional	382	Las edades corresponden a 26 de 18-24; 42 entre 25-29; 111 entre 30-39; 97 entre 40-49; 28 entre 60-69 y 7 entre 70-79 años.	RT - PCR
King JA, et al. 2020	Estudio observacional	2463 niños	Para este estudio, incluimos a todos los pacientes pediátricos (<18 años).	RT - PCR
Menni C, et al. 2020.	Investigación descriptiva.	1702	edad entre 16 y 90; altura (cm) entre 110 y 220; peso (kg) entre 40 y 200; IMC (kg / m ²) entre 14 y 55; y temperatura (en C) entre 35 y 42 y 476 hombre y 1226 mujeres.	RT - PCR
Lechien JR, et al. 2020;	Investigación descriptiva.	417	Pacientes de COVID-19 de leves a moderados completaron el estudio (263 mujeres).	RT - PCR
Uygun Ö, et al. 2020.	Investigación descriptiva	3458	2341 mujeres; y 1117 hombres, con una edad media de 43,21 ± 11,2 años contribuyeron a la encuesta.	RT - PCR
Denis F, Galmiche S, et al. 2020	Estudio descriptivo.	3.799.535	Pacientes de mediana de edad 37 años; rango 15-99 años. No se realizó prueba en todos.	RT-PCR

Autores	Tipo de Estudio	N° de pacientes	Características de la población	Método de confirmación
Lechien JR, et al. 2020.	Investigación descriptiva, serie de casos.	86	Había 56 mujeres (65,1%) y 30 hombres (34,9%). La edad media fue de 42 ± 12 años. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.	RT - PCR y serología para IgG e IgM para SARS - CoV - 2
Dreyer Nancy A, et al. 2020.	Investigación descriptiva	12,117	71% mujeres; mediana de edad 43 años y 24% no caucásicos., con un 13% de más de 60 años.	RT-PCR
Hopkins C, Surda P, Kumar N. 2020.	Investigación descriptiva	2428	El 64% de los encuestados tenía menos de 40 años.	Autodiagnostico por sintoma de anosmia reciente.
Vahey GM, et al. 2020.	Estudio descriptivo.	364	La mediana de edad en participantes fue de 50 años (rango de 2 meses a 94 años); 187 (51%) eran hombres, 288 (79%) identificados como blancos y 75 (21%) identificados como hispanos.	RT-PCR
Lechner M, et al. 2020	Estudio descriptivo.	262	Trabajadores de la salud de cuatro hospitales de Londres, Reino Unido 59% eran mujeres. 58% eran menores de 40 años y 6% mayores de 60 años.	RT-PCR
Vaira LA, et al. 2020	Estudio de casos	72	27 hombres, 45 mujeres, edad media 49,2 años, rango entre 26-90 años.	RT-PCR
Moein ST, Hashemian SM, Tabarsi P, Doty RL. 2020.	Estudio de casos	82	54 masculinos y 28 femeninos, con edad media entre los 45 años y el 39% tenían un estudio técnico o superior.	RT-PCR

Autores	Tipo de Estudio	N° de pacientes	Características de la población	Método de confirmación
Ho BE, Ho AP, Ho MA, Ho EC. 2020	Estudio de casos	7	Grupo familiar entre los 17 y los 54 años. 5 mujeres y 2 hombres.	RT-PCR
Mao L , Wang M , Chen S , et al. 2020.	Serie de casos retrospectiva	214	Su edad promedio fue de $52,7 \pm 15,5$ años y 127 (59,3%) eran mujeres.	RT-PCR
Lima MA, Silva MTT, Oliveira RV, Soares CN, Takano CL, Azevedo AE, et al.	Serie de casos	57	Con una edad media de 41,4 años ($\pm 10,4$) y el 54,4% eran mujeres,	RT-PCR
Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucurullo M, et al. 2020.	Cohorte Multicéntrico	345	146 hombres, 199 mujeres, edad media 48,5 años. 161 pacientes en cuarentena domiciliaria, asignados al grupo de cuarentena y evaluados de forma remota, y 184 pacientes hospitalizados, asignados al grupo de hospitalizados y evaluados directamente por los operadores del hospital.	RT-PCR

3.6 Plan de análisis de resultados

Para el análisis de resultados de acuerdo con las variables presentadas en la muestra recopiladas en la investigación, se seleccionaron los 23 estudios identificados y haciendo uso del diagrama de flujo que permitió realizar la descripción de estudios con pacientes a quienes se les realizó pruebas, en el cual se genera una discusión clínica de los hallazgos encontrados.

3.7 Consideraciones éticas

Se ha realizado un resumen narrativo donde se ha respetado a cada uno de los autores de los artículos citados.

CAPITULO IV

4.0 Discusión de resultados

La pandemia por COVID-19 es un entorno difícil para la toma de decisiones clínicas en salud. Este escenario, precisa de tener conceptos fundamentales sobre la toma de decisiones basadas en certezas con respecto a brindar o no cierta intervención. Para ello, es imperativo realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias. La toma de decisiones deberá ser en base a la plausibilidad fisiopatológica, las observaciones realizadas durante la práctica clínica, la certidumbre de estudios clínicos, y para ello se toma como primer punto formular una pregunta en específico e iniciar una búsqueda de estudios que respondan a dicha pregunta, como a su vez leer críticamente los mismos e incluso reevaluar la evidencia encontrada.

En lo referente al nuevo coronavirus, causante de la enfermedad COVID-19, aún hace falta entender su fisiopatología y la variabilidad de sus signos y síntomas. Se ha visto a bien ahondar dentro de los síntomas descritos, especialmente en el porcentaje no menor de pacientes que han desarrollado alteraciones del olfato dentro de las constantes publicaciones que la comunidad médica y científica ha realizado. Cabe destacar que no solo la comunidad científica ha buscado información sobre esto, pues ahora con el alcance de la tecnología, también la población en general, en cuanto a lo relacionado con el olfato y la aparición de la infección por COVID-19 en

países como Italia, España, el Reino Unido, los EE. UU., Alemania, Francia, Irán y los Países Bajos, siendo este un llamado para incluir la anosmia y ageusia en la lista de posibles síntomas.

Aún hay vacíos en la especificación de las vías involucradas en la pérdida del olfato causada por el COVID-19; sin embargo, se ha considerado la gran afinidad del virus por los receptores ACE-2, que se encuentran presentes en grandes cantidades en la cavidad nasal y el bulbo olfatorio. Siendo la causa más probable de hipogeusia e hiposmia transitorias en pacientes infectados con COVID-19 el contacto directo y la interacción del virus con los receptores gustativos o las células receptoras olfativas.

En lo referente al perfil presentado de síntomas de COVID-19, la literatura que fue revisada los síntomas generales y los síntomas de las vías respiratorias superiores se presentaron más temprano en la enfermedad, la anosmia, la ageusia, los síntomas de las vías respiratorias inferiores y los síntomas gastrointestinales ocurrieron más tarde de acuerdo con los estudios. Todos estos síntomas generales fueron informados de manera aislada en la descripción de los pacientes, habiéndose reportado desde una evaluación olfativa, objetiva de la pérdida del olfato auto informada y desde una evaluación subjetiva de los mismos, la constante de estos estudios es que los trastornos olfatorios y gustativos son síntomas prevalentes en pacientes con COVID-19, que pueden no tener síntomas nasales y que en su mayoría se manifiestan en pacientes ambulatorios, pero que causan grandes porcentajes de contagios.

En buena proporción de estudios los síntomas de anosmia y ageusia se consideraron junto con otros factores epidemiológicos en las decisiones clínicas y de salud pública con respecto a los posibles casos de COVID-19. Algunos de los estudios de casos reportados se les administraron la prueba de identificación del olfato. La evidencia revisada sugiere que utilizando un instrumento simple y objetivo es posible detectar grados más sutiles de disfunción olfativa en COVID-19 de lo que los pacientes pueden informar subjetivamente, siendo estos síntomas extremadamente comunes en la fase aguda de la enfermedad.

Los resultados encontrados en las revisiones narrativas demostraron que es probable que exista una asociación entre las disfunciones del olfato y el gusto auto informadas y la infección por COVID-19 en estos pacientes. Es viable el compromiso a nivel del sistema nervioso en infecciones por COVID-19, tanto a nivel central (cefalea, compromiso de conciencia, patología cerebrovascular, etc.) como periférico (mialgias, anosmia, ageusia, entre otros), debiendo

establecerse aún el mecanismo de este daño. Los trastornos del gusto y del olfato pueden ser indicadores útiles de la infección por COVID-19 en casos leves y moderados, siendo grados variables de: anosmia, hiposmia, parosmia, fantosmia y cacosmia.

Los trastornos del gusto se han reportado, como afectación de todos o alguno de los sabores primarios. Las frecuencias reportadas mediante encuestas o cuestionarios son mayores a las identificadas con pruebas objetivas. La existencia de alteraciones del olfato en los procesos infecciosos de vías altas no es un síntoma nuevo de las mismas, y se sabe que hay una alteración de tipo obstructivo, que se resuelve cuando lo hace el resto de los síntomas agudos. En algunos casos puede aparecer una disfunción olfatoria postviral de tipo neurosensorial que tarda semanas o meses en desaparecer, muchos de los casos en COVID 19 continuaron mostrando disfunción de 6 a 8 semanas después de la aparición de los síntomas.

Los trastornos olfativos y gustativos son síntomas prevalentes en la infección leve por COVID-19, gran parte de los pacientes no presentan congestión nasal o rinorrea asociada y un grupo reducido de pacientes los presentan de forma aislada. Los síntomas generales no respiratorios y la anosmia estaban fuertemente asociados con la positividad de la prueba. En los individuos ambulatorios con síntomas similares a los de la influenza, la disfunción quimiosensorial se asoció fuertemente con la infección por COVID-19 y se debe considerar cuando se examinan los síntomas, aunque los pacientes informan por debajo de la frecuencia de los trastornos quimiosensibles.

CAPITULO V

5.0 Conclusiones

1. Conforme a la fisiopatología de los trastornos olfativos y del gusto en COVID 19, se ha considerado la gran afinidad del virus por los receptores ACE-2, siendo la causa probable de hipogeusia e hiposmia transitorias en pacientes infectados con COVID-19. Su fisiopatología es cada vez más trascendental para comprender el desarrollo de la enfermedad; asimismo, la literatura se limita por ser un organismo emergente, siendo importante indagar en síntomas de anosmia y augesia y su asociación con COVID-19,

debido a que la presencia de estos síntomas puede usarse y registrarse para una mejor detección de casos por COVID-19 y posteriormente evitar su propagación.

2. Los trastornos del olfato y el gusto evidenciados en la literatura científica, representan síntomas sumamente importantes para el diagnóstico oportuno de COVID-19, principalmente en la etapa temprana de la enfermedad, lo que permitirá brindar un tratamiento efectivo, medidas de control epidemiológico, lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad.
3. Dentro de los métodos diagnósticos documentados, como la olfatometría del University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), para determinar trastornos del olfato en COVID-19 en la revisión de los estudios, parece que la anosmia es un síntoma habitual, las limitaciones en las investigaciones dificultan la toma de decisiones a nivel clínico y ponen de manifiesto la necesidad de recoger datos de manera fiable acerca de estos síntomas.

5.1 Recomendaciones

1. El conocimiento de la evolución espontánea de los trastornos olfatorios permite tranquilizar a los pacientes y ampliar los conocimientos a los prestadores de salud que apoyen en la planificación de estrategias terapéuticas para la disfunción olfativa persistente después de haberse recuperado definitivamente del COVID - 19.
2. Es preciso documentar objetiva los datos con estudios similares para generar nuevo conocimiento tanto para la historia natural de la enfermedad, definición de caso y manejo de los mismos. En lo referente al registro objetivo se sugiere diseñar instrumentos que recopilen esta información y se pueda tener un perfil de síntomas en el país.
3. Se necesitan más investigaciones con usuarios en el contexto de El Salvador, para establecer el verdadero valor diagnóstico de los síntomas de anosmia y augeusia y su eficacia como herramientas de detección para los pacientes con COVID - 19 en la región.
4. Es necesario hacer grandes esfuerzos por mejorar la cantidad de trabajos investigativos en el reporte de casos de alteraciones del gusto y del olfato en COVID 19.
5. Es recomendable el uso de pruebas olfativas en la identificación de portadores del COVID-19 para asesorar a los pacientes con respecto a la disfunción olfativa y su reversibilidad, así como un seguimiento a largo plazo que pudiese verificar secuelas neurológicas a posteriori.

FUENTES DE INFORMACION

1. OMS. COVID-19 - Respuesta de la OPS/OMS Reporte 1. OPS. Washington, D.C : Organización Panamericana de la Salud, 2020. págs. 1-6, Reporte. 1.
2. IntraMed. COVID-19: Disfunción quimiosensorial y síntomas de resfriado. IntraMed. [En línea] 17 de abril de 2020. [Citado el: 15 de septiembre de 2020.] <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95966>.
3. Yan, Carol Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.. 7, Abril de 2020, International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 10.
4. Mateos, Carlos y Jimenez, Rocio. SEORL.CCC. [En línea] 2020. [Citado el: 2 de septiembre de 2020.] <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/04/Np-Estudio-anosmia-Covid-19.pdf>.
5. Ordone, Anna ,et,al. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. The Lancet, Public Health. [Online] April 24, 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30099-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30099-2/fulltext). ISSU 6.
6. Gobierno de El Salvador. Situacion Nacional de COVID-19. Situacion Nacional de COVID-19. [En línea] septiembre de 2020. [Citado el: 20 de septiembre de 2020.] <https://covid19.gob.sv>.
7. El Salvador, MInisterio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con COVID-19. Centro Virtual de documentación regulatoria. [En línea] Agosto de 2020. [Citado el: 20 de Septiembre de 2020.] http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_atencion_integr_al_codiv19_segunda_edicion_adenda_acuerdo_1949.pdf. segunda edición.
8. Mihaescu G, Chifiriuc MC, Iliescu C, Vrancianu CO, Ditu L-M, Marutescu LG, et al. SARS-CoV-2: From structure to pathology, host immune response and therapeutic management. [En línea] [Citado el: 21 de Septiembre de 2020.] Romania : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/docsum?filters=topics.Mechanism&sort=score%20desc&page=53>, 2020. 8(10):1468.
9. López, Carmen M. ¿Es posible controlar el Covid-19? Gaceta Medica. [En línea] 10 de Marzo de 2020. [Citado el: 15 de agosto de 2020.] <https://gacetamedica.com/investigacion/coronavirus-cuando-la-decision-individual-tiene-la-misma-importancia-que-la-decision-de-pais/>.
10. Tsang Tim K., et, al. The Lancet Public Health. Electronical Journal Library. [En línea] 21 de April de 2020. [Citado el: 10 de Dec de 2020.] [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30089-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30089-X/fulltext).
11. OPS. Informes de situación de la COVID-19. Organización Panamericana de la Salud. [En línea] 21 de agosto de 2020. [Citado el: 19 de mayo de 2020.] <https://www.paho.org/es/tag/informes-situacion-covid-19>.

12. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). NCBI. [En línea] 2020. [Citado el: 28 de septiembre de 2020.] Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
13. OMS. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO. China : Organización Mundial de la Salud, 2020. Report.
14. Dong Gou, Zhen y Yi Wang, Zhong. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.. 7, 2020 de 2020, Emerging Infectious Diseases, Vol. 26.
15. Kenyon, Chris. ScienceDirect. International Journal of Infectious Diseases. [En línea] 1 de junio de 2020. [Citado el: 20 de febrero de 2021.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220304094#!>.
16. NHI-NLM What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. 2, [En línea] March de 2020, Clinical Medical of London, Vol. 20.
17. NHI-NLM PubMed.gov. 5 The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?, March de 2020, PubMed.gov, Vol. 99.
18. Escobar, Gerson y Matta, Javier. Características clinicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. 2, junio de 2020, Revista de la Facultad de Medicina Humana, Vol. 20.
19. Belanger, Matthew J., et al. nejm.org. The New England Journal of Medicine. [En línea] 10 de septiembre de 2020. [Citado el: 10 de febrero de 2021.] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2021264>.
20. Caussy, Cyrielle y Wallet, Florent . Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19.. 7, Abril de 2020, Wiley Online Library, Vol. 28.
21. Guan, Wei-jie y Ni, Zheng-yi. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. abril de 2020, The New England journal of medicine, Vol. 382.
22. Nguyen, Long H. et, al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. ISSU 6, s.l. : TheLancet.com, 31 de julio de 2020, The Lancet , Vol. 5, págs. E475-E483.
23. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Elsevier Public Health . 10229, Marzo de 2020, Elsevier Public Health, Vol. 395.
24. Puelles, Victor G. et, al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. The New England Journal of Medicine. [En línea] 6 de Agosto de 2020. [Citado el: 25 de sep de 2020.] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>.
25. Xu, Zhe y Shi, Lei. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.. 4, febrero de 2020, The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 8.
26. Bougakov, Dmitri, Podell, Kenneth y et, al. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. United States : NLM, [En línea] 2020. [Citado el: 05 de Mar de 2021.] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02152-5>.

27. Goldin, C.J., et al. Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. [online] s.l.: NHI-NLM, 2020. [Citado el: 10 de Mar de 2021.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41231-020-00067-w>.
28. Gengler, Isabelle y et, al. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. [En línea] United States : Laryngoscope Investigative Otolaryngology, Laryngoscope Investigative Otolaryngology, Abril de 2020. Vol. 5. ISSN 2378-8038.
29. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. PubMed.gov. 3, March de 2020, PubMed.gov, Vol. 145.
30. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case–control study. Beltran , A. 9, abril de 2020, European Journal of Neurology, Vol. 27.
31. Moein ST, Hashemian SM, Tabarsi P, Doty RL. Prevalence and reversibility of smell dysfunction measured psychophysically in a cohort of COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(10):1127–35.
32. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252–8.
33. OMS. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. Organización Mundial de la Salud. [En línea] 8 de abril de 2020. [Citado el: 8 de agosto de 2020.] <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
34. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14–22.
35. Gonçalves Laura Faustino, et,al. Alteraciones del olfato y el gusto en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática. *Rev. Assoc. Medicina. Bras.* [Internet]. 2020 Nov [consultado el 1 de marzo de 2021]; 66 (11): 1602-1608. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1602>
36. Quiroz S. Vicente, Amarales O. Claudia. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2020 Ago [citado 2021 Mar 10] ; 91(4): 614-619. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000400614&lng=es. Epub 26-Ago-2020.
37. Cabezas, Laura Cordova; et,al. Trastornos del olfato y gusto en pacientes con COVID-19. *Researchgate.net.* [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/342635306> Trastornos del olfato y gusto en pacientes con COVID-19.
38. Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain and behavior* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Mar 03];10(11):e01839. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32935915&lang=es&site=ehost-live>

39. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8–12
40. Struyf T, et, al. A. Signos y síntomas para determinar si un paciente se presenta en forma primaria atención o entornos hospitalarios para pacientes ambulatorios tiene COVID - 19. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2021, número 2. Art. No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2. Consultado el 10 de marzo de 2021.
41. Tanasa IA, Manciu C, Carauleanu A, Navolan DB, Bohiltea RE, Nemescu D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known? *Experimental & Therapeutic Medicine* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Mar 03];20(3):2344–7. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=145197738&lang=es&site=ehost-live>
42. Lechner M, Chandrasekharan D, Jumani K, Liu J, Gane S, Lund VJ, et al. Anosmia as a presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers - A systematic review of the literature, case series, and recommendations for clinical assessment and management. *Rhinology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Mar 10];58(4):394–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32386285&lang=es&site=ehost-live>
43. MUNHOZ Renato Puppi, et al. Complicaciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [Internet]. Mayo de 2020 [consultado el 10 de marzo de 2021]; 78 (5): 290-300. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020000500290&lng=en. Publicación electrónica 01 de junio de 2020.
44. Lop Gros J, et,al. Olfactory dysfunction in COVID-19, a review of the evidence and implications for pandemic management. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020 Nov-Dec;71(6):379-385. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2020.04.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32466862; PMCID: PMC7211692.
45. Carrillo-Larco RM and Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review [version 1; peer review: 2 approved, 1 not approved]. *Wellcome Open Res* 2020, 5:94 (<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>)
46. Mirfazeli FS, et al. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Scientific reports* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 13];10(1):20957. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=33262404&lang=es&site=ehost-live>.
47. Gengler Isabelle, et al. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence [Internet] 2020 jun [citado 2021 Mar 4]; disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/23788038>
48. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Hopkins C, Polesel J. Challenges in interpreting the diagnostic performance of symptoms to predict COVID-19 status: The case of anosmia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(9):1113-5
49. https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1002/alr.22580

50. da Silva Júnior PR, Gomes ALOR, Coelho LEA, Morais MA, de Almeida PVFC, Neri WJR, et al. Anosmia and COVID-19: perspectives on its association and the pathophysiological mechanisms involved. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 09];57(1):8. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=33437144&lang=es&site=ehost-live>
51. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2020;45(6):914–22.
52. PRADEEP S. et al. Olfactory and Gustatory Symptoms of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Mar 01];15(2):6–16. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=148789208&lang=es&site=ehost-live>
53. Swain S, Acharya S, Sahajan N. Otorhinolaryngological manifestations in COVID-19 infections: An early indicator for isolating the positive cases. *J sci soc*. 2020;47(2):63.
54. Sepúlveda C Valeria, Waissbluth A Sofía, González G Claudia. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber?. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Mar 10] ; 80(2): 247-258. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162020000200247&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000200247>
55. Joffily Lucia, Ungierowicz Aluan, David Andrea Goldwasser, Melo Bruna, Brito César Leandro Terra, Mello Luciane et al. La estrecha relación entre la pérdida repentina del olfato y COVID-19. *Braz. j. otorrinolaringol*. [Internet]. Octubre de 2020 [consultado el 10 de marzo de 2021]; 86 (5): 632-638. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942020000500632&lng=en. Publicación electrónica 9 de noviembre de 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.002>
56. J. Barón-Sánchez, C. Santiago, G. Goizueta-San Martín, R. Arca, R. Fernández. Smell and taste disorders in Spanish. *Neurología (English Edition)*, Volume 35, Issue 9, November–December 2020, Pages 633-638
57. 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. *Euro Surveill* [Internet]. 2020;25(16). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508>
58. 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*. 2020;10(7):806–13.
59. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, et al. Evolution of olfactory disorders in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;130(11):2667–73.

60. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: Evidence of central nervous system involvement? *Laryngoscope*. 2020;130(11):2520–5.
61. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* [Internet]. 2020 May 4 [cited 2021 Mar 03];49(1):26. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32366299&lang=es&site=ehost-live>
62. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Untitled. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Mar 10];193(5):E177–85. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=33526549&lang=es&site=ehost-live>
63. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Ganesh S, El-Sayed Moustafa JS, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20048421v1.full.pdf>
64. Lechien JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–61
65. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *The journal of headache and pain* [Internet]. 2020 Oct 13 [cited 2021 Mar 10];21(1):121. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=33050880&lang=es&site=ehost-live>
66. Denis F, Galmiche S, et al. Epidemiological Observations on the Association Between Anosmia and COVID-19 Infection: Analysis of Data From a Self-Assessment Web Application. *Journal of medical Internet research* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2021 Mar 02];22(6):e19855. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?>
67. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Hans S, Calvo-Henriquez C, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head Neck*. 2020;42(7):1583–90.
68. Dreyer NA, Reynolds M, DeFilippo Mack C, Brinkley E, Petruski-Ivleva N, Hawaldar K, et al. Self-reported symptoms from exposure to Covid-19 provide support to clinical diagnosis, triage and prognosis: An exploratory analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;38(101909):101909.
69. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 04];58(3):295–8. Available from:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32277751&lang=es&site=ehost-live>

70. Vahey GM, Marshall KE, McDonald E, Martin SW, Tate JE, Midgley CM, et al. Symptom profiles and progression in hospitalized and nonhospitalized patients with Coronavirus disease, Colorado, USA, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(2):385–95.
71. Gori A, Leone F, Loffredo L, Cinicola BL, Brindisi G, De Castro G, et al. COVID-19-related anosmia: The olfactory pathway hypothesis and early intervention. *Front Neurol.* 2020;11:956.
72. Lechner M, Counsell N, Liu J, Eynon-Lewis N, Paun S, Lund VJ, et al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection. *Lancet Microbe.* 2020;1(4):e150.
73. Ho BE, Ho AP, Ho MA, Ho EC. Case report of familial COVID-19 cluster associated with High prevalence of anosmia, ageusia, and gastrointestinal symptoms. *IDCases.* 2020;22(e00975):e00975.
74. Mao L , Wang M , Chen S , et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio retrospectivo de una serie de casos . *MedR* 2020 ; xiv
75. Lima MA, Silva MTT, Oliveira RV, Soares CN, Takano CL, Azevedo AE, et al. Smell dysfunction in COVID-19 patients: More than a yes-no question. *J Neurol Sci.* 2020;418(117107):117107.
76. Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucurullo M, et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck.* 2020;42(7):1560–9.
77. Christian Renzo Aquino-Canchari. La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID-19. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mar 10] ; 57(3): e3369. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072020000300018&lng=es. Epub 01-Sep-2020.
78. Levinson R, et al. Time course of anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(8):600–2.
79. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol.* 2020;92(10):1793–4.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla 3. Documentación de Revisiones sistemáticas Parte I

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Gonçalves Laura Faustino, Gonzáles Ana Inês, Paiva Karina Mary, Patatt Fernanda Soares Aurélio, Stolz Janaina Viana, Haas Patrícia. Alteraciones del olfato y el gusto en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática. Rev. Assoc. Medicina. Bras. [Internet]. 2020 Nov [consultado el 10 de marzo de 2021]; 66 (11): 1602-1608. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001101602&lng=en . Publicación electrónica 02 de diciembre de 2020. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1602 .	Alteraciones del olfato y el gusto en pacientes con COVID19: una revisión sistemática	Los estudios se seleccionaron mediante combinaciones basadas en los encabezados de temas médicos (MeSH). Se utilizaron las bases de datos MEDLINE (PubMed), LILACS, SciELO y BIREME. La búsqueda abarcó artículos publicados desde enero de 2010 hasta mayo de 2020, sin restricción de idioma o localización	Un total de 665 artículos recuperados tenían potencial para su inclusión. De estos, dos respondieron la pregunta de investigación, que era verificar las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes diagnosticados de COVID-19.	Los resultados encontrados en esta revisión demostraron que es probable que exista una asociación entre las disfunciones del olfato y el gusto autoinformadas y la infección por COVID-19 en estos pacientes.
Quiroz S. Vicente, Amarales O. Claudia. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2020 Ago [citado 2021 Mar 10]; 91(4): 614-619. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000400614&lng=es . Epub 26Ago-2020. http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i4.2526	Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos	Se realizó una búsqueda de la literatura en Medline/PubMed, SCOPUS, Scielo y EMBASE para los términos “coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “brain”, “central nervous system”, “nervous system” y “neurological” en diferentes combinaciones mediante el uso de operadores booleanos.	Se revisaron las referencias de cada uno de los artículos seleccionados en busca de mayor evidencia	Es posible el compromiso a nivel del sistema nervioso en infecciones por COVID-19, tanto a nivel central (cefalea, compromiso de conciencia, patología cerebrovascular, etc.) como periférico (mialgias, anosmia, ageusia, entre otros), debiendo establecerse aún el mecanismo de este daño.
MUNHOZ Renato Puppi, PEDROSO José Luiz, NASCIMENTO Fábio Augusto, ALMEIDA Sergio Monteiro de, BARSOTTINI Orlando Graziani Povoas, CARDOSO Francisco Eduardo C et al. Complicaciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. Mayo de 2020 [consultado el 10 de marzo de 2021]; 78 (5): 290-300. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020000500290&lng=en . Publicación electrónica 01 de junio de 2020. https://doi.org/10.1590/0004-282x20200051	Complicaciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática	Se llevo a cabo búsqueda bibliográfica siguiendo las directrices de revisiones sistemáticas, utilizando palabras clave específicas en función de las complicaciones neurológicas COVID19 descritos hasta mayo de 2020.	Fueron seleccionados un total de 43 artículos, incluidos los datos que van desde comunes, los síntomas no específicos, como hiposmia y mialgia, a condiciones más complejas y potencialmente mortales, como enfermedades cerebrovasculares, encefalopatías y síndrome de Guillain Barré.	Se debe enfatizar el reconocimiento de las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2 a pesar de los desafíos obvios que enfrentan los médicos que atienden a pacientes críticos que a menudo están sedados y presentan otras complicaciones sistémicas concurrentes.
Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MMG, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Domen J, Horn SR A, Van den Bruel A. Signos y síntomas para determinar si un paciente se presenta en atención primaria u hospital ambulatorio tiene COVID - 19. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2021, número 2. Art. No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2. Consultado el 10 de marzo de 2021.	Signos y síntomas para determinar si un paciente que se presenta en atención primaria u hospital ambulatorio tiene COVID-19	Se realizaron búsquedas electrónicas hasta el 15 de julio de 2020 en el Registro de estudios Cochrane COVID -19 y en la base de datos de búsqueda viva de la Universidad de Berna.	Solo dos estudios evaluaron combinaciones de diferentes signos y síntomas, en su mayoría combinando fiebre y tos con otros síntomas. Estas combinaciones tenían una especificidad superior al 80%, pero a costa de una sensibilidad muy baja (<30%).	La mayoría de los signos y síntomas individuales incluidos en esta revisión parecen tener una precisión diagnóstica muy deficiente, aunque esto debe interpretarse en el contexto del sesgo de selección y la heterogeneidad entre los estudios. Según los datos actualmente disponibles, ni la ausencia ni la presencia de signos o síntomas son

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
				<p>lo suficientemente precisas para descartar o descartar COVID -19. La presencia de anosmia o ageusia puede ser útil como una señal de alerta para COVID -19. La presencia de fiebre o tos, dada su alta sensibilidad, también puede ser útil para identificar a las personas para realizar más pruebas.</p>
<p>https://www.researchgate.net/publication/342635306_Trastornos_del_olfato_y_gusto_en_pacientes_con_COVID-19</p>	<p>Trastornos del olfato y gusto en pacientes con COVID-19.</p>	<p>búsqueda y síntesis de información, asesorados por un experto en búsqueda, se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE a través de PubMed, Trip Database, Scopus, Epistemonikos, Medrxiv, Google Scholar, Scielo y</p>	<p>Cuatro reportes de casos detallan el inicio repentino de anosmia con o sin disgeusia, durante 24 a 72 horas, sin otros síntomas significativos de una infección del tracto respiratorio superior con prueba positiva para COVID-19, por lo cual recomiendan tener en cuenta esta clínica como presentación de la enfermedad19-22. En una revisión sistemática de 10 estudios (n=1627) demostró una prevalencia del 52.73% de trastornos del olfato (IC95%: 29,64% - 75,23%) y del 43.93% para disfunción gustativa (IC95%: 20,46%-68,95%) entre pacientes con COVID-1923. Cuando las disfunciones fueron validadas objetivamente sus prevalencias fueron de 36,64% (IC95%: 18,31% - 57,24%) para la olfativa y 86,60% (IC95%: 72,95% - 95,95%) para la gustativa.</p>	<p>Existe evidencia de que los trastornos del gusto y del olfato pueden ser indicadores útiles de la infección por SARS-CoV2 en casos leves y moderados; el personal de salud puede utilizar la presencia de estos síntomas para sospechar COVID-19, decidir el aislamiento de los pacientes y confirmar la enfermedad. La ausencia de los mismos no señala ausencia de enfermedad. Los trastornos del olfato se han reportado hasta en el 87% de pacientes con COVID-19, informado la presencia de grados variables de: anosmia, hiposmia, parosmia, fantosmia y cacosmia. Los trastornos del gusto se han reportado hasta en el 56,4% de pacientes con COVID-19, como afectación de todos o alguno de los sabores primarios. Las frecuencias reportadas mediante encuestas o cuestionarios son mayores a las identificadas con pruebas objetivas, pero se confirman entre el 50 a 61% de pacientes. La información de los estudios filtrados se dividió y resumió en: estudios celulares, estudios basados en mediciones subjetivas, objetivas y recomendaciones de sociedades científicas.</p>
<p>Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci. 2020;77:8–12</p>	<p>Manifestaciones neurológicas y complicaciones del COVID-19: revisión de la literatura</p>	<p>Buscamos en Medline, PubMed Central y Google Scholar utilizando las palabras clave "COVID-19", "Coronavirus", "pandemia", "SARSCOV-2", "neurología", "neurológico",</p>	<p>Documentaron disfunción quimiosensorial en 59 pacientes COVID-19 positivos y 203 COVID-19 negativos de un solo centro mediante una encuesta transversal basada en Internet.</p>	<p>COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular. Sin embargo, la afectación neurológica no es infrecuente y puede dar lugar a complicaciones graves si no se</p>

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
		<p>"complicaciones" y "manifestaciones". La búsqueda se limitó únicamente a los manuscritos en idioma inglés sin límite de tiempo. La búsqueda bibliográfica se realizó por última vez el 11 de abril de 2020. En el momento de escribir este artículo, se pudo localizar solo 2 artículos de texto completo en la literatura biomédica inglesa que describían específicamente las manifestaciones neurológicas y las complicaciones en COVID-19 en detalle.</p>	<p>Demostaron que la disfunción del olfato y el gusto era mayor en los casos positivos de COVID-19 en comparación con los casos negativos. (pérdida de olor: 68% vs. 16% y pérdida de gusto: 71% vs. 17%). La mayoría de los pacientes en este estudio eran ambulatorios, no necesitaron hospitalización y ninguno requirió ventilación mecánica. Teorizaron que probablemente en los pacientes ambulatorios con COVID-19 el virus se propaga por la vía nasal en comparación con los pacientes gravemente enfermos en los que la propagación es probablemente pulmonar. Los resultados de una gran cohorte iraní de 10.069 pacientes mediante el empleo de una encuesta basada en un cuestionario en línea. Los participantes fueron casos con problemas en la disminución del sentido del olfato recientemente (dentro de las últimas 04 semanas desde el inicio del brote de COVID-19 en Irán). El 48,23% de los encuestados informó anosmia e hiposmia, mientras que el 83,38% también tuvo una disminución de la sensación del gusto. El inicio de la anosmia fue repentino en el 76,24%. En contraste, el estudio de Mao et al. en su cohorte de 214 pacientes chinos informaron deterioro del gusto en 12 (5,6%) y deterioro del olfato en 11 (5,1%) pacientes. La anosmia y la disfunción del gusto no se informaron en la cohorte francesa de pacientes con COVID-19</p>	<p>detecta y se trata a tiempo. Estas complicaciones se observan principalmente en pacientes gravemente enfermos y, en algunos casos, pueden incluso preceder a los síntomas respiratorios o ser los únicos síntomas en pacientes con COVID-19.</p>
<p>Lechner M, Chandrasekharan D, Jumani K, Liu J, Gane S, Lund VJ, et al. Anosmia as a presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers - A systematic review of the literature, case series, and recommendations for clinical assessment and</p>	<p>La anosmia como síntoma de presentación de la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud: una revisión sistemática de la literatura,</p>	<p>Realizamos una revisión sistemática de la literatura sobre la infección por SARS-CoV2 / COVID-19 y la anosmia para ayudar a informar el manejo de la</p>	<p>La búsqueda sistemática de literatura arrojó 31 artículos elegibles para su inclusión en el estudio e informó nuestras recomendaciones para la</p>	<p>La disfunción olfativa (± gustativa) es indicativa de infección por COVID-19 y, por lo tanto, tiene implicaciones importantes en el contexto de los trabajadores de la</p>

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
management. Rhinology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Mar 10];58(4):394–9. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32386285&lang=es&site=ehost-live	series de casos y recomendaciones para la evaluación y el tratamiento clínicos.	anosmia en los trabajadores de salud	evaluación clínica y el manejo. Posteriormente, los tres profesionales de la salud que presentaron pérdida del sentido del olfato dieron positivo al SARS-CoV-2. Las pruebas psicofísicas del olfato utilizando el UPSIT confirmaron microsmia leve y moderada en dos, respectivamente, y normosmia el día 17 en uno.	salud, o trabajadores clave en general, que trabajan en estrecho contacto con otros si no se les reconoce que padecen COVID. Esto conduce a una probabilidad potencialmente mayor de propagar el virus. Junto con nuestra revisión de la literatura, estos hallazgos han ayudado a crear recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento de la disfunción olfativa durante la pandemia de COVID-19 en curso, tanto para los trabajadores de la salud como para los pacientes.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2.Tabla 4. Documentación de Revisiones sistemáticas Parte II

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Tanasa IA, Manciu C, Caraleanu A, Navolan DB, Bohiltea RE, Nemescu D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known? Experimental & Therapeutic Medicine [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Mar 03];20(3):2344-7. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=145197738&lang=es&site=ehost-live	Anosmia y ageusia asociadas con la infección por coronavirus (COVID-19): ¿qué se sabe?	Este estudio resume los datos existentes sobre la asociación de anosmia y ageusia con la infección por SARS-CoV-2	La anosmia (pérdida del olfato) y la ageusia (pérdida del gusto) se citan con mayor frecuencia como síntomas independientes o en asociación con las manifestaciones más comunes de la enfermedad, como fiebre, tos y disnea.	Un programa de detección exhaustivo evitará la mayoría de las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad al promover una clasificación eficaz y medidas específicas como el aislamiento de los pacientes.
Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? Brain and behavior [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Mar 03];10(11):e01839. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32935915&lang=es&site=ehost-live	¿Pueden los síntomas de anosmia y disgeusia ser diagnósticos de COVID - 19?	Se realizó una búsqueda electrónica completa con PubMed, MEDLINE, Scopus, la base de datos Cochrane y Google Scholar desde el 1 de junio de 2020 hasta el 12 de junio de 2020. Se incluyeron todos los estudios que informaron síntomas de anosmia y disgeusia en pacientes con COVID - 19 positivos. Se incluyeron un total de 23 estudios en la revisión sistemática.	Los pacientes con COVID - 19 positivos informaron con frecuencia síntomas de anosmia y disgeusia. Los síntomas fueron más comunes en mujeres y en pacientes más jóvenes. No hubo una asociación directa entre la gravedad de COVID - 19 y la presencia de síntomas. Sin embargo, se encontraron algunas pruebas de una mayor duración de estos síntomas y una mayor gravedad de la infección por COVID - 19 en pacientes jóvenes	Los pacientes con COVID-19 informan con frecuencia la OTD. Debido a la literatura limitada sobre la asociación entre OTD y COVID - 19, actualmente no es posible concluir que estos síntomas por sí solos puedan usarse para diagnosticar COVID - 19. Sin embargo, la presencia de OTD puede potencialmente usarse como una herramienta de detección para COVID-19, especialmente en pacientes jóvenes y mujeres. Se necesitan más investigaciones para establecer el verdadero valor diagnóstico de estos síntomas y su eficacia como herramientas de detección para los pacientes con COVID - 19.
Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand. 2020;142(1):14-22.	Manifestaciones neurológicas de COVID-19: una revisión sistemática y actualización actual	búsqueda exhaustiva de literatura electrónica en PubMed, SCOPUS, Embase, base de datos Cochrane, Google Scholar y Ovid de acuerdo con las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) para identificar los artículos que discutían las presentaciones neurológicas y su relación con COVID-19	Se encontraron un total de 339 artículos; después de la eliminación de los artículos de investigación duplicados y no originales, se utilizó un total de 38 artículos para la selección del texto completo; y finalmente, solo 31 estudios cumplieron los criterios de inclusión final y fueron incluidos en nuestro estudio. Entre los 31 estudios, 7 informaron sobre el síndrome de Guillain - Barré, 11 informaron sobre cefalea, 5 informaron sobre disfunción olfativa y 5 informaron sobre accidentes cerebrovasculares agudos.	La fisiopatología subyacente de las manifestaciones neurológicas en el SARS - CoV - 2 aún no se ha determinado por completo. Cada vez son más los artículos que informan sobre la afectación neurológica de los pacientes, pero se necesitan más datos para correlacionar adecuadamente los datos y el impacto que esto tiene clínicamente. Recomendamos una vigilancia estrecha de los síntomas neurológicos y la coagulopatía, y tener un umbral bajo para los pacientes que se presentan con neurología focal de nueva aparición, como posibles portadores de la enfermedad
Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, Spijker R, Hooft L,	Signos y síntomas para determinar si un paciente que se	se realizaron búsquedas electrónicas hasta el 15 de julio de	Se identificaron 44 estudios que incluyeron 26884 participantes en	La mayoría de los signos y síntomas individuales incluidos en

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Emperador D, Domen J, Horn SR A, Van den Bruel A. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2. Accessed 12 March 2021	presenta en atención primaria u hospital ambulatorio tiene COVID-19	2020 en el Registro de estudios Cochrane COVID -19 y la base de datos de búsqueda viva de la Universidad de Berna. Además, verificamos los repositorios de las publicaciones de COVID -19. No aplicamos ninguna restricción de lenguaje.	total. La prevalencia de COVID -19 varió del 3% al 71% con una mediana del 21%. Hubo tres estudios de ámbitos de atención primaria (1824 participantes), nueve estudios de centros de pruebas para pacientes ambulatorios (10717 participantes), 12 estudios realizados en salas de pacientes ambulatorios de hospitales (5061 participantes), siete estudios en pacientes hospitalizados (1048 participantes), diez estudios en el servicio de urgencias (3173 participantes) y tres estudios en los que no se especificó el ámbito (5061 participantes). Los estudios no distinguieron claramente entre el COVID -19 leve y el grave , por lo que presentamos los resultados para todas las gravedad de la enfermedad juntos.	esta revisión parecen tener una precisión diagnóstica muy deficiente, aunque esto debe interpretarse en el contexto del sesgo de selección y la heterogeneidad entre los estudios. Según los datos actualmente disponibles, ni la ausencia ni la presencia de signos o síntomas son lo suficientemente precisas para descartar o descartar COVID -19. La presencia de anosmia o ageusia puede ser útil como una señal de alerta para COVID -19. La presencia de fiebre o tos, dada su alta sensibilidad, también puede ser útil para identificar a las personas para realizar más pruebas. Aún se necesitan con urgencia estudios prospectivos en una población no seleccionada que se presente a la atención primaria o al ámbito hospitalario para pacientes ambulatorios, que examinen combinaciones de signos y síntomas para evaluar la presentación sindrómica de COVID -19. Los resultados de tales estudios podrían informar las decisiones de manejo posteriores.
Lop Gros J, et.al. Olfactory dysfunction in COVID19, a review of the evidence and implications for pandemic management. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020 Nov-Dec;71(6):379-385. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2020.04.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32466862; PMCID: PMC7211692.	Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia	Búsqueda sistemática bibliográfica en la base de datos Medline	La búsqueda de la expresión (<i>olfaction disorders</i> , anosmia [TI]) AND (COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, novel coronavirus obtuvo 11 resultados, 10 de ellos en inglés. De estos 10 artículos se descartaron 6 como objeto de revisión, pues se trataba de reportes de casos o cartas al editor. El artículo con una fecha de publicación más antigua, del año 2007, relacionaba la disfunción olfatoria con coronavirus ya descritos, pero no con el SARS-CoV-2. El resto de los artículos encontrados, 4 en total, fueron estudios de tipo observacional transversal y fueron publicados en abril de 2020. La búsqueda con la expresión (Post-viral olfaction	La existencia de alteraciones del olfato en los procesos infecciosos de vías altas no es sorprendente, y se sabe que hay una alteración de tipo obstructivo, que se resuelve cuando lo hace el resto de síntomas agudos. En algunos casos puede aparecer una disfunción olfatoria postviral de tipo neurosensorial que tarda semanas o meses en desaparecer. En pacientes con la COVID-19 parece que la anosmia es un síntoma habitual, aunque las limitaciones en la evidencia disponible dificultan la toma de decisiones a nivel clínico, y ponen de manifiesto la necesidad de recoger datos de manera fiable acerca de estos síntomas. Aunque en nuestro medio es recomendable

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
			<p>disorder o post-viral olfactory disorder [ALL FIELDS] OR (olfaction disorders [MESH]) AND (virus [MESH]) obtuvo 10 resultados, de los cuales 4 fueron relevantes al tratar directamente de la anosmia en infecciones virales (no SARSCoV-2) del tracto respiratorio superior. Con la expresión de búsqueda (Diagnosis or signs and symptoms respiratory tract infections (COVID-19 ,SARS-CoV-2 o novel coronavirus) se obtuvieron más de 1.000 referencias y se seleccionaron las que correspondían a artículos de revisión o metaanálisis recientes. El resto de expresiones de búsqueda en la base de datos Medline y en Google se utilizaron para obtener información complementaria con la que revisar las alteraciones del olfato en infecciones del tracto respiratorio superior y las recomendaciones de las distintas sociedades científicas.</p>	<p>aplicar medidas de aislamiento, higiene y distanciamiento social (lavado de manos, uso de mascarilla y distancia mínima de separación de 1-2 metros) a pacientes con alteraciones del olfato de reciente aparición como síntoma aislado, no parece adecuado realizar pruebas diagnósticas a todos estos sujetos. Un subgrupo de pacientes en el que debería considerarse la realización de frotis son los convivientes con personas de alto riesgo de mortalidad (inmunodeprimidos, edad avanzada o enfermedades crónicas). Tampoco parece recomendable hacer frotis de forma sistemática en pacientes en los que persiste la DOPV después de la resolución del resto de síntomas, aunque su aplicación en ciertos colectivos, como el sanitario, podría estar justificada.</p>
<p>Carrillo-Larco RM and Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review [version 1; peer review: 2 approved, 1 not approved]. Wellcome Open Res 2020, 5:94 (https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1)</p>	<p>Anosmia y disgeusia en COVID19: una revisión sistemática.</p>	<p>Búsqueda en MEDLINE, Embase, Global Health, Scopus, Web of Science y MedXrív. Usamos términos relacionados con COVID-19, trastornos del olfato y del gusto. Se seleccionaron estudios de series de casos, transversales, de casos y controles y de cohortes. Se incluyeron estudios con pacientes con COVID-19 que describían sus síntomas; estudios que compararon los trastornos del olfato y el gusto entre pacientes con COVID-19 y sujetos por lo demás sanos; y estudios que comparan los trastornos del olfato y el gusto entre los casos de COVID-19 graves y leves / moderados. Debido a la heterogeneidad metodológica y al número limitado de resultados, se presenta una síntesis cualitativa.</p>	<p>De 31 informes, seleccionamos seis (n = 2.757). Seis estudios informaron la proporción de trastornos del olfato y el gusto entre los pacientes con COVID-19. Dos informes estudiaron si los trastornos del olfato y el gusto se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de COVID-19. Ningún informe estudió la asociación con resultados deficientes entre los pacientes con COVID-19. La frecuencia de anosmia osciló entre el 22% y el 68%. La definición de trastornos del gusto varió mucho, con disgeusia presente en 33% y ageusia en 20%. Las personas que informaron pérdida del olfato y el gusto tenían seis veces más probabilidades de ser COVID-19 positivo; de manera similar, la anosmia y la ageusia se asociaron</p>	<p>La frecuencia de los trastornos del olfato y el gusto es tan alta como la de otros síntomas, por lo que al menos la anosmia para la que la definición era más consistente podría incluirse en las listas de síntomas de COVID-19. Aunque existe evidencia prometedora, es prematuro concluir que los trastornos del olfato y el gusto están fuertemente asociados con el diagnóstico de COVID-19.</p>

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
			con una probabilidad 10 veces mayor de diagnóstico de COVID-19.	
Mirfazeli FS, et al. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. Scientific reports [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 13];10(1):20957. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=33262404&lang=es&site=ehost-live	Las manifestaciones neuropsiquiátricas de COVID-19 se pueden agrupar en tres categorías de síntomas distintas.	Se revisó los registros médicos de 201 pacientes con COVID-19 confirmado (52 pacientes ambulatorios y 149 pacientes hospitalizados) que fueron tratados en un gran centro de referencia en Teherán, Irán, desde marzo de 2019 hasta mayo de 2020.	El análisis de agrupamiento jerárquico mostró que los síntomas neuropsiquiátricos se agrupan en tres grupos distintos: anosmia e hipogeusia; mareos, dolor de cabeza y reducción de la fuerza de las extremidades; fotofobia, cambio de estado mental, alucinaciones, problemas de visión y habla, convulsiones, derrames cerebrales y alteraciones del equilibrio. Tres grupos de síntomas no neuropsiquiátricos incluyeron diarrea y náuseas; tos y disnea; y fiebre y debilidad.	La reducción de la fuerza de las extremidades, el dolor de cabeza seguido de anosmia y la hipogeusia se encuentran entre los síntomas neuropsiquiátricos más comunes en los pacientes con COVID-19. Las presentaciones neuropsiquiátricas son muy prevalentes y heterogéneas en pacientes con infección por coronavirus 2 y estas presentaciones heterogéneas pueden tener su origen en diferentes mecanismos subyacentes. La anosmia y la hipogeusia parecen ser distintas de los síntomas neuropsiquiátricos más generales de tipo constitucional y más específicos.
Gengler Isabelle, et al. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence [Internet] 2020 jun [citado 2021 Mar 4]; disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/journal/23788038	Fisiopatología nasosinusal del SARS - CoV - 2 y COVID - 19: una revisión sistemática de la evidencia actual	Se realizaron búsquedas sistemáticas de todos los estudios indexados en las bases de datos PubMed / Medline y Cochrane hasta el 28 de marzo de 2020 y los estudios que se pueden buscar en preprints.com (incluidos los repositorios ArXiv y Scilit) hasta el 30 de marzo de 2020. La extracción de datos se centró en la fisiopatología nasosinusal en COVID-19.	Se identificaron un total de 19 estudios. La cavidad nasosinusal puede ser un sitio importante de infección por SARS - CoV - 2, donde los genes de susceptibilidad necesarios para la infección se expresan en niveles altos y pueden estar modulados por factores ambientales y del huésped.	La fisiopatología nasosinusal es cada vez más importante para comprender el COVID - 19. El tracto nasosinusal puede ser un sitio importante de infección, mientras que la diseminación viral nasosinusal puede ser un mecanismo de transmisión importante, incluida la Infecciones asociadas a atención médica. La anosmia sin obstrucción nasal puede ser un indicador muy específico de COVID-19.
PRADEEP S. et al. Olfactory and Gustatory Symptoms of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Clinical & Diagnostic Research [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Mar 01];15(2):6–16. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=148789208&lang=es&site=ehost-live	Síntomas olfatorios y gustativos de la enfermedad por coronavirus 2019: revisión sistemática y meta-análisis.	Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, EBSCO y Cochrane para estudios transversales, de cohortes y de casos y controles que evaluaran los síntomas olfatorios y gustativos en pacientes con COVID-19.	En total se incluyeron 14 estudios en síntesis cualitativa y 13 estudios se incorporaron en síntesis cuantitativa, que involucraron a 3125 pacientes. El OR combinado fue 15,59, lo que refleja que los trastornos del olfato y el gusto estaban fuertemente asociados con COVID-19.	Se puede concluir que existe una asociación significativa entre síntomas olfatorios y gustativos y COVID-19. La mayoría de los estudios apoyan el uso de estos síntomas como herramientas de detección de COVID-19

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Tabla 5. Revisiones bibliográficas.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
<p>BoschRizzo P, Borsetto D, Hopkins C, Polesel Challenges in interpreting the diagnostic performance of symptoms to COVID-19 status ' The case of anosmia, Rhinol. 2020; 10 (9):1113-5</p>	<p>Desafíos en la interpretación del rendimiento diagnóstico de los síntomas para predecir el estado de COVID-19: el caso de la anosmia</p>	<p>Se realizó una revisión de la bibliografía para identificar estudios que evaluaron a pacientes con síntomas similares a los de la gripe para la infección por SARS - COV - 2 mediante RT - PCR y que informaron datos sobre la prevalencia de la pérdida del olfato o del gusto. Identificamos un total de 6 estudios, la sensibilidad y especificidad fueron representados usando diagramas de y estimaciones combinadas se calcularon usando un modelo de regresión de intersección aleatoria. El sesgo de publicación se evaluó mediante gráfico de embudo. Los VPP y VPN se calcularon como una función de la prevalencia de COVID- 19, con un rango de a 100%,</p>	<p>En una fase diferente de la pandemia de COVID - 19 y en un contexto diferente con una difusión diferente del SARS - COV - 2, el valor predictivo positivo de la nueva aparición de la pérdida del olfato o del gusto puede variar drásticamente. Además, el mayor impacto de otros virus que causan síntomas similares a los de la gripe puede superponerse a la circulación del SARS - COV - 2 en la próxima temporada de otoño / invierno, disminuyendo así aún más el valor predictivo positivo de la nueva aparición del olfato y / o el gusto para COVID – 19.</p>	<p>Una nueva aparición de del olfato y / o del gusto durante la pandemia de CO VID- 19 debe considerarse una manifestación de la infección por hasta que se demuestre lo contrario, suficiente para justificar las pruebas el autoaislamiento y el uso de equipo de protección personal por parte del personal médico que interactúa con estos. Sin embargo, teniendo en cuenta las consideraciones antes mencionadas de los síntomas individuales deben entenderse completamente y considerarse con precaución al predecir la infección por SARS - COV - 2</p>
<p>https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1002/a1r.22580</p>	<p>Uso de Google Trends para investigar búsquedas relacionadas con la del olfato — durante el brote de COVID. 19</p>	<p>Se utilizó GT para explorar la actividad de internet relacionada con la pérdida del olfato en 1 países (Italia, España, Reino Unido, Estados Unidos, Alemania, Francia, Países bajos. Se realizó un análisis de rango de Spearman para correlacionar la pérdida del olfato, los volúmenes de búsqueda relativa (RSV), con los aumentos de los casos confirmados diarios de COVID - 19 y las muertes atribuidas a la enfermedad. Como evento de control, también se realizó un análisis de las búsquedas relacionadas con el olfato durante la última epidemia de influenza en el Reino Unido de 2009.</p>	<p>En los 8 países se observó fuertes correlaciones entre los VSR diarios relacionados la pérdida del olfato, el aumento de los casos diarios de COVID-19 positivos y las muertes que van de En los 8 países, se observó fuertes correlaciones entre los VRS diarios relacionados con la pérdida del olfato, el aumento de los casos diario del COVID-19 , y las muertes que van de 0,633 a 0,952. Todas las correlaciones fueron estadísticamente ($p < 0,05$).</p>	<p>Existe una fuerte correlación entre la frecuencia de búsquedas de información relacionada con el olfato y la aparición de la infección por COVID.1gen Italia, España, el Reino Unido, los EE UU., Alemania, Francia, Irán y los Países A pesar de todos nuestros esfuerzos por controlar los factores de confusión, nuestros hallazgos deben interpretarse con cautela Es difícil definir la población que contribuye a la muestra de datos y un aumento repentino en las búsquedas puede ser impulsado una agenda de noticias Por b tanto, nuestros hallazgos requieren la validación de los estudios que analizan las tasas de anosmia en pacientes con COVID - 19 4 pero respaldan el llamado de</p>

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
				ENT - UK y la Academia Estadounidense de - Cirugía de Cabeza y Cuelo (AAO - HNSF) para incluir la anosmia
da Silva Júnior PR, Gomes ALOR, Coelho LEA, Morais MA, de Almeida AFC, Neri WJR, et al perspectives on its association and the mechanisms involved The Egyptian journal of neurology psychiatry and neurosurgery [Internet]. 2021 (cited 2021 Mar 09); 57 (1)	Anosmia y COVID-19: perspectivas sobre su asociación y los mecanismos fisiopatológicos	La revisión de los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses) de 2009. Se desarrolló un protocolo, basado en la estrategia PICOS (Problema, intervención, Comparación, Resultado, Diseño del Estudio), para resumir los puntos principales de la búsqueda y extracción de datos as como ayudar en la elaboración de la pregunta orientadora de la investigación, Se incluyeron estudios observacionales revisiones de literatura e informes de casos escritos en portugués inglés o español y publicados entre el 1 de enero de 2020 y el 21 de mayo de 2020	Se encontraron un total de 1187 artículos en las bases de datos de los cuales 17 fueron incluidos. Los datos sugieren que los cambios en el olfato están fuertemente asociados con Covid-19, especialmente en pacientes con fiebre; Estos cambios aumentan el grado de sospecha de Covid•19 y justifican la implementación temprana de medidas de aislamiento.	Todavía hay lagunas en la elucidación de las vías involucradas en la pérdida del olfato causada por el sin embargo, se ha considerado la gran afinidad del virus por los receptores ACE.2, que se encuentran presentes en mucosa nasal.
Swain S, Acharya S, Sahan. manifestation in COVID. 1 g infections: An early indicator for the positive cases, J sci Soc. 2020; 47 /2): 63	Manifestaciones en las infecciones por COVID-19 un indicador temprano para aislar los casos positivos	Se realizaron búsquedas en los artículos de investigación actuales sobre las infecciones por COVI 19 mediante un enfoque sistémico múltiple, Búsqueda en línea de la base de datos Scopus, PubMed y Medline con el COVID- 19, las manifestaciones otorrinolaringológicas y las manifestaciones clínicas del COVID.19	Las manifestaciones suele ser por infecciones del tracto respiratorio y se encuentra predominantemente para consulta en la consulta de otorrinolaringología Las manifestaciones generalmente se asocian con síntomas productores de aerosoles y, por lo tanto, son altamente en un período muy corto.	Las manifestaciones de COVID-19 varían desde síntomas leves similares a los de la gripe hasta síntomas respiratorios graves como disnea potencialmente mortal Los médicos deben prestar mucha atención a cualquier infección de nariz, nasofaringe y garganta, junto con síntomas de las vías respiratorias Una de las manifestaciones importantes es la anosmia, que se puede utilizar como herramienta de detección para la identificación del potencial en casos leves y también se le indica que se autoaisle.

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Tabla 6 Estudio Observacionales.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Joffily Lucia, Ungierowicz Aluan David Andrea Brito César Leandro Terra i Mello Luciane et al. La estrecha relación entre la pérdida repentina del Olfato y COVID—19, Braze j otorrinolaringol. Iinternetl. Oct de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021: 86 (5): 632-638.	La estrecha relación entre la pérdida repentina del olfato y COVID-19	Se envió digitalmente un cuestionario en línea a 725 pacientes ambulatorios en Brasil que informaron pérdida repentina parcial o total del sentido del olfato de marzo a abril de 2020.	Es La pérdida repentina total o parcial del sentido del olfato mosto un alto nivel predictivo para el diagnóstico de COVID-19, durante la pandemia de COVID-19 en Brasil (88.8%). No hubo diferencias entre los grupos que dieron positivo y negativo en cuanto a las características demográficas y clínicas como la presencia de alergia, rinitis, no tiempo de recuperación olfativa	La identificación de la pérdida repentina del sentido del Olfato durante la pandemia de COVID—19 puede servir como síntoma centinela y puede ser una advertencia para establecer medidas prevenir le transmisión de la enfermedad.
J. Barón—Sánchez, C Santiago, G. Goizueta—San Martine Re Arca R, Smell end taste disorders in Spanish, Neurology (English Edition), Volume 35, Issue November-December 2020, Pages 633-638	Afectación del sentido del Olfato y el gusto en la enfermedad leve por (COVID-19 pacientes españoles	Encuesta online , en pacientes que presentaron afección súbita del olfato o el gusto, durante los 2 meses de confinamiento total por COVID-19 en España.	El 91.18% de los sujetos con afectación del olfato o el gusto, que tuvieron acceso a la realización de PCR, Positivos COVID—19. El 6 anosmia y ageusia de forma aislada, El 93.5% manifestó otros síntomas leves asociados: cefalea 51.6%, tos 51.6% mialgias 45.2% astenia 38.7% congestión nasal o rinorrea 35% fiebre 41% febrícula 29,086%, Odinofagia 25% y diarrea La duración media de la anosmia fue de 8.33 días, posteriormente los pacientes manifestaron hiposmia con resolución espontanea en 17.79 días de media. En el 22.6% de los pacientes el déficit del olfato persistió. Todos los sujetos recuperaron el sentido del gusto.	Los trastornos olfativos y gustativos son síntomas prevalentes. la infección COVID—1g. Gran parte de IOS pacientes no presentan congestión nasal o rinorrea asociada y un grupo reducido de pacientes IOS presentan de forma aislada.
A, Bradley J, T, Yiek VV—Ké Holwerda M. Bleeker—Rovers C et el Strong associations and predictive value of early symptoms for test positivity among the Netherlands, March 2020. Euro Surveill Iinternetl.	Asociaciones sólidas y valor predictivo moderado de IOS positividad de la prueba del SARS-COV-2 entre IOS trabajadores de la salud Países Bajos, marzo de COVID-19, marzo de 2020	Se realizó un cuestionario fue completado por 45 trabajadores de la salud con positivos y 48 negativos.	El 47% de las pruebas positivas informaron anosmia y se asocio fuertemente con la positividad de COVID-19 (OR 23.0; IO 95%: 8,2-64.8), entre las 14 personas con anosmia en las que también se registraron otros síntomas, 10 reportaron secreción nasal y estornudos 4 no reportaron ningún síntoma que pudiera causar esto. Entre 10 personas con anosmia y dolor muscular, nueve eran positivos.	El informe detallado de los primeros síntomas entre los trabajadores sanitarios evaluados para el COVID-19 identifico que Los síntomas generales no respiratorios y la anosmia estaban fuertemente asociados con la positividad de la si bien los modelos de predicción no justificarán el diagnóstico presuntivo, los hallazgos pueden contribuir a una estrategia de detección específica que ser valiosa entornos con disponibilidad limitada de materiales de prueba
Yan C.H., Faraji F. Prajapati D P, Boone CE, De Conde AS Association Of cherosensory dysfunction and COVID— I g in patients presenting with influenza— like symptoms. Int Forurrv Allergy Rhino'	Asociación de difusión químico sensorial y COVID- 19 en pacientes que presentan síntomas similares a los de la influenza	Se realizó un estudio transversal de una sola institución que evalúa los síntomas informados por el paciente con un enfoque en el Olfato y el gusto mediante una plataforma basada en internet en sujetos adultos que se sometieron a pruebas de COVID-19. Se empleó la regresión logística para	Un total de 1480 pacientes con síntomas similares a los de la Influenza se sometieron a la prueba de COVID-19 entre el 3 de marzo de 2020 y el 29 de marzo de 2020. El estudio capturo 59 de 102 (58%) pacientes COVID-19 positivos y 203 de 1378 (15%) Pacientes COVID-19 negativos. Se	En los individuos ambulatorios con síntomas similares de la influenza , disfunción químico sensorial se asocia fuertemente con la infección por COVID-19 y se debe considerar examinar estos síntomas. Este estudio ofrece apoyo para usar la pérdida del olfato/gusto como síntomas de una

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
		identificar los síntomas asociados con la positividad de COVID-19	informa pérdida del olfato y del gusto en el 68% (40/69) y el (42/59) de los sujetos positivos respectivamente. en comparación con el 16% (33/203) y el 17% (35/203) de pacientes COVID-19 negativos (El deterioro del olfato y el gusto se asociaron de forma independiente y fuerte con la positividad de COVID-19 posibilidades ajustada (aOR) 10.9; (C del 95%. OR 10) mientras que el dolor de garganta se asocio con la negatividad (OR 23; IC 95%, 0.11-0.50) de los pacientes que informaron pérdida del olfato asociada COVID-19. el 74% (28/38) informaron resolución de la anosmia con resolución clínica de la enfermedad.	mayor detección de infecciones por COVID-19 en un esfuerzo por disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades de casos levemente sintomáticos
Gorzkowski V, Bevillecque S, Charmillon Ai Jankowski Rf Gallet Pf Rumeau C. et al. Svolutiöfi Of Olfactory disorders in COVID-1g patients. Laryngoscope.	Evolución de los trastornos Olfatorios en pacientes con COVID-19	Se incluyeron un total de 229 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio del 1 al 31 de marzo de 2020 en nuestra institución. Entre ellos, 140 pacientes (edad medie, 38,5 años, 89 mujeres) informaron trastornos olfatorios / gustativos repentinos durante covid-1g. Todos los pacientes fueron entrevistados por teléfono sobre la base de un cuestionario con 1E preguntas en el momento de la encuesta. El criterio de valoración principal fue la tasa de recuperación Olfativa en el momento de la encuesta	La frecuencia de pacientes con trastornos olfatorios fue mayor antes del 20 de marzo de 2020 que desde entonces (70 frente a i respectivamente) (p -0,016).	El conocimiento de la evolución espontánea de los trastornos olfatorios permite tranquilizar a los pacientes y planificar estrategias terapéuticas para la disfunción olfativa persistente después de haberse recuperado definitivamente del COMID 19.
Speth MV, Singer-Cornelius T, Oberle Me Gengler I, Brockmeier SU f Sedaghat AR Moodi anxiEty and olfactory dysfunction in COVID-1g: Evidence of central nervous system involvement?	Estado de ánimo ansiedad y disfunción olfativa en COVIO-1g: ¿evidencia de afectación del sistema nervioso central?	Este es un estudio transversal prospectivo de 114 pacientes COVID-19 positivos diagnosticados mediante pruebas basadas en RT PCR durante un periodo de 6 semanas, El cuestionario de salud del paciente de dos ítems (PHQ22) y el cuestionario de trastorno de ansiedad generalizada (GAD-2) de dos ítems se utilizaron para medir el estado de ánimo depresivo y el nivel de ansiedad r respectivamente, en el momento de la inscripción y para el valor inicial de los participantes, antes de COVID-19 estado. Se evaluó la gravedad de la pérdida del olfato pérdida del gustoi obstrucción nasal, rinorrea J producción de macor fiebre, tos y disnea (SOB) durante COVID-19	PHQ-2 y GAD-2 aumentaron significativamente (p <Oi001) desde Él inicio hasta la inscripción. El PHO • 2 se asoció con la pérdida del olfato (índice de tasa de incidencia ajustado alRR = 1 40, IC del 95%, 1 ,10-1 ,78, P - 0.006), edad 1 ,02, IC del 95%. 1 ,04, P 006) y la puntuación PHQ-2 inicial alRR, IC 95%i -0007). puntuación GAD - 2 se asoció con la pérdida del olfato 1 29, C del 95%, 1 ,02-1 la edad 1 ,02, C del 95%e 1,01-1 -0,025) y el TAG .2 puntuación alRR 1,55, IC del 95%, 124-183. La pérdida del gusto también olfato asociaciones Similares con PHQ - 2 y GAD 2. Las puntuaciones de PHO 2 y GAD 2 no se asociaron con la gravedad de ningún	A pesar de le aparición de síntomas, como SOB, asociados con manifestaciones graves de COVID-19, solo la gravedad de la pérdida del olfato y el gusto se asociaron con el estado de ánimo deprimido y la ansiedad. Estos resultados pueden plantear la posibilidad novedosa de alteración emocional como une manifestación del SNC de COVID-19 dada la penetración transolfatoria del sistema nervioso central CSNC) por coronavirus.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
			otro síntoma durante el curso de COVID 19.	
Hopkins Ci Surda Pf Whitehead Ef Kumar SN. Early recovery following new onsetanosmia during the COVID-1g pznemic - an observational cohort study., dournal of otolaryngology - head & neck surgery Le Journal d' otorhinolaryngologie et de Chirurgie cemieofaciale (Internet) 2020 May 4 IcitEd 2021 Mar 031;agC1 Available from: http://search.ebscoh.ost.com/login.aspx?d	Recuperación temprana después de una nueva anosmia durante la pandemia de COVID-19: un estudio de cohorte observacional COVID-1gr con un seguimiento de 1 semana,	Encueste en línea de pacientes que informaron un trastorno del gusto y del olfato auto diagnosticado durante la pandemia de COVID-19, con un seguimiento de 1 semana.	Trescientos ochenta y dos pacientes completaron una encuesta inicial y de seguimiento. El 86.24% refirió anosmia completa y otro 11 una pérdida muy severa del olfato al momento de completar la primera encuesta. En el seguimiento 1 semana después ya hay una mejora significativa en la autoevaluación de la gravedad de la pérdida olfativa el 11.5% ya informa una resolución completa en el seguimiento mientras que el 17.3% informa una pérdida completa persistente del olfato. con una duración informada de 1 a más de 4 semanas. Esto se refleja en la tasa de mejora acumulada general del 79% de los pacientes en general en el intervalo entre encuestas.	Si bien las tasas de recuperación temprana son alentadoras, las tasas a largo plazo deberán investigarse más a fondo y puede haber un aumento en los pacientes con pérdida posvítica persistente como resultado de la pandemia. Además pedimos que la pérdida del sentido del olfato se reconozca anteriormente como un marcador de la infección por COVID-19
King JA, Whitten TAÉ Bakal JAE MCAliSter FA. Untitled. CMXI Canadian Medical Association journal journal de l' Association medicale canadienne linternetl. 2021 Feb 1 IcitÉd 2021 Mar from httvJ/Search .ebscoh ost.com/login -a spx?d	Síntomas asociados con un frotis positivo para SARS-CōV-2 en niños en Alberta	Se realizó un estudio observacional en niños sometidos a cribado y seguimiento de infección confirmada por SARS-CoV-2 en muestras de secreciones nasales y de nasofaríngea y faríngeas y de otro tipo (p. Ej Aspiración nasofaríngea secreciones traqueales o no especificadas) entre el 13 de abril y septiembre 30 de febrero de 2020 en Alberta.	Analizó los resultados de 2463 niños examinados para la infección por SARS-CoV-2; 1987 niños dieron positivo y 476 negativos. De los niños positivos para el SARS-CoV-2, 714 informaron síntomas. Anosmia I ageusia (LR positivo 7 ,33, CI 3.03-17) náuseas y Vómitos (LR positivo 5.51 CI) dolor de cabeza (LR positivo 2.49, 95% CI 1.74-337) fiebre (LR positivo 1.68 del IC 95%: 1 ,34-2 1) fueron los síntomas más predictivos de un resultado positivo para el COVID-19	Aproximadamente dos tercios de los niños declararon que desarrollaron síntomas positivos para el SARS-CoV-2 , y los síntomas más estrechamente asociados con un frotis positivo para COVID-19 fueron anosmia / ageusia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y fiebre

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 5 Tabla 7. Revisiones con Series y estudios de casos.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Vaira LA, Deiana G. Fois AG, Pirina P, Madeddu G. De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single center experience on 72 cases. Head Neck. 2020; 42 (6): 1252-8	Evaluación objetiva de anosmia y ageusia en pacientes con COVID-19: experiencia de un solo centro en 72 casos	La función objetiva y ageusia se evaluó objetivamente en 72 pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Universitario de Sassari.	En general, el 73.65 de los pacientes informaron tener o haber tenido trastornos quimiosensoriales. La evaluación olfativa mostró hiposmia de grado variable en 60 casos y anosmia en dos pacientes. La valoración gustativa reveló hipoageusia en 33 casos y ageusia completa en un paciente. Se descartaron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación quimiosensibles según la edad y la distancia desde el inicio de las manifestaciones clínicas.	Las disfunciones olfativas y gustativas representan hallazgos clínicos comunes en los pacientes con COVID-19. Los otorrinolaringólogos y los cirujanos de cabeza y cuello deben tener en cuenta esta opción de diagnóstico al evaluar los casos de ageusia y anosmia inespecífica que surgieron repentinamente y no se asociaron con síntomas de rinitis.
Ho BE, Ho AP, Ho MA, Ho EC. Case of familial COVID-19 cluster associated with High prevalence of anosmia, ageusia, and gastrointestinal symptoms. Ducasse.	Reporte de caso de grupo familiar de COVID-19 asociado con alta prevalencia de anosmia, ageusia y síntomas gastrointestinales	Se entrevistó y revisó retrospectivamente a 7 pacientes con presunto COVID-19 en Denver, Colorado* con edades comprendidas entre los 17 y los 54 años. Recolectamos datos epidemiológicos y sintomáticos mediante cuestionario. Se proporcionaron descripciones adicionales a algunos síntomas para eliminar la posible ambigüedad.	Los sujetos con anosmia y ageusia informaron que estos síntomas siempre ocurrían juntos; ni la anosmia ni la ageusia se observaron de forma independiente. De los 5 que informaron manifestaciones sensoriales, 3 informaron solo anosmia y ageusia, mientras que 2 informaron anosmia, ageusia y disgeusia. La duración de la anosmia y la ageusia osciló entre 5 y 29 días. Los síntomas sensoriales precedieron a los síntomas respiratorios y constitucionales.	Esta frecuencia de síntomas gastrointestinales es alta en relación con los informes epidemiológicos; actualmente también informamos con poca frecuencia sobre síntomas sensoriales y COVID-19 exhibe una amplia variación en la duración, gravedad y progresión de los síntomas, incluso dentro de un grupo familiar.
Mao L, Wang M, Chen S, et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio retrospectivo de una serie de casos. ModR 2020; xi/	Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio retrospectivo de una serie de casos	Diecisiete pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado por laboratorio de síndrome respiratorio agudo severo por infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los datos se recopilaron desde el 16 de enero de 2020 hasta el 19 de febrero de 2020,	De los 214 pacientes estudiados, 88 eran pacientes graves y no graves. En comparación con los pacientes no graves, los pacientes graves eran mayores (58,7 vs 48,9 años), y tenían más trastornos subyacentes especialmente hipertensión (11,1% vs 1,1%), y mostraron síntomas menos típicos como tos (92,73% vs 30,34%) y setenta y ocho pacientes presentaron manifestaciones neurológicas. Los pacientes graves tenían	¿En comparación con los pacientes no graves con COVID-19, los pacientes graves comúnmente tenían síntomas neurológicos que se manifestaban como enfermedades cerebrovasculares

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
			probabilidades de presentar síntomas neurológicos 140 frente como enfermedades agudas 15 15i7%1 frente a 1 alteración de la conciencia (13 frente a 312,4% y lesión del músculo esquelético	agudas, deterioro de la conciencia y síntomas del músculo esquelético,
Lima MA, Silva MTT, Oliveira RV, Soares CN, Takano CL, Azevedo AE, et al. Smell dysfunction in COVID-19 patients: Mores tan a yes no questions, J Neurol Sci 2020818017100:117107,	Disfunción del olfato en pacientes con COVID-19: más que una pregunta de sí o no	Los datos sobre la presencia de pérdida del olfato, el inicio de la perdida del olfato y otros síntomas de COVID-19 y la congestión nasal o rinorrea se registraron prospectivamente durante la visita clínica. Todos los pacientes en la consulta inicial y 34 controles sanos se sometieron a la Q-SIT, que es una una prueba desechable de identificación de olores de tres elementos, realizada por un médico capolado.	La medida de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la evaluación medica fue de cuatro días (1-19 días), y 23 de ellos /40.4%) informaron perdida del olfato. En 17 de ellos (73.9%), la perdida del olfato fue el primer síntoma o se noto durante el primer día de la enfermedad. Ageusia fue informada por solo 5/57 (8.7%) pacientes.	En conclusión, utilizando un instrumento simple y objetivo es posible detectar grados más sutiles de disfunción olfatinenCOV119 de lo que los pacientes informan subjetivamente Q-ST prueba de detección rápida y confiable para la detección de disfunción del olfato durante las pandemias
Yan CH, Faraji F, Prajapati DPi Ostrander BT i DeConde AS. Self-repwted olfactOTY loss associates with outpatient cfincial course in COVID•19, Int Forum Allergy Rhinol	La pérdida olfativa auto informada se asocia con el curso clínico ambulatorio en COVID-	Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes que se presentaron al sistema del Hospital de San Diego con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio con evaluación de la función olfativa y gustativa y el curso clínico de la enfermedad. Se realizó regresión logística uni variable y multivariable para identificar factores de riesgo de hospitalario y anosmia.	Un total de 169 pacientes dieron positNo a la enfermedad COVID-19 entre el 3 de marzo y el 8 de abril de 2020, Se obtuvieron datos olfatorios y gustativos de 128 (75,7%) de 169 sujetos, de los cuales 26 120, 1%) de 128 requirieron hospitalización. La admisión por COVID.19 se asoció con el sentido del olfato y el gusto intactos mayor edad, diabetes y parámetros subjetiva y objetivos asociados con la insuficiencia respiratoria. En el análisis ajustado, la anosmia se asoció fuerte e independientemente con la atención ambulatoria los odds ratio ajustado (OR al 0,09; 1C del 95%), mientras que los hallazgos positivos de infiltrados pulmonares y o derrame pleural en la radiografía de torax (OR 8,01; 95 % C, 1,12 a 57,49) se asoció fuerte independientemente con la admisión.	La normosmia es un predictor independiente de ingreso en los casos de COVID-19 puede estar asociada con un curso clínico más leve.

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 6: Tabla 8. Investigaciones Descriptivas.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
<p>Menni q Valdes AM, Freicfin MB, Ganesh S, El-Sayed Moustafa JSi Wisconti Ai et al Loss ofsmeland taste in combination wifr Other symptoms is a strongpreffctor ofCOVID-19 infecticn ntemetl, bioRxiv. 2020. Available from: https :hWwww.medrxh.'.org/content 110,1101/2020040520048421v1.fulpdf</p>	<p>La pérdida del olfato y el gusto en combinación con otros síntomas es un fuerte predictor de la infección por COVID-19</p>	<p>Encuesta comunitaria,</p>	<p>De las 1 573,103 personas informaron de sus síntomas a través de la aplicación; el 26% informó de que sufría uno o más síntomas de COVID.19, De ellos n=1702 informaron de haberse realizado una prueba RT•PCR de COVID•1? y dieron un informe completo sobre los síntomas, incluyendo la pérdida de y sabor; 579 fueron positivos y 1123 negativos, En este subconjunto encontramos que la pérdida del olfato y del gusto estaba presente en el 159% de los individuos positivos a COVID-19 en comparación con el 18% de los negativos a la prueba lo que arroja un odds ratio (OR) del diagnóstico de COVID. 19 de OR 195% 8,271, P: 190x10-59 encontramos que una combinación de olfato y sabor, fiebre, tos persistente, fatiga, diarrea, abdominal y pérdida de apetitos de la predictiva una prueba positiva de COVID-19 con una 0,631, una especificidad de 0,821. Los 410 que informaron de los síntomas pero que no fueron probados formalmente, nuestro modelo predijo que el 13, 151 de ellos podrían haber estado ya infectados por el virus.</p>	<p>El estudio sugiere que la pérdida de gusto y olfato es un fuerte predictor de haber sido infectado por el virus COVID-19. Además, la combinación de síntomas que podría usarse para identificar y aislar personas incluye anosmia, fiebre, tos persistente, diarrea, fatiga, dolor abdominal y pérdida de apetito. Esto es particularmente relevante para el cuidado de la salud y otros trabajadores clave en contacto constante con el público que aun no se ha hecho la prueba de COVID-19.</p>
<p>Lechm JR, etal Olfactory and gustat00J dysfuncmts as a cfualpresentation m±rate forms ofthe coronavirus disease 'COVID19): a European st\$ EurArch Otorlinolannol</p>	<p>Disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica de formas leves a de la por coronavirus (COVID-19): un europeo multicentrico</p>	<p>Se reclutaron pacientes con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio en 12 hospitales europeos, Los pacientes completaron cuestionarios olfatorios y gustativos basados en el componente Encuesta Nacional de Examen de Salud y la versión corta del Cuestionario de Afirmaciones Negativas de Trastornos Olfatorios (sQODNS)</p>	<p>Un total de 417 pacientes de COVID-19 de leves a moderados completaron (263 muges), Los síntomas más frecuentes consistían en tos, mialgia y pérdida de apetito. El 85.6% y el 88.0% de los pacientes informaron disfunciones olfativas y gustativas, respectivamente. Hubo una asociación entre ambos trastornos (p < 0,001), La disfunción olfatoria (DO) apareció antes que los otros síntomas en el caso. Las puntuaciones del QO-NS fueron significativamente más bajas en los pacientes con "Mia en comparación con los normósmicos o hiposmicos (p : 0,001), Entre los pacientes sin obstrucción nasal, eran hiposmicos o anémicos. La tasa de recuperación olfativa temprana fue de las mujeres se vieron significativamente más afectadas por las disfunciones olfativas y gustativas que los hombres (p : 0,001),</p>	<p>Los trastornos olfatorios y gustativos son síntomas presentes en pacientes europeos con COVID-19 que pueden no tener síntomas nasales. La anosmia repente debe ser reconocida por la comunidad científica internacional como síntomas importantes de la infección por COVID-19</p>

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Uygun Ó, Efi" M, Eküo@lu E, Balay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, et al Headache charactffistics in COVID•19 pandemic.a survey study. The journal ofheadache and pain Available from: httpVsearch.ebscohost.com/lcgst.rwe	Características del dolor de cabeza estudio de la encuesta sobre pandemias COVID-19.	Se investigaron las características del dolor cabeza relacionadas con COVID-19 sus asociaciones con otras características clínicas, Se realizó un me de regresión logística binaria para diferenciar las características del de cabeza relacionado con COVID-19,	Un total de 3458 participantes (2341 mujeres; 671%, 1495 trabajadores de la salud; con una edad media de 43,21 +/- 11,2 años contribuyeron a la encuesta. Los dolores de cabeza relacionados conCOVID.19 se asocian más estrechamente con anosmia ageusia y molestias gastrointestinales (p <0,000) mostraron diferentes características como pulsaciones , presiones e incluso punzantes.	Los dolores de cabeza bilaterales de larga duración, la resistencia a los anélgicos y el sexo masculino fueron más frecuentes en personas con COVID-19 junto con anosmia ageusia y molestias gastrointestinales.
Denis F, GalmicheS, etal Epidemiological Obsenaticns on the Association Between AncmiaandCOVID•19 Infectioo: Analysis ofData From a Self•Assessment Web Application. Journal of medical Internet research [Internet], http://search.ebscohost.com/lo@inaspx?	Observaciones epidemiológicas sobre la asociación entre anosmia e infección por COVID.19 análisis de datos de una aplicación web de autoevaluación	Los participantes fueron reclutados a través del sitio web maladlecoronavirus.fr . Los encuestados proporcionaron información sobre datos sociodemográficos código postal y trastornos coexistentes de forma anónima Los usuarios fueron reclutados a través de campañas de medos nacionales en Francia, incluidas campañas de medios sociales, radio y revistas entre e] 17 y el 29 de marzo de 2020 Se un cuestionario de acuerdo con los informes chinos y la experiencia francesa No se realizó ningún seguimiento y los datos eran anónimos. Comparamos la distribución de los síntomas auto informados basados en la web con la de los pacientes hospitalizados con COVID•19 según los informes del ministerio de Salud. Se utilizó coeficientes de correlación de Spearman para el análisis estadístico	Entre el 17 y el 29 de marzo de 2020, se accedió al sitio web 4126 789 veces; Se llenaron 3799.535 cuestionarios electrónicos. De todos los pacientes sintomáticos, se notifico anosmia en un 17.1% (325,910/1,903,741) fiebre en un 33.5% (828,952/2,477,174) y tos en un 61.2% (1,515,557 / 2477,175). Los signos de advertencia de emergencia (disnea o anorexia completa) fueron informados por el 39.1% de los participantes con anosmia (n=127,586) versus el 22.7% de los participantes sin anosmia.	La anosmia y la fiebre y /o tos se correlacionan con las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 (coeficiente de correlación de Spearman = 0.87 y 0.82, respectivamente: p<0.001 para ambos.
https://loginresearch4ffeoma04fuW10,1002/hed26279	Evaluación objetiva de la pérdida del olfato autoinformada en una serie de casos de 86 pacientes con COVID 19	Se reclutan pacientes con COVID-19 con DO de inicio súbito auto informada. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos. Las quejas nasales se evalúan con el resultado nasosinusal 22. El estado olfativo y gustativo subjetivo se evaluó con la Encuesta Nacional de Examen de Salud Nutrición, La DO se	Ochenta y seis pacientes completaron el estudio. Los síntomas más frecuentes fueron fatiga, cefalea, obstrucción nasal y goteo pos nasal. La pérdida total fue auto informada por el 61.4% de los pacientes. Las pruebas olfativas objetivas identifican 41 pacientes anósmicos , 12 hipomícos y 33 normósmicos no correlación entre los resultados de la prueba objetiva y los informes subjetivos de obstrucción nasal o goteo posnasal.	Una proporción significativa de pacientes con COVID-19 que infaman que tienen DO en las pruebas objetivas.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
		evaluó mediante pruebas psicofísicas		
IDreyef NA, Reynolds M, Petruski. lwlwa N, Hawaldar K, et al Self*rewted symptoms from exposure to Covid.19 provide suppod to clnical diagnosis, triage and prognosis: An exploratory anatsysis. Travel Med Infect Dis	Los síntomas auto informados de la exposición a COVID-19 brindan apoyo al diagnóstico clínico, la clasificación y el pronóstico: un análisis exploratorio	Encuesta online, los voluntarios dieron su consentimiento en línea e informaron la altura, el peso, las enfermedades concomitantes, el uso de medicamentos y suplementos la exposición a COVID.19 residencial, ocupacional o comunitaria, los síntomas y la gravedad de los síntomas en una escala de 4 puntos. De la población analítica curada la 12,117,279 informaron un resultado de prueba viral COVID-19: 865 positivos y 1414 negativos	La tríada de anosmia, ageusia y fiebre distinguió mejor a los participantes de COVID-19 positivos de los de COVID (OR 6,07; IC 95%: 4,39 a 8,47). Los sujetos COVID + con IMC > 30, trastornos respiratorios concomitantes o un trasplante de órgano tenían mayor riesgo de disnea de moderada a grave. La medicación contra la raza la autoinmunidad no afectó el riesgo de disnea de moderado a grave	La tríada de anosmia, ageusia y fiebre diferencia a COVID-19. Los riesgos elevados de síntomas graves fuera del hospital fueron más evidentes entre los obesos y aquellos con comorbilidad pulmonar. La raza y uso de medicamentos para enfermedades autoinmunes no predijeron una enfermedad grave. Estos halagos deberían facilitar el diagnóstico y la clasificación rápidos de COVID-19 en entonos sin prueba.
Hopkins q Surda P, Kumjar N, Presentati0(1 of new onset anwni during the COVID-1? pandemic. Rhinology Intemetli 2020 Jun I 2021 Mar from: http:l/search.ebscohost.comog st.rwe	Presentación de anosmia de nueva aparición durante la pandemia de COVID-19	Encuesta de 2428 pacientes que informaron de una nueva anosmia durante la pandemia de COVID.19, Muestra voluntaria de pacientes que buscan consejo médico por pérdida del sentido del olfato auto diagnosticado de aparición reciente.	Se completaron 2428 encuestas en 7 días; El 64% de los encuestados tenía menos de 40 años. La mayoría de los encuestados informaron el inicio de su anosmia en la última semana. En los pacientes que informaron otros síntomas, el 51% informó tos o fiebre y, por lo tanto, cumplió con las pautas actuales para el autoaislamiento	La anosmia se informa junto con síntomas bien informados del virus comas, pero 1 de cada 6 pacientes con anosmia de inicio reciente informa esto como un síntoma aislado. Esto podría ayudar a identificar a los portadores de la enfermedad que de otro modo serán asintomáticos y desencadenar pruebas específicas
CM, etal Symptom profiles and progression in hospitalized and nonhospitalized patients with Coronavirus disease, Colorado, USA, 2020, Emerg Infect Dis.	Perfiles de síntomas y progresión en pacientes hospitalizados y no hospitalizados con enfermedad coronavirus, Colorado, EEUU. 2020	Se seleccionó al azar a 600 pacientes. Caso de marzo de 2020, Un cuestionario telefónico capturó los síntomas experimentados cuando ocurrieron y cuánto duró cada uno de los síntomas.	En los análisis multivariados, los vómitos, la disnea, el estado mental alterado, la deshidratación y las sibilancias se asociaron significativamente con la hospitalización, mientras que la rinorrea, el dolor de cabeza, el dolor de garganta y la anosmia o ageusia se asociaron significativamente con la no hospitalización	Los síntomas generales y los síntomas de las vías respiratorias superiores se presentaron más temprano en la enfermedad, y la anosmia, la ageusia, los síntomas de las vías respiratorias y los síntomas gastrointestinales ocurrieron más tarde. Los síntomas deben considerarse junto con otros factores epidemiológicos en las decisiones clínicas y de salud públicas con respecto a los posibles casos de COVID.
Gori Ai Leone F, Loffredo Li Cinicoda BL, Brindisi G De Castro G, et al COVID.19. related anosmia: The olfactory pathway hypothesis and early intervention, Front Neurol	Anosmia relacionada con COVID.19: hipótesis de la vía olfativa e intervención temprana.	Revisión exhaustiva de la literatura sobre las alteraciones del olfato y del gusto en los pacientes COVID.19.	Los adultos con enfermedad grave tienen una depleción del compartimento de células B (75) y los niveles séricos de IL-2R, L-IO y TNF-a son más altos que en los casos moderados. Estos datos observados a nivel sistémico pueden reflejar lo que sucede localmente cuando, en los ancianos, el mecanismo de defensa bulbo olfatorio (BOJ) dependiente de Interferón no es eficiente, lo que hace que la barrera OB supere, posteriormente, la propagación del virus y un peor resultado	Se invita a centrarse en la anosmia en cada paciente con sospecha de infección o con hisopo positivo para COVID-19. Las autopsias de los pacientes, la investigación neurológica detallada y los intentos de aislar el SARS-CoV-2 del OB y del ejido neuronal pueden aclarar el papel de este nuevo coronavirus en la mortalidad relacionada con la afectación neurálgica. Los estudios existentes para evaluar la incidencia de anosmia y los patrones inmunológicos relacionados son limitados; por lo tanto, podrá ser útil investigar la composición de citosinas locales al inicio de los síntomas

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Lechner M, Counsel N, Liu J, Eyncn- Lewis N Paun Si Lund VJ, et al Anosmia and hyposmia in health-care wofkefs with urdiagnosed SARSCoV.2 infectien. Lancet	Anosmia e hiposmia en trabajadores sanitarios con infección por SARSCoV.2 no diagnosticada	Se distribuyeron en Reino Unido un cuestionario anónimo en total, 262 trabajadores de la salud de cuatro hospitales completaron el cuestionario entre 17 y el 23 de abril de 2020i de los cuales i 59% eran mujeres 58% eran menores de 40 años y mayores de BO años , proporcionando un representante muestra de la fuerza de trabajo orientada al paciente.	168 (64%) de respondedores informaron haber perdido el sentido olfato o gusto en los 2 meses anteriores 94 (48%) informaron síntomas leves 93 (48%) informaron síntomas moderados y siete) informaron síntomas graves	Se necesita conciencia y reconocimiento temprano de la anosmia y la hiposmia para identificar, realizar pruebas urgentes y aislar a los trabajadores de la salud afectados para prevenir una mayor propagación de la enfermedad.

Fuente: Elaboración propia

Anexo 7: Tabla 9. Cartas al editor.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
Christian Renzo Aquino•Canchari. La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID.IY Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 101 ; http://scieh s" cujscieh-SOOW75072020000300018&Ingzes	La ageusia como posible síntoma de pacientes con COVID.19	búsqueda de reporte de casos	Los trastornos del olfato y del gusto se han reportado recientemente entre los pacientes con la COVID-19 Un estudio realizado en el Hospital L Sacco, reportó que de 59 pacientes con el 34 % tenía ageusia. y otros2 entrevistaron telefónicamente a 3191 pacientes en Daegou, Corea del Sur, y reportaron que el 15,3 % (367) presentaba ageusia, presentándose con mayor frecuente en mujeres y personas jóvenes	Durante se requieren investigaciones adicionales en pacientes para determinar si la ageusia, aunque fuese un síntoma inespecífico, pueda representar una herramienta de detección clínica. Es importante para la detección temprana ya que la sintomatología médica que se encarga de todo lo relacionado con el aparato.
Levinson R, et al. Tme course of anosmia and dysgeusia in patients mM SARS-CoV-2 infecton. Dis (Londj.	Evolución temporal de la anosmia y la ageusia en pacientes con infección leve por SARS•CoV•2	Búsqueda de reportes de casos.	Se revisaron los síntomas de adultos y adolescentes hospitalizados (edad +/- 15 años) ingresados en la unidad de aislamiento con COVID-19 ente el 10 y el 23 de marzo de 2020. Se incluyeron pacientes con PCR positiva para COVID-19 de hisopos nasofaríngeos y leves síntomas definidos como Puntuación Nacional de Alerta Temprana (NEWS) de 0 a 5 Todos los pacientes presentaban síntomas, Los datos demográficos, las condiciones, comorbilidad los síntomas y signos clínicos se extrajeron del sistema de historia clínica electrónica del hospital El primer día de enfermedad se definió como el día de aparición de los primeros síntomas	Se encontró que la anosmia o ocurre con frecuencia en pacientes con COVID-19 leve y es auto informada por más de un tercio de los pacientes En contraste con la anosmia y posvirales notificadas con el resfriado común o la influenza, los síntomas aparecieron temprano (mediana de 3,3 días) después del inicio del COVID.1g, en lugar de después de la resolución de la enfermedad.
https://bg.in.researchue.orqnacsgrlonhnelibrary_wiley.com/dMuWIO.1004mv.25903	Causas de hipoageusia e hiposmia en pacientes infectados con SARS	Revisión de fuentes bibliográficas	Nuevas hipótesis en base a la teoría de causas de hipoageusia e hiposmia en SARS COV	En resumen, la causa más probable de hipoageusia e hiposmia transitorias en pacientes infectados con SARS • CoV2 es el contacto directo y la interacción del virus con los receptores gustativos o las células receptoras olfativas.

Fuente: Elaboración propia

Anexo 8: Tabla 10. Artículos de revision.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
<p>Septúlveda C Valeriai Waissbluth A Sofíai González G Claudia. Anosmia y enfermedad Coronavirus 2019 (COVID-19): saben. Rev.Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuelo [Internet]. 2020 2021 MM W; Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielohttp://dx.doi.org/10.4067/S071U8162020000200247</p>	<p>Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber?</p>	<p>Revisión exhaustiva de la literatura sobre las alteraciones del olfato y del gusto en los pacientes con COVID-19,</p>	<p>Variabilidad importante en la incidencia de hiposmia/anosmia de 5.1% 85,7% i y de alteraciones del gusto de 5,6% hasta 88.8%. Esto se debe a que la mayoría de los estudios son principalmente retrospectivos y varios ocuparon encuestas sin evaluación objetiva del olfato o gusto, limitando establecer con claridad la incidencia de estas alteraciones. Se observa que las alteraciones del olfato y del gusto son en general, frecuentes en estos pacientes y presentan un buen pronóstico.</p>	<p>En contexto de la pandemia COVID-19 aumentado considerablemente las consultas por alteraciones en el olfato, muchas veces sin otros síntomas acompañantes al momento de la atención clínica pero que podría tratarse de pacientes portadores de COVID-19</p>

Fuente: Elaboració propia

Anexo 9. Tabla 11. Cohorte multicéntrico.

REFERENCIA VANCOUVER	TITULO DE PUBLICACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
<p>https://res.earch4ife.org.ftacsgrl.onhnebr</p>	<p>Deterioro de la función olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19: estudio italiano multicentrico objetivo</p>	<p>Es de cohorte muticéntrico que involucro a cuatro hospitales italianos Trescientos cuarenta y cinco pacientes con COVID-19 se sometieron a una evaluación quimio sensible objetiva.</p>	<p>Los trastornos quimio sensibles auto informados por 256 pacientes (74,2%), pero el 30.1%, de los 89 pacientes que no informaron disfunciones demostraron objetivamente hiposmia, El veinticinco por ciento de los pacientes presentaron quejas graves de larga duración .Todos los pacientes asintomáticos presentaron una leve disminución del umbral olfativo. No se encontraron correlaciones entre la presencia y la gravedad de los trastornos quimio sensibles y la gravedad del curso clínico, Por el contrario, existe una correlación significativa entre la duración de los síntomas olfativos y gustativos y el desarrollo de COVID - 19</p>	<p>Los pacientes informan por debajo la frecuencia de los trastornos quimios sensibles Contrariamente a informes recientes tales pruebas refutan La propuesta de que la presencia de disfunción olfativa y gustativa puede predecir un curso más leve, pero en cambio que aquéllos con una enfermedad más grave descuidan dichos síntomas en el contexto de una enfermedad respiratoria</p>

Fuente: Elaboración propia.