

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Factores asociados a la anosmia y ageusia en pacientes COVID-19 de una provincia peruana

Sergio Armando Dextre-Vilchez¹, Rocío Paola Vásquez-Mercado¹, Jose Antony Espejo-Sinche¹, Frank Aldair Carhuallanqui-de la Cruz¹

¹ Estudiante, Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Ageusia;
Anosmia;
Coronavirus;
COVID-19;
Gusto;
Olfato

KEYWORDS

Ageusia;
Anosmia;
Coronavirus;
COVID-19;
Smell;
Taste

Recibido: junio 23 de 2021

Aceptado: octubre de 2021

Correspondencia:

Sergio Armando
Dextre-Vilchez;
dexvilser7@gmail.com

Cómo citar: Dextre-Vilchez SA, Vásquez-Mercado RP, Espejo-Sinche JA, Carhuallanqui-de la Cruz FA. Factores asociados a la anosmia y ageusia en pacientes COVID-19 de una provincia peruana. Iatreia [Internet]. 2022;35(4):414-423. DOI 10.17533/udea.iatreia.152.

Objetivo: identificar la presentación clínica y los factores asociados a la anosmia y ageusia en pacientes con la COVID-19 en un centro de salud de una provincia del Perú en el período de 2020-2021.

Métodos: estudio transversal analítico a través de los datos del programa COVID-19 del Policlínico Essalud de Jauja – Perú. Se detallaron características sociodemográficas, sintomatología y comorbilidades de los pacientes. A través de un análisis bivariado se identificó los factores asociados a la anosmia y ageusia.

Resultados: se identificó a 356 pacientes: 53,1 % fueron mujeres, la edad media fue 48,7 años ($\pm 17,8$) y 261 (73,3 %) con COVID-19 leve. Del total, el 22,2 % presentó anosmia y 19,9 % ageusia; de los cuales la mayoría fueron menores de 65 años y del sexo femenino. Presentaron síntomas asociados un 86,1 % de los pacientes con anosmia y un 83,1 % con ageusia. Los principales factores asociados a la anosmia fueron: la edad menor a 65 años ($p=0,027$), tos ($p<0,001$), cefalea ($p<0,001$), disnea ($p<0,001$), congestión nasal ($p<0,001$) y fiebre ($p<0,001$); y a la ageusia: edad menor a 65 años ($p=0,006$), tos ($p=0,001$), cefalea ($p<0,001$), disnea ($p<0,001$), congestión nasal ($p<0,001$) y diarrea ($p<0,001$).

Conclusiones: la anosmia y ageusia son síntomas frecuentes de la COVID-19. La mayoría de pacientes presentaron estos síntomas asociados a los síntomas comunes. Gran parte de los que presentaban anosmia presentaron congestión nasal por lo que es recomendable considerar diferenciarlos al momento de realizar el diagnóstico.

SUMMARY**Factors associated with anosmia and ageusia in COVID-19 patients in a Peruvian province**

Objective: To identify the clinical presentation and factors associated with anosmia and ageusia in patients with COVID-19 in a health center in a province of Peru for the period 2020-2021.

Methods: Cross-sectional analytical study through data from the COVID-19 program of the Essalud Polyclinic in Jauja, Peru. Sociodemographic characteristics, symptoms and comorbidities of the patients were detailed. A bivariate analysis identified the factors associated with anosmia and ageusia.

Results: 356 patients were identified: 53.1 % were women, mean age was 48.7 years (± 17.8) and 261 (73.3%) with mild COVID-19. Of the total, 22.2% had anosmia and 19.9% ageusia; of which the majority were under 65 and female. Associated symptoms were found in 86.1% of patients with anosmia and 83.1% with ageusia. The main factors associated with anosmia were age younger than 65 years ($p=0.027$), cough ($p<0.001$), headache ($p<0.001$), dyspnea ($p<0.001$), nasal congestion ($p<0.001$) and fever ($p<0.001$); and ageusia: age younger than 65 years ($p=0.006$), cough ($p=0.001$), headache ($p<0.001$), dyspnea ($p<0.001$), nasal congestion ($p<0.001$) and diarrhea ($p<0.001$).

Conclusion: Anosmia and ageusia are common symptoms of COVID-19. Most patients had these symptoms associated with common symptoms. Many of those who had anosmia had nasal congestion, so it is advisable to consider differentiating them when making the diagnosis.

INTRODUCCIÓN

A fines de diciembre de 2019 en China, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) estalló una epidemia de infecciones respiratorias, propagándose en poco tiempo de manera exponencial por todo el mundo, a pesar de las medidas implementadas (1). Debido al contagio masivo, fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia el 11 de marzo del 2020 (2).

De acuerdo con los datos publicados por la OMS hasta el día 29 de mayo del año 2021, se reportaron 169 118 995 casos en el mundo y 3 519 175 muertes (3). En el Perú el 6 de marzo del año 2020 fue anunciado el primer caso infectado por el SARS-CoV-2 y el día 19 de marzo se reportó el primer fallecido (4,5). Actualmente, junio de 2021, Perú es considerado el cuarto país con mayor cantidad de infectados en Sudamérica y el país con mayor número de fallecidos en el mundo por millón de habitantes (6). Con el transcurso de la pandemia fueron apareciendo una

serie de mutaciones del SARS-CoV-2, lo que significó un incremento en su transmisibilidad, virulencia y probablemente en la mortalidad (7). Según el último reporte, las variantes predominantes en el Perú son: C.37 (Lambda), en 80,7 %; seguida por P1 (Gamma), en 11,7 %; y B1.1.7 (Alfa), en 1,9 % (8).

Al inicio de esta pandemia, dentro de los tópicos más investigados se encontraron las características clínicas de la COVID-19 (9). Varios de estos estudios difieren en su metodología y el tamaño de muestra utilizado, algunos insuficientes; por tal razón, las frecuencias reportadas son diferentes (10). Las primeras manifestaciones en reportarse fueron las respiratorias y constitucionales: tos, fiebre y fatiga (1,11). Con el tiempo se reportaron casos con sintomatología digestiva (12) y dermatológica (13,14).

Un grupo de manifestaciones poco estudiadas, pese a su importancia, son las neurológicas. Algunos estudios las describen como manifestaciones tempranas (15) y de manera aislada, otros como manifestaciones tardías (16) y recientemente se describieron como parte del síndrome de COVID prolongado (17,18). Estas se clasifican en manifestaciones del sistema nervioso central y periférico. Dentro de este último resaltan la anosmia y ageusia, cuya fisiopatología aún no es clara.

Se cree que el SARS-CoV2 a través de sus proteínas Spike (S) se une a los receptores ECA2 de las células de la mucosa olfatoria y gustativa; a pesar de ello, curiosamente no está presente en los nervios olfatorios, por lo que la disfunción olfativa no estaría originada directamente por la infección viral (19,20). La relación entre las alteraciones del olfato y gusto con los coronavirus no es nueva, ya que en el 2006 se reportaba neuropatía olfatoria como cuadro posinfección por SARS-CoV (21,22). Con la mutación D614 original del SARS-CoV-2 se reportaron trastornos del olfato y gusto con más frecuencia. Estos se incrementaron con la llegada de la variante G614 (23). Se cree que las mutaciones que circulan actualmente poseen características en común con esta última y podrían tener un impacto en la prevalencia de estos trastornos (24).

En ciertos casos la anosmia y ageusia son descritos como la única manifestación de la COVID-19 y se recomienda tenerlos en consideración como diagnóstico diferencial (25). A pesar de ello existen algunos estudios que los describen acompañados de otros síntomas. En consecuencia, sería importante describir su asociación con otros síntomas. En Latinoamérica,

y específicamente en el Perú, poco se ha investigado sobre la anosmia y ageusia. El único estudio peruano realizado describe una prevalencia de 3,1 % en anosmia y 2,9 % en ageusia (26). Partiendo de este punto, la identificación de estos síntomas permitiría no solo un diagnóstico oportuno, sino la implementación de medidas para el tratamiento a corto y largo plazo, ya que pueden persistir después de la fase aguda de la enfermedad y en algunos pacientes solo se consigue la recuperación parcial (27). La descripción de estos síntomas permitirá darle importancia durante el examen físico a una diferenciación entre una anosmia por daño neuronal directo o causada por una congestión nasal.

Ante la ausencia de información sobre estos síntomas a nivel local, además de brindar datos de prevalencia e identificar los síntomas acompañantes, es que se planteó la realización del presente estudio con el objetivo de identificar la presentación clínica y los factores asociados a la anosmia y ageusia en pacientes con la COVID-19.

METODOLOGÍA

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional transversal y analítico. La población estuvo constituida por 534 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (realizado a través de pruebas serológicas de detección de anticuerpos) atendidos en el Policlínico EsSalud de Jauja durante el período de abril de 2020 a abril 2021. El tamaño de la muestra se obtuvo mediante el programa EPIDAT versión 4.2, se consideró un nivel de confianza del 95 %, proporción esperada del 50 % (prevalencia desconocida en una población similar) y una precisión del 3 %; con ello se obtuvo una muestra de 356 individuos. Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple. Fue incluido todo paciente registrado en la base de datos del programa COVID-19 con 18 años o más y diagnóstico de COVID-19 determinado a través de signos clínicos y prueba positiva antigénica para COVID-19. Se excluyó la información de aquellos pacientes con datos incompletos, repetidos y a las gestantes.

Variables y mediciones

Se consideró como variables categóricas a la edad (<65 años y ≥65 años), sexo (masculino y femenino),

síntomas (cefalea, tos, dolor de garganta, astenia, mialgias, congestión nasal, disnea, anosmia, ageusia, diarrea y fiebre), comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso/obesidad y cáncer) y gravedad de la COVID-19: leve (síntomas respiratorios altos), moderada (neumonía leve sin insuficiencia respiratoria aguda), grave (neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, inflamación o hipercoagulabilidad) y crítico (con criterios de intubación y ventilación invasiva, choque o falla multiorgánica) (28). La edad también fue analizada como variable categórica discreta.

Se recuperaron los registros de pacientes incluidos en el programa COVID-19. Estos registros incluían ítems preestablecidos por la unidad de epidemiología, los cuales fueron: datos personales, síntomas, lugar de residencia, ocupación y resultado de la prueba serológica de detección de anticuerpos. Los registros fueron rellenos por los médicos del área COVID-19 a través de la anamnesis. Los pacientes registrados fueron aquellos que acudieron al centro de salud por la presencia de síntomas, sospecha o contacto con paciente infectado. Para la obtención de estos registros, se solicitó las autorizaciones correspondientes al director del policlínico.

Análisis estadístico

Inicialmente se realizó el análisis descriptivo con el objetivo de evaluar las características generales de la muestra en estudio. Los datos categóricos se presentaron en forma de frecuencias absolutas y relativas. Los datos numéricos mediante la media y desviación estándar. Luego, se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo con la presencia y ausencia de anosmia y ageusia a través de un análisis bivariado entre los dos grupos: las variables categóricas (sexo, manifestaciones clínicas y comorbilidades) se analizaron con el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher de acuerdo al cumplimiento de supuestos y la numérica (edad) con la prueba t de Student, evaluando previamente la normalidad con el test de Shapiro-Wilk. Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$. La base de datos en formato de Microsoft Excel® 2016 fue importada para el análisis estadístico en STATA® 15.

Aspectos éticos

Durante la realización del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de

Helsinki. No se tuvo contacto con los participantes. Por lo que, los riesgos son mínimos y sobre todo están relacionados a la confidencialidad de datos, la cual fue manejada mediante codificación. El proyecto de investigación, que dio lugar a este trabajo, cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Peruana Los Andes (Huancayo, Perú) con informe n°008-CEFMH-2021/UPLA.

RESULTADOS

Se evaluaron 356 pacientes. La edad estuvo comprendida entre 18 y 83 años, con una edad media de 49 ± 18 años. En cuanto al sexo, predominó el femenino (53,1 %). Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron tos, dolor de garganta, cefalea y congestión nasal. Asimismo, destaca la baja frecuencia de comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso/obesidad y cáncer. La gravedad del cuadro estuvo representada por 261 (73,3 %) casos leves y 95 (26,7 %) moderados (Tabla 1).

Del total de participantes, la anosmia estuvo presente en 79 (22,2 %) pacientes y la normosmia en 277 (77,8 %), de los cuales el sexo femenino fue el más frecuente con 45 (57,0 %) en el grupo anosmia y 144 (52,0 %) en el grupo normosmia. La mayoría de los pacientes fueron menores de 65 años, 70 (88,6 %) para el grupo anosmia y 214 (77,3 %) en el grupo normosmia ($p=0,027$). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en 2 (2,5 %) individuos del grupo anosmia y 15 (5,4 %) en el grupo normosmia ($p=0,381$). Los síntomas que se asociaron significativamente a la anosmia fueron: astenia ($p<0,001$), mialgias ($p<0,001$), tos ($p<0,001$), cefalea ($p<0,001$), disnea ($p<0,001$), congestión nasal ($p<0,001$), dolor de garganta ($p=0,002$) y fiebre ($p<0,001$). El único síntoma en el que no se halló asociación significativa fue la diarrea ($p=0,433$). Además, cabe resaltar que 56 (70,9 %) pacientes con anosmia presentaron congestión nasal, mientras que 122 (44,0 %) del grupo con normosmia presentaron congestión nasal. (Tabla 2).

Por su parte, la ageusia estuvo presente en 71 (19,9 %) pacientes y la normogeusia en 285 (80,1 %), de los cuales el sexo femenino fue el más frecuente con 37 (52,1 %) en

Tabla 1. Características de la muestra de pacientes con diagnóstico de COVID-19, Perú, 2020-2021

Característica	N (%)
Edad en años (media, DS)	48,7 \pm 17,8
Edad	
<65 años	284 (79,8)
\geq 65 años	72 (20,2)
Sexo	
Femenino	189 (53,1)
Masculino	167 (46,9)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial	17 (4,8)
Diabetes Mellitus tipo 2	14 (3,9)
Sobrepeso/Obesidad	8 (2,2)
Cáncer	3 (0,8)
Síntomas	
Tos	235 (66,0)
Dolor de garganta	198 (55,6)
Cefalea	194 (54,5)
Congestión nasal	178 (50,0)
Astenia	176 (49,4)
Mialgias	175 (49,2)
Fiebre	115 (32,3)
Disnea	110 (30,9)
Anosmia	79 (22,2)
Diarrea	72 (20,2)
Ageusia	71 (19,9)
Gravedad	
Leve	261 (73,3)
Moderado	95 (26,7)

DS: desviación estándar, Fuente: creación propia

el grupo ageusia y 152 (53,3 %) en el grupo normogeusia. La mayoría de los pacientes fueron menores de 65 años, 65 (91,5 %) para el grupo ageusia y 219 (76,8 %) en el grupo normosmia ($p=0,006$). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en 1 (1,4 %) individuo del grupo ageusia y 16 (5,6 %) en el grupo normogeusia ($p=0,213$). Los síntomas que se asociaron significativamente a la ageusia fueron: astenia ($p<0,001$), mialgias ($p<0,001$), tos ($p=0,001$), cefalea ($p<0,001$), disnea ($p<0,001$), congestión nasal ($p<0,001$), dolor de garganta ($p=0,011$), diarrea ($p<0,001$) y fiebre ($p=0,010$) (Tabla 3).

Tabla 2. Factores asociados a la anosmia en pacientes con COVID-19, Perú, 2020-2021

Variable	Anosmia (N = 79)	Normosmia (N = 277)	Valor p
Edad (media, DS)	45,5 ± 15,4	49,6 ± 18,3	0,072 [†]
Edad (años)			
<65	70 (88,6 %)	214 (77,3 %)	0,027*
≥65	9 (11,4 %)	63 (22,7 %)	
Sexo			
Femenino	45 (57,0 %)	144 (52,0 %)	0,434*
Masculino	34 (43,0 %)	133 (48,0 %)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	2 (2,5 %)	15 (5,4 %)	0,381 ‡
Diabetes	1 (1,27 %)	13 (4,7 %)	0,321 ‡
Obesidad	0 (0,00 %)	8 (2,9 %)	0,208 ‡
Cáncer	0 (0,00 %)	3 (1,1 %)	1,000 ‡
Síntomas			
Astenia	59 (74,7 %)	117 (42,2 %)	<0,001*
Mialgias	54 (68,3 %)	121 (43,7 %)	<0,001*
Tos	68 (86,1 %)	167 (60,3 %)	<0,001*
Cefalea	60 (75,9 %)	134 (48,4 %)	<0,001*
Disnea	42 (53,2 %)	68 (24,5 %)	<0,001*
Congestión nasal	56 (70,9 %)	122 (44,0 %)	<0,001*
Dolor de garganta	56 (70,9 %)	142 (51,3 %)	0,002*
Diarrea	29 (36,7 %)	43 (15,5 %)	0,433*
Fiebre	35 (44,3 %)	80 (28,9 %)	<0,001*

*Prueba de chi cuadrado. †t de Student. ‡Test exacto de Fisher. DS: desviación estándar. Fuente: creación propia

Tabla 3. Factores asociados a la ageusia en pacientes con COVID-19, Perú, 2020-2021

Variable	Ageusia (N = 71)	Normogeusia (N = 285)	Valor p
Edad (media, DS)	44,1 ± 14,8	49,8 ± 18,3	0,006 [†]
Edad (años)			
<65	65 (91,5 %)	219 (76,8 %)	0,006*
≥65	6 (8,5 %)	66 (23,2 %)	
Sexo			
Femenino	37 (52,1 %)	152 (53,3 %)	0,854*
Masculino	34 (47,9 %)	133 (46,7 %)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	1 (1,4 %)	16 (5,6 %)	0,213 ‡
Diabetes	0 (0,00 %)	14 (4,9 %)	0,082 ‡
Obesidad	0 (0,00 %)	8 (2,8 %)	0,365 ‡
Cáncer	0 (0,00 %)	3 (1,0 %)	1,000 ‡
Síntomas			
Astenia	52 (73,2 %)	124 (43,5 %)	<0,001*
Mialgias	52 (73,2 %)	123 (43,2 %)	<0,001*
Tos	59 (83,1 %)	176 (61,7 %)	0,001*
Cefalea	54 (76,1 %)	140 (49,1 %)	<0,001*
Disnea	38 (53,5 %)	72 (25,3 %)	<0,001*
Congestión nasal	49 (69,0 %)	129 (45,3 %)	<0,001*
Dolor de garganta	49 (69,0 %)	149 (52,3 %)	0,011*
Diarrea	27 (38,0 %)	45 (15,8 %)	<0,001*
Fiebre	32 (45,1 %)	83 (29,1 %)	0,010*

*Prueba de chi cuadrado. †t de Student. ‡Test exacto de Fisher. DS: desviación estándar, Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó a 356 pacientes con COVID-19 a través de una base de datos de evaluaciones subjetivas. El hallazgo más importante fue la presencia de anosmia en el 22,2 % y ageusia en el 19,9 % de los pacientes. Este resultado es similar a lo reportado por Vaira *et al.* (29) y Giacomelli *et al.* (30). Sin embargo, Lechien *et al.* (25) reportan cifras mayores con 85,6 % de anosmia y 88,8 % de ageusia. A nivel nacional, Mariños *et al.* (26) hallaron 3,1 % y 2,9 % para anosmia y ageusia, respectivamente. Esta variabilidad se podría explicar por las distintas evaluaciones que se aplicaron, como en el caso de Giacomelli *et al.* (30) y Lechien *et al.* (25) quienes realizaron una evaluación subjetiva mediante cuestionarios, a diferencia de Vaira *et al.* (29) que lo hicieron de manera objetiva a través de un examen físico directo. Esta situación se explicaría por el alto riesgo de contagio que comprendería una exploración directa y a la ausencia de equipo de protección personal adecuado (31). También podría ser explicada por la gravedad del cuadro; es común su presentación en pacientes con cuadro clínico leve a moderado (17). Además, puede depender del curso de la enfermedad, se describió que es más frecuente al inicio (32). En el caso nuestro, las evaluaciones se realizaron en pacientes con cuadros leves a moderados. Un punto importante a resaltar es que los estudios se realizaron en distintas fechas y es de conocimiento que el SARS-CoV-2 mutó a lo largo de la pandemia. Desde la aparición del virus D614 original se comenzaron a reportar los primeros casos de anosmia y ageusia. Con la aparición de la variante G614 la prevalencia de estos trastornos incrementó (23). Esto probablemente por su mayor infectividad al tracto respiratorio superior y expresión de la proteína S (33). Se cree que las variantes circulantes B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P1 (Gamma), B.1.617.2 (Delta) y C.37 (Lambda) poseen la misma mutación D614G4 con lo que se espera que también provoquen con facilidad estas disfunciones (34). No obstante, según Graham *et al.* (35) la aparición de la variante Alfa no significó un incremento en su prevalencia. Durante la ejecución del presente estudio la variante circulante más frecuente fue la C.37 (8).

La transmisión del gusto se realiza a través del nervio glosofaríngeo, facial y vago para la identificación de sabores básicos; sin embargo, para el reconocimiento

de sabores más complejos interviene el nervio olfatorio (36). De esta manera, se podría explicar el hallazgo en porcentajes similares de la anosmia y ageusia comparable con los hallazgos de Barón *et al.* (37) en el que un 83,9 % de individuos presentó ambos síntomas y que, durante la recuperación del olfato, paralelamente se recuperaba la percepción de sabores. Aunque el deterioro gustativo suele manifestarse de forma concomitante con la disfunción olfativa, tiene un mecanismo relativamente diferente. Los mecanismos propuestos se basan en daño en los nervios craneales VII, IX y X, deficiencia de zinc, interacción con los receptores de ácido siálico y a la expresión del receptor ECA2 en la lengua (38).

Por otro lado, la edad media de presentación fue de 45 ± 15 años, similar a lo descrito por Mao *et al.* (17) y Vaira *et al.* (29). A pesar de ello, existen ciertas variaciones como en el caso de Rearte A *et al.* (39) que reporta edades con una media de 26 años y Dev *et al.* (40) con 36 ± 13 años. El sentido del gusto y olfato declina significativamente con la edad, este último tiende a disminuir en un 50 % en el rango de 65-80 años y sobre los 80 años a más del 75 % (41). En el presente estudio pocos pacientes fueron mayores de 65 años, de los cuales solo 9 presentaron anosmia y 6 ageusia. Pese a esto, es importante tomar en cuenta que los adultos mayores podrían pasar por alto esta alteración debido a una reducción previa relacionada a la edad y a su baja asistencia a los centros de salud por la necesidad de requerir un acompañante por problemas de dependencia (42).

El sexo con mayor cantidad de fallecidos es el masculino a nivel mundial y también en el Perú (43). Explicado por la mayor presencia de factores de riesgo a comparación del femenino (44). De acuerdo con la biología del sexo, las mujeres tienen diferencias en sistema inmunológico que les confiere cierta protección frente a la COVID-19: mayor número de linfocitos T CD4+, mayor actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ y una mayor producción de anticuerpos (45). No obstante, en el presente estudio la anosmia y ageusia fueron más frecuentes en el sexo femenino y, curiosamente, en la gran mayoría de estudios la anosmia es más común en mujeres (25,30,46).

Los estudios de Dev *et al.* (40), Villalba *et al.* (47) y Zhang *et al.* (48) concluyen que es frecuente la presencia aislada de trastornos del olfato y gusto en la

COVID-19. De esta manera se da lugar a uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio: reportar síntomas asociados de manera significativa hasta en un 86,1 % de los pacientes que cursaban con anosmia y un 83,1 % que cursaba con ageusia. Similar a lo encontrado por Gómez-Iglesias *et al.* (49) quienes describen a la mialgia, tos y fiebre como síntomas que con frecuencia están asociados a la anosmia y ageusia. Esta variabilidad podría explicarse por: el desconocimiento de los síntomas, por lo que no serían reportados; confusión al pensar que es un cuadro asociado a la congestión nasal; y por el diseño transversal de la mayoría de los estudios que realizan su evaluación en distintos puntos del curso de la enfermedad.

Por lo anterior, uno de los síntomas acompañantes que puede causar confusión con la anosmia y ageusia es la congestión nasal. Algunos estudios como el de Mariños *et al.* (26) señalan que típicamente la anosmia por COVID-19 no va acompañada de congestión nasal o que lo hace en porcentajes muy por debajo de la media y el de Lechein *et al.* (50) en el que no encontraron una asociación significativa entre la disfunción olfatoria y la obstrucción nasal. Un hallazgo importante de nuestro estudio es la relación significativa entre la congestión nasal y la anosmia. Esta asociación podría ser explicada por la diferencia de mecanismos por los que ocurre la disfunción olfativa. En el caso de la congestión nasal, se basa en una pérdida olfativa del tipo obstructiva y de resolución al cesar el cuadro. En contraparte, el mecanismo de daño por parte del SARS-CoV-2 se basa en el daño directo a los elementos conformantes del epitelio olfatorio como a las células de sostén, glándula de Bowman, neuronas bipolares y mitrales (51). Principalmente por la interacción mencionada con anterioridad del receptor ECA2 y la proteína S del virus. Asimismo, se describió otro mecanismo para esta lesión viral como resultado de la secreción de citocinas proinflamatorias por células sustentaculares infectadas con SARS-CoV-2 (52).

El presente estudio presenta ciertas limitaciones como la evaluación subjetiva de la mayoría de los síntomas. No se pudo distinguir si las manifestaciones fueron causadas directamente por el virus u otro daño orgánico indirecto. No hubo confirmación con pruebas moleculares (PCR) de los pacientes. Además, no se realizó un ajuste a las posibles variables confusoras por lo que la asociación significativa

entre los síntomas puede estar siendo sobreestimada o infraestimada.

El cuadro típico de la COVID-19 encontrado fue la presencia de tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal y astenia. Por su parte, la anosmia y ageusia son síntomas frecuentes de la COVID-19 pudiendo presentarse de manera aislada o acompañados de tos, cefalea, astenia, mialgia y congestión nasal. En esta última asociación, es necesario hacer una distinción en el mecanismo de la disfunción olfativa entre el daño neuronal y una causa obstructiva por congestión nasal.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
2. OMS. Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 c1998-2021 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3qn4552>
3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 c1998-2021 [citado 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
4. Perú. Ministerio Salud. Primer caso de coronavirus en Perú se dio en un joven procedente de Europa, confirma Martín Vizcarra [Internet]. Perú: Ministerio; c1998-2021 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3wsWNhn>
5. Cáceres-Bernaola U, Becerra-Núñez C, Mendivil-Tuchía de Tai S, Ravelo-Hernández J. Primer fallecido por COVID-19 en el Perú. *An Fac Med.* 2020;81(2):201-4. DOI 10.15381/anales.v81i2.17858.
6. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. EE. UU: jhu; c1996-2021 [citado 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3mUWDvX>

7. Salleh MZ, Derrick JP, Deris ZZ. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7425. DOI 10.3390/ijms22147425.
8. Solari Zerpa L, Huayra Niquén J, Padilla Rojas CP, Hurtado Vela CV, Mestanza Millones O, Morales Ruiz S, et al. Informe técnico: actualización de la identificación de variantes circulantes de SARS-CoV-2 en el Perú [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 2021 [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3ovs3ZF>
9. DE Felice F, Polimeni A. Coronavirus Disease (COVID-19): A Machine Learning Bibliometric Analysis. *Vivo Athens Greece*. 2020;34(3 Suppl):1613-7. DOI 10.21873/invivo.11951.
10. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1902-14. DOI 10.1002/jmv.25884.
11. Zhao XY, Xu XX, Yin HS, Hu QM, Xiong T, Tang YY, et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):311. DOI 10.1186/s12879-020-05010-w.
12. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766-73. DOI 10.14309/ajg.0000000000000620.
13. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2505-10. DOI 10.1111/jdv.16778.
14. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020;34(6):e250-1. DOI 10.1111/jdv.16474.
15. Pallanti S. Importance of SARS-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry*. 2020;100:152184. DOI 10.1016/j.comppsy.2020.152184.
16. Rosales-Castillo A, García de los Ríos C, Mediavilla García JD. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clínica Engl Ed*. 2021;156(1):35-6. DOI 10.1016/j.me.2020.08.003.
17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. DOI 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
18. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258-63. DOI 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
19. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells*. 2020;9(11):2360. DOI 10.3390/cells9112360.
20. Aslan C, Nikfarjam S, Asadzadeh M, Jafari R. Neurological manifestations of COVID-19: with emphasis on Iranian patients. *J Neurovirol*. 2021;27(2):217-27. DOI 10.1007/s13365-021-00964-2.
21. Hwang C-S. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwanica*. 2006;15(1):26-8.
22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. DOI 10.1038/s41586-020-2951-z.
23. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiller J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.e19. DOI 10.1016/j.cell.2020.06.043.
24. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. The D614G Virus Mutation Enhances Anosmia in COVID-19 Patients: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis of Studies from South Asia. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(19):3535-3549. DOI 10.1021/acscchemneuro.1c00542.
25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-61. DOI 10.1007/s00405-020-05965-1.
26. Mariños E, Espino A, Rodríguez L, Barreto E. Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en

- el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020;83(4):243-56. DOI 10.20453/rnp.v83i4.3890.
27. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021;40:101995. DOI 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
 28. OMS. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 c1998-2021 [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3qhutNU>
 29. 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. DOI 10.1002/hed.26204.
 30. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-90. DOI 10.1093/cid/ciaa330.
 31. OMS. La escasez de equipos de protección personal pone en peligro al personal sanitario en todo el mundo [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 c1998-2021 [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3wsgLu>
 32. Samaranyake LP, Fakhruddin KS, Panduwawala C. Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2020;78(6):467-73. DOI 10.1080/00016357.2020.1787505.
 33. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramanathan M, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001948. DOI 10.1183/13993003.01948-2020.
 34. Mascola JR, Graham BS, Fauci AS. SARS-CoV-2 Viral Variants-Tackling a Moving Target. *JAMA.* 6 de abril de 2021;325(13):1261-1262. DOI 10.1001/jama.2021.2088.
 35. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health.* 1 de mayo de 2021;6(5):e335-45. DOI 10.1016/S2468-2667(21)00055-4.
 36. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, Pénicaud L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front Physiol.* 2021;11:625110. DOI 10.3389/fphys.2020.625110.
 37. Barón-Sánchez J, Santiago C, Goizueta-San Martín G, Arca R, Fernández R. Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurol Barc Spain.* 2020;35(9):633-8. DOI 10.1016/j.nrl.2020.07.006.
 38. Mutiawati E, Fahrani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2021;10:40. DOI 10.12688/f1000research.28393.1.
 39. Rearte A, María-Baldani A, Barcena P, Domínguez C, Laurora M, Pesce M, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de Covid-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Publica.* 2020;12(Supl):1-9.
 40. Dev N, Sankar J, Gupta N, et al. COVID-19 with and without anosmia or dysgeusia: a case-control study. *J Med Virol.* 2021;93(4):2499-504. DOI 10.1002/jmv.26784.
 41. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(4):815-25. DOI 10.1016/j.otc.2018.03.014.
 42. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, Ganz F, Torralba R, Oliveira DV, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(9):938-47. DOI 10.1007/s12603-020-1469-2.
 43. López G, Tarazona A, Cruz-Vargas J. Distribución regional de mortalidad por Covid-19 en Perú. *Rev Fac Med Hum.* 2021;21(2):326-334. DOI 10.25176/rfmh.v21i2.3721.
 44. Bhopal SS, Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *The Lancet.* 22 de agosto de 2020;396(10250):532-3. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31748-7.
 45. Peckham H, de Gruijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn L, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11:6317. DOI 10.1038/s41467-020-19741-6.

46. Makaronidis J, Mok J, Balogun N, Magee CG, Omar RZ, Carnemolla A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003358. DOI 10.1371/journal.pmed.1003358.
47. Villalba N, Maouche Y, Alonso Ortiz MB, Cordoba Sosa Z, Chahbazian JB, Syrovatková A, et al. Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(4):001641. DOI 10.12890/2020_001641.
48. Zhang Q, Shan KS, Abdollahi S, Nace T. Anosmia and Ageusia as the Only Indicators of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(5):e7918. DOI 10.7759/cureus.7918.
49. Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Montalvo T, Valls-Carbó A, Gajate V, Matías-Guiu JA, et al. An Online Observational Study of Patients With Olfactory and Gustatory Alterations Secondary to SARS-CoV-2 Infection. *Front Public Health.* 2020;8:243. DOI 10.3389/fpubh.2020.00243.
50. 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. DOI 10.1002/hed.26279.
51. Tanasa IA, Manciu C, Carauleanu A, Navolan DB, Bohiltea RE, Nemescu D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known? *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2344-7. DOI 10.3892/etm.2020.8808.
52. Zheng J, Wong LY, Li K, Verma AK, Ortiz M, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature.* 2021;589(7843):603-7. DOI 10.1038/s41586-020-2943-z.

