

FECHA DE RECEPCIÓN: 23 de septiembre de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 02 de febrero de 2021

FECHA DE PUBLICACIÓN: 25 de marzo de 2021

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

cofreana@hotmail.com

Registro Nacional de Investigaciones en
Salud Nº: IS002997.DISFUNCIÓN OLFATIVA Y GUSTATIVA EN PACIENTES
CON COVID-19 DE ARGENTINA*Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients from Argentina*

* Ana R. Cofré¹. Médica especialista en Otorrinolaringología.
Andrea Cruz². Médica Especialista en Otorrinolaringología.
Gilda Garibotti³. Doctora en Estadística.
Karina Piccilli². Médica especialista en Otorrinolaringología.
Marcela Abdelnur⁴. Médica especialista en Otorrinolaringología.
Leonardo Gondou⁵. Médico especialista en Otorrinolaringología.
Luciano Pérez Tajan⁶. Médico especialista en Otorrinolaringología.
Mariano J. Bo⁷. Médico especialista en Otorrinolaringología.
Pablo Morzilli⁸. Médico especialista en Otorrinolaringología.
Patricia Perez⁸. Médica.

¹ Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital "Dr. Julio C. Perrando", Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.

³ Universidad Nacional del Comahue, Bariloche, Río Negro, Argentina.

⁴ Hospital SAMIC El Calafate, Santa Cruz, Argentina.

⁵ Centro de garganta, nariz y oídos, Santa Fe, Argentina.

⁶ Policlínico Modelo de Cipolletti, Río Negro, Argentina.

⁷ Hospital Interzonal de Agudos "Luisa C. de Gandulfo", Buenos Aires, Argentina.

⁸ Hospital Central de San Isidro, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Existen evidencias sobre el deterioro del olfato y el gusto en pacientes con la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Se hallaron diferencias en la proporción de pacientes afectados por estos síntomas en distintas poblaciones. Con base en el patrón de presentación, a partir de abril de 2020, la definición de caso sospechoso en Argentina incorporó la pérdida parcial o total de olfato o de gusto. El objetivo de este estudio fue evaluar la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan pérdida de olfato o de gusto en Argentina. MÉTODOS: Estudio multicéntrico. Participaron pacientes con COVID-19 mayores de 18 años confirmados con reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en muestras obtenidas por hisopado entre el 15 de mayo y el 31 de agosto de 2020. Los participantes completaron una encuesta en línea, que incluyó preguntas sociodemográficas sobre síntomas de COVID-19, comorbilidades y la percepción de la pérdida del olfato y el gusto. RESULTADOS: Participaron 241 pacientes, 79% informaron pérdida de olfato y 54%, de gusto. En 32% de los casos, la pérdida de olfato fue el primer síntoma. La proporción de hombres y mujeres que informaron pérdida olfativa fue similar y lo mismo ocurrió en relación con la pérdida de gusto. Tampoco se observaron diferencias en relación con la edad. DISCUSIÓN: Una proporción elevada de pacientes con COVID-19 presenta disfunción olfativa y gustativa en la población argentina. Resulta importante la disponibilidad amplia de un test para la evaluación del olfato y el gusto con adaptación sociocultural y que pueda realizarse en el hogar. En el futuro, se implementará la realización de un test masivo desechable y digital.

PALABRAS CLAVE: Trastornos del Olfato; Anosmia; Ageusia; Rehabilitación; COVID-19.

ABSTRACT. INTRODUCTION: There is evidence proving damage to the smell and taste senses on COVID-19 patients. Significant differences in the endurance of these symptoms have been found in different populations. Based on the discoveries of other countries since April 2020, in Argentina, the description of a suspected COVID-19 case includes showing complete or partial smell or taste loss. This study aims to evaluate the proportion of COVID-19 patients in Argentina that present loss of smell or taste. METHODS: Multicenter study. The subjects were positive COVID-19 cases, 18 years old and older, who had RT-PCR swabs performed in Argentine hospitals between May 15 and August 31, 2020. Participants filled an online survey that included socio-demographic information, COVID-19 symptoms, comorbidities, and perception of loss of smell and taste. RESULTS: 214 COVID-19 patients took part in the study; 79% reported smell loss, and 54% taste loss. In 32% of participants the loss of smell was the first symptom. The percentage of men and women reporting smell loss and taste loss was similar. No significant difference was regarding the subjects' age. DISCUSSION: In the Argentine population, a high number of COVID-19 patients show smell and taste loss. It is crucial to develop an olfactory and gustatory test that can be adapted to the Argentine population. Such test must be able to be carried out at home. Our future projection is to develop the implementation of a massive disposable and digitalized test.

KEY WORDS: Olfactory Dysfunction; Anosmia; Ageusia; Olfactory Rehabilitation; COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2. Este coronavirus es un miembro de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Según su estructura genética, se los clasifica en cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan a mamíferos y también son responsables de infecciones respiratorias en seres humanos, en su mayoría, resfriados comunes (HCoV-NL63 y HCoV-229E son alfacoronavirus, y HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son betacoronavirus). Desde el punto de vista estructural, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, cubiertos con una bicapa lipídica y contienen ácido ribonucleico^{1,2}. Hasta la fecha se han identificado treinta y nueve especies de coronavirus.

El SARS-CoV es el coronavirus que en 2003 causó la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave en los países del sudeste asiático. Se detectó por primera vez en la provincia de Gaundong (China) en noviembre de 2002. A partir de allí se propagó a más de 30 países y causó un total de 8 098 contagios en todo el mundo y 774 muertes. El virus se extendió por Asia, Europa y América del Norte, pero el 83% de todos los casos se concentró en China. La tasa de letalidad del SARS-CoV fue del 10%, llegó al 43% en pacientes de 60 años o más en el país asiático. En su fisiopatología, este virus utilizaría a los receptores ACE2 como sus receptores principales. Hwang y col. informaron un caso de anosmia en un paciente con SARS-CoV². A diferencia de lo que ocurre con este virus, en los casos de infección con SARS-CoV-2, las alteraciones quimiosensoriales (pérdida de olfato y de gusto) son frecuentes. Las diferencias entre ambos virus en términos de afectación en los sistemas quimiosensoriales pueden estar relacionadas con características biofísicas asociadas al dominio de unión al receptor ACE2 de la proteína espiga del SARS-CoV-2, que se uniría con mayor afinidad y con una unión diferente que el SARS-CoV³⁻⁵.

La pandemia de la COVID-19 se inició en Wuhan (China) en diciembre de 2019⁶, y se ha extendido rápidamente por todo el mundo. La mayoría de los síntomas más frecuentes son inespecíficos y se pueden confundir con los de un resfriado común. Los síntomas distintivos de la COVID-19 son la pérdida del olfato y de gusto⁷, que adquieren así un papel central en esta pandemia como marcadores tempranos de enfermedad. Estos síntomas podrían contribuir al diagnóstico clínico de COVID-19 en un escenario de escasez de tests diagnósticos⁸.

La mayoría de los estudios que investigan las alteraciones del olfato y del gusto han incluido pacientes con formas leve de la enfermedad. Hasta la fecha, hay pocos datos disponibles en la literatura sobre la prevalencia de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con COVID-19 moderada a grave.

Numerosos estudios recientes encontraron disfunción

olfativa y gustativa en pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Estos estudios muestran diferencias importantes entre países en la proporción de pacientes afectados^{7,9-13}. Lechien y col. realizaron un estudio en el que participaron pacientes con COVID-19 leve a moderada atendidos en hospitales europeos y encontraron que 85,6% presentaba disfunción olfativa y 88%, disfunción gustativa⁷.

Meng y col. realizaron una revisión sistemática que incluyó publicaciones de varios países de Europa, además de Estados Unidos de América e Irán, y encontraron que la proporción de personas con disfunción olfativa variaba entre 33,9% y 68,0%¹². Yan y col., en un estudio realizado en Estados Unidos, encontraron una proporción de pacientes con pérdida de olfato y de gusto de 68% y 71%, respectivamente¹⁰. Un estudio en Irán encontró que 48,2% de los pacientes con COVID-19 presentaba anosmia o hiposmia¹¹. En un estudio en China se encontró que solo 5,1% de los pacientes presentaron disfunción olfativa, y 5,6%, disfunción gustativa¹³.

Las alteraciones del olfato se pueden clasificar en alteraciones cuantitativas y cualitativas. Entre las primeras, la disminución del olfato se denomina hiposmia, y la ausencia de olfato, anosmia. En las alteraciones cualitativas (llamadas disosmias), se desarrolla una distorsión en la percepción de los olores, sea ante la presencia de un estímulo olfatorio (parosmia) o en ausencia de este (fantosmia)¹⁴.

La causa más común de pérdida permanente del olfato es una infección viral. Hay pocos estudios que han evaluado la recuperación del olfato en pacientes con disfunción olfativa por COVID-19 y los que lo hicieron, consideraron períodos de seguimiento cortos. Yan y col. encontraron que, entre los pacientes que presentaron pérdida de olfato y gusto relacionada con COVID-19, 74% informaron que el cuadro resolvió al curarse¹⁰. Qiu y col. realizaron un estudio multicéntrico y hallaron que 43% de los pacientes se habían recuperado de su disfunción olfativa o gustativa luego de tres semanas del comienzo de la enfermedad¹⁵. Lechien y col. encontraron una recuperación en el corto plazo (dentro de los 15 días de recuperarse de COVID-19) de la disfunción olfativa de 44%⁷. Klopfenstein y col. encontraron que 98% de los pacientes con anosmia asociada a COVID-19 se recuperaron dentro de los 28 días de comenzada¹⁶.

Si bien en la mayoría de los casos la recuperación olfativa o gustativa ocurre de manera espontánea, cuando esto no sucede, el entrenamiento olfativo es la única opción terapéutica cuya eficacia ha sido comprobada. Se recomienda este tipo de terapia cuando el olfato no se recupera dentro del mes de ocurrir su pérdida¹⁷.

En Argentina no se conocen estudios realizados sobre la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan disfunción olfativa y gustativa.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan pérdida de olfato o de gusto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, descriptivo y transversal.

La investigación se basó en una encuesta anónima y en línea sobre percepción de disfunción olfativa y gustativa en pacientes residentes en Argentina, de 18 años o más, con diagnóstico de COVID-19 confirmada por PCR. Se excluyeron pacientes menores de edad, con alguna incapacidad física o mental para responder el cuestionario, sin diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR y aquellos que no dieron su consentimiento para participar. Se invitó a participar a personas que asistieron a las siguientes instituciones: Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", Hospital Interzonal de Agudos "Luisa C. de Gandulfo", Hospital Central de San Isidro "Dr. Melchor Posse", Hospital Julio C. Perrando, Hospital SAMIC El Calafate y el Policlínico Modelo de Cipolletti. Los pacientes fueron invitados a participar en el momento de realizarse el hisopado y a través de cartelería publicada en los centros de salud. Quienes tenían confirmación del diagnóstico completaron el cuestionario. El relevamiento se realizó entre el 15 de mayo y el 31 de agosto de 2020.

La encuesta incluyó preguntas sociodemográficas sobre comorbilidades sistémicas y patología rinosinusal, sobre síntomas de COVID-19 y, a las personas que experimentaron disfunción olfativa o gustativa, se les preguntó si consultarían a un otorrinolaringólogo.

Las variables consideradas fueron sexo, edad (18-39 años, 40-59 años, 60-79 años, 80 años o más), provincia de residencia (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, otras), internación en un centro de atención de pacientes con patología aguda por criterios clínicos (sí, no), comorbilidades (rinitis alérgica; traumatismo nasal; patología de vías aéreas inferiores: patologías cardíacas, endocrinas y renales; y sobrepeso), síntomas de COVID-19 (fiebre, obstrucción nasal, dolor de garganta, dificultad para respirar, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor articular, diarrea, disfunción olfativa y disfunción gustativa), tabaquismo (sí, no), tiempo de duración de la disfunción olfativa (1-4 días, 5-8 días, 9-14 días, 15-30 días, todavía presenta el problema) y el momento de aparición de la disfunción olfativa (presentaba alteraciones previas, primer síntoma, apareció junto con otros síntomas, apareció luego de otros síntomas, no fue posible determinarlo). La disfunción olfativa y gustativa se evaluó según la percepción del paciente. Las preguntas fueron: *¿ha notado alguna dificultad en percibir los aromas que provienen de la comida o bebida?* y *¿ha notado dificultad en percibir los gustos salados, dulces, amargos o ácidos en la comida y/o bebidas?*

Se calcularon los porcentajes para resumir las variables. Para estimar el porcentaje de pacientes con pérdida de olfato y gusto, se hallaron intervalos de confianza del 95% (IC95%) mediante la prueba binomial exacta. También se calculó el porcentaje de pacientes que presentaron pérdida de los dos sentidos de manera simultánea. Se evaluó la asociación de pérdida de olfato y gusto con las

características demográficas mediante la prueba de chi cuadrado.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico R versión 3.6.3^{®18}.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", disposición DI-2020-165-GCABA-HGATA. Los participantes prestaron consentimiento informado de manera electrónica. La base de datos fue resguardada cumpliendo la Ley 25 326 de Protección de Datos Personales.

RESULTADOS

Participaron del estudio 214 pacientes con COVID-19, 131 mujeres y 83 hombres. Las características demográficas y clínicas de la cohorte se describen en la Tabla 1.

En relación con los síntomas, 95 (44,4%) pacientes no presentaron síntomas, 49 (22,9%) presentaron un solo síntoma, 27 (12,6%) dos, 23 (10,7%) tres, y 20 (9,3%) entre cuatro y seis síntomas. Los síntomas de COVID-19 que se presentaron con mayor frecuencia fueron fiebre (44,8%), dolor de cabeza (34,1%) y dolor muscular (32,2%).

Tres pacientes (1,4%) informaron disfunción olfativa o gustativa previa (no relacionada con COVID-19) y no fueron incluidos en los análisis relativos a disfunción olfativa y gustativa. El 78,7% (IC95%: 72,5-84,0) de los pacientes informaron disfunción olfativa, 54% (IC95%: 47,1-60,9) gustativa y 53,1% presentaron ambos síntomas de manera simultánea. La proporción de mujeres y hombres que informaron disfunción olfativa fue similar, 77,5% y 80,5%, respectivamente ($p = 0,7333$). Lo mismo se observó en relación con la disfunción gustativa: 55% de las mujeres y 52,4% de los hombres informaron pérdida del gusto ($p = 0,8199$). Tampoco se encontró una diferencia significativa en la proporción de problemas olfativos y gustativos en relación con la edad del paciente ($p = 0,4648$ y $0,7782$, respectivamente). La proporción de fumadores que informaron disfunción olfativa fue 73,7%, y la de no fumadores fue de 80% ($p = 0,4953$). De los pacientes que requirieron internación, el 77,1% presentó disfunción olfativa. Este porcentaje fue de 79% entre quienes no necesitaron ser internados ($p = 0,8201$).

Con respecto a la duración de la disfunción olfativa, 53 de los pacientes con disfunción olfativa no respondieron la pregunta (31,9%); de los restantes, 29 (25,7%) aun tenían COVID-19 y disfunción olfativa al momento del relevamiento, y 54 (47,8%) se habían recuperado de los otros síntomas, pero permanecían con disfunción olfativa. Los pacientes que habían recuperado la función olfativa fueron 26, en 5 casos esta duró menos de 5 días, en 10 entre 5 y 8 días, en 5 entre 9 y 14 días, y en 6 entre 15 y 30 días.

Entre los pacientes con disfunción olfativa, 74,4% dijo que consultaría a un otorrinolaringólogo por el problema y, entre los que presentaron disfunción gustativa, 74,3% refirieron que lo harían.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas (N = 214).

	n	%
Sexo		
Femenino	131	61,2
Masculino	83	38,8
Edad		
18-39	131	62,1
40-59	68	32,2
60-79	12	5,7
Lugar de residencia		
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	100	46,7
Pcia. de Buenos Aires	68	31,8
Otra provincia	46	21,5
Internación		
No	179	83,6
Sí	35	16,4
Comorbilidades		
Rinitis alérgica	37	17,3
Traumatismo nasal	5	2,3
Patología de vías aéreas inferiores	20	9,3
Patologías cardíacas	12	5,6
Patologías endocrinas	20	9,3
Patologías renales	2	0,9
Sobrepeso	42	19,6
Tabaquismo	38	17,8
Síntomas de COVID-19		
Disfunción olfativa†	166	78,7
Disfunción gustativa†	114	54,0
Fiebre	90	44,8
Dolor de cabeza	73	34,1
Dolor muscular	69	32,2
Obstrucción nasal	44	20,6
Dolor en las articulaciones	25	11,7
Diarrea	22	10,3
Dolor de garganta	16	7,5
Dificultad para respirar	10	4,7

*COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus 2019; † Tres pacientes padecían alteraciones de olfato o gusto previas y no fueron considerados en este resultado.

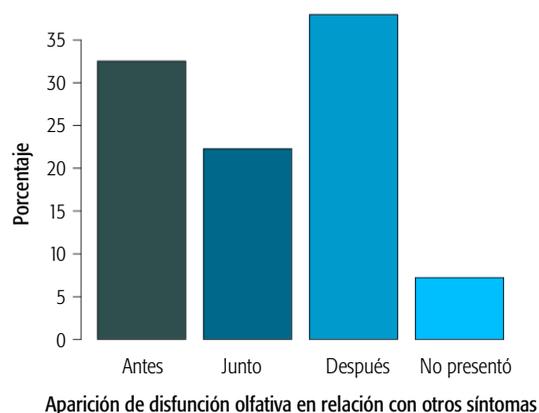
En 54 casos (32,5%) la disfunción olfativa fue el primer síntoma, en 37 casos (22,3%) apareció junto con otros síntomas, en 63 (38%) apareció luego de otros síntomas de COVID-19 y en 12 casos (7,2%) no fue posible determinarlo (ver Gráfico 1).

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que una proporción elevada de pacientes con COVID-19 de la población argentina presenta pérdida de olfato, del gusto o de ambos sentidos.

La pérdida del olfato junto con la pérdida del gusto no

GRÁFICO 1. Momento de aparición de la disfunción olfativa en relación con los otros síntomas.



son síntomas frecuentes en el contexto del resfrío común ni de la gripe¹⁹; sin embargo, se ha descrito como síntoma frecuente en pacientes con COVID-19^{7,9-12}. Igual que en estudios realizados en otros países, en este relevamiento se encontró una proporción elevada de pacientes con pérdida de olfato, de gusto o de ambos sentidos por COVID-19. Algunos estudios describen la pérdida de olfato y gusto asociada a COVID-19 como un síntoma de inicio brusco y repentino, sin causa que lo justifique¹⁰. En este trabajo, 22,3% de los participantes manifestaron que fue el síntoma inicial.

No tenemos conocimiento de otros estudios que informen sobre la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan disfunción olfativa y gustativa en Argentina. Sin embargo, el estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la evaluación de la disfunción olfativa y gustativa está basada en la percepción del paciente, que es una medida subjetiva y psicofísica. En segundo, no todos los pacientes fueron evaluados con el mismo tiempo de evolución de la enfermedad: esto puede introducir un sesgo en el análisis de los síntomas y dificulta el análisis de la duración de la disfunción olfativa. Por último, la convocatoria a participar se realizó en hospitales públicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y las provincias de Buenos Aires, Chaco, Río Negro y Santa Cruz. De esta forma, la muestra no es representativa de la población argentina, aunque incluye población de regiones diversas del país. A pesar de estas limitaciones, este estudio pone de manifiesto una proporción elevada de pacientes con COVID-19 con disfunción olfativa o gustativa en sectores de la población con características similares a los comprendidos en este estudio. El conocimiento epidemiológico adquirido evidencia la necesidad de considerar a estos síntomas como relevantes en la población argentina.

Existen numerosos tests para medir la intensidad, la calidad y la percepción de los olores: olfatometrías subjetivas y objetivas; el Test de Connecticut, el Test de Identifi-

cación de Olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT; por sus siglas en inglés), el electroolfatograma y los potenciales evocados olfatorios, entre otros²⁰. La realización de estos tests depende de varios factores como la colaboración del paciente, aspectos culturales (habitación a ciertos olores), el explorador y el tipo de estudio. Existe también una serie de factores dependientes del paciente, como la edad, el sexo (variaciones hormonales), hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, consumo de sustancias), trabajo, antecedentes clínicos, tiempo de exposición y aspectos sociales (asociación de distintos olores a determinadas situaciones).

La detección rápida de la pérdida de olfato y, a continuación, el aislamiento de los pacientes con COVID-19 sin otros síntomas contribuyen a disminuir el riesgo de transmisión comunitaria. Para ello, es necesario contar con un instrumento adaptado a la población argentina para evaluar la pérdida de olfato y gusto, realizable en el domicilio y de bajo costo. Los autores de este trabajo pertenecen a la Red de Olfato Argentina (ROA), integrada por médicos otorrinolaringólogos independientes, y forman parte del Grupo Ad Hoc de Conocimiento Traslacional en Olfato de la Red de Investigación Traslacional en Salud del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina, integrado por especialistas de otras áreas, que están desarrollando el Test de Identificación de Olores de Argentina, para continuar con el estudio de estos síntomas como marcadores tempranos de esta enfermedad.

Los datos aquí obtenidos coinciden con la literatura respecto de la frecuencia de aparición de disfunciones del olfato y del gusto en pacientes con COVID-19. Estas podrían ser un signo temprano de la enfermedad,

correspondiente a una reacción inflamatoria local que podría limitar la propagación del virus al huésped, comúnmente conocida como tormenta de citocinas²¹.

Los indicadores, de acuerdo a la puntuación total del test y el desarrollo de disfunciones de olfato y gusto, abonan la teoría de un proceso neurológico y no a las alteraciones relacionadas con la obstrucción nasal, que se observa con frecuencia en infecciones virales habituales como el resfriado común. Es importante realizar otros estudios con evaluaciones psicofísicas olfativas y gustometría, a fin de establecer la asociación potencial entre estos trastornos sensoriales.

Con respecto a la edad y las formas de presentación de las alteraciones del olfato y gusto ocasionadas por esta enfermedad, se encontró que las formas presentadas se corresponden con los casos leves. En la población joven encuestada en este estudio, cuya media de edad fue de 37,1 años, no se encontró asociación con las formas de presentación moderadas a graves o que requirió internación.

Se ha observado un alto porcentaje de pacientes con COVID-19 con déficit de olfato y gusto en la población de esta muestra. La detección oportuna y la comprensión del síntoma son fundamentales en este contexto, ya que pacientes con anosmia de inicio repentino como único síntoma, sin causa que lo justifique, son considerados portadores sintomáticos de la enfermedad y pueden propagarla.

AGRADECIMIENTOS: al Dr. Prof. Omar Larroza, decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste, a la Universidad Tecnológica Nacional y a la Red de Investigación Traslacional en Salud del CONICET.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Cofré A, Cruz A, Garibotti G, Picilli K, Abdelnur M, Gondou L. Disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19 de Argentina. *Rev Argent Salud Pública*. 2021;13 Supl COVID-19:e20. Publicación electrónica 25 Mar 2021.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4): 418-23.

² Hwang C. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006;15(1):26-8.

³ Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong S, Berne M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.

⁴ Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(21):11727-34.

⁵ Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.

⁶ Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodríguez-Morales AJ. Revisando el enfoque de salud única en el contexto de COVID-19: una mirada a la ecología de esta enfermedad emergente. *Adv Anim Vet Sci*. 2020;8:234-237.

⁷ Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siaty D, Horoi M, Le Bon S, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunction 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.

⁸ Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis [Internet]*. 2020;34:101623. Disponible en: [10.1016/j.tmaid.2020.101623](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623)

⁹ Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo A, Marin C, Klimek L, et al. The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: a tale of many countries. *Curr Allergy Asthma Rep [Internet]*. 2020;20(10):61. Disponible en: [10.1007/s11882-020-00961-1](https://doi.org/10.1007/s11882-020-00961-1)

¹⁰ Yan C, Faraji F, Prajapati D, Boone C, DeConde A. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol [Internet]*. 2020;10(7):806-13. Disponible en: [10.1002/alar.22579](https://doi.org/10.1002/alar.22579)

- ¹¹ Bangheri S, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri A, Kabir A, Kamrava S, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2020;34(62). Disponible en: [10.34171/mjiri.34.62](https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62).
- ¹² Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2020;41(5):102581. Disponible en: [10.1016/j.amjoto.2020.102581](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581)
- ¹³ Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020;77(6):683-690. Disponible en: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
- ¹⁴ Hudson L, Consuelo Silva M, Núñez J, Gómez R, Venegas-Francke P. Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería "sniffin sticks". *Revista Medica de Chile* [Internet]. 2012;140(4):442-6. Disponible en: [10.4067/S0034-98872012000400004](https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000400004)
- ¹⁵ Qiu C, Cui C, Hautefort C, Haehner A, Zhao J, Yao Q, et al. Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2020;163(4):714-21. Disponible en: [10.1177/0194599820934376](https://doi.org/10.1177/0194599820934376)
- ¹⁶ Klopfenstein T, Kadiane-Oussou N, Toko L, Royer P, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020;50(5):436-9. Disponible en: [10.1016/j.medmal.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006)
- ¹⁷ Hummel T, Whitcroft K, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo R, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* [Internet]. 2017;54:1-30. Disponible en: [10.4193/Rhino16.248](https://doi.org/10.4193/Rhino16.248)
- ¹⁸ R Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
- ¹⁹ Organización Panamericana de la Salud. Similitudes y diferencias entre la COVID-19 y la gripe [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2020 [citado Sept 2020]. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15760:similarities-and-differences-covid-19-and-influenza&Itemid=1926&lang=es
- ²⁰ Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* [Internet]. 2012;2(6):e001256. Disponible en: [10.1136/bmjopen-2012-001256](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256).
- ²¹ Cooper K, Brann D, Farruggia M, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron* [Internet]. 2020;107(2):219-33. Disponible en: [10.1016/j.neuron.2020.06.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032)



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.