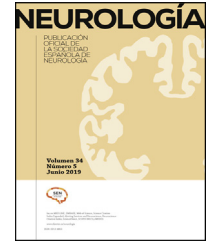




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles



J. Barón-Sánchez^{a,*}, C. Santiago^a, G. Goizueta-San Martín^b, R. Arca^c y R. Fernández^d

^a Servicio de Neurofisiología Clínica, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

^b Servicio de Neurofisiología, Hospital Santa Cristina, Madrid, España

^c Servizio di Neurologia, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Brunico, Bolzano, Italia

^d Servicio de Salud Laboral, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

Recibido el 30 de mayo de 2020; aceptado el 19 de julio de 2020

Accesible en línea el 28 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Anosmia;
Ageusia;
Hiposmia;
COVID-19;
Pandemia

Resumen

Introducción: La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) se ha expandido con gran rapidez en todo el mundo. Las alteraciones del olfato o gusto han emergido como un síntoma muy frecuente a medida que la enfermedad se propagó en Europa. Uno de los países con mayor número de contagios en este continente ha sido España.

Objetivo: Investigar la evolución clínica de los trastornos del olfato y el gusto en la enfermedad leve por COVID-19 en pacientes españoles.

Métodos: Se realizó un estudio transversal a través de encuesta on-line, en pacientes que presentaron afección súbita del olfato o el gusto, durante los 2 meses de confinamiento total por COVID-19 en España.

Resultados: El 91,18% de los sujetos con afectación del olfato o el gusto, que tuvieron acceso a la realización de PCR, fueron positivos para COVID-19. El 6,5% presentó 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 (35,5%), fiebre (41,9%), febrícula (29,0%), odinofagia (25,8%) y diarrea (6,5%). La duración media de la anosmia fue de 8,33 días, posteriormente los pacientes manifestaron hiposmia, con resolución completa en 17,79 días de media. En el 22,6% de los pacientes el déficit olfatorio persistió. Todos los sujetos recuperaron el sentido del gusto.

Conclusiones: 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.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdjohanna.29@gmail.com (J. Barón-Sánchez).

KEYWORDS

Anosmia;
Ageusia;
Hyposmia;
COVID-19;
Pandemic

Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19**Abstract**

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly throughout the world. Smell and/or taste disorders have emerged as a very frequent symptom as the disease has spread in Europe. Spain is one of the European countries with the highest number of infections. **Objective:** This study aimed to investigate the clinical progression of smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19.

Methods: An online survey was used to conduct a cross-sectional study of patients who presented sudden smell and/or taste disorders during the 2 months of total lockdown due to COVID-19 in Spain.

Results: In our sample, 91.18% of respondents with impaired smell and/or taste and who were able to undergo PCR testing were positive for SARS-CoV-2 infection. Anosmia and ageusia presented in isolation in 6.5% of participants. The remaining 93.5% presented other mild symptoms: headache (51.6%), cough (51.6%), myalgia (45.2%), asthenia (38.7%), nasal congestion or rhinorrhoea (35.5%), fever (41.9%), low-grade fever (29.0%), odynophagia (25.8%), or diarrhoea (6.5%). The mean duration of anosmia was 8.33 days, with patients subsequently manifesting hyposmia; complete resolution occurred after a mean of 17.79 days. In 22.6% of respondents, olfactory deficits persisted. All participants recovered their sense of taste.

Conclusions: Olfactory and gustatory disorders are prevalent symptoms in mild COVID-19. Most patients do not present associated nasal congestion or rhinorrhoea and a small group of patients present these alterations in isolation.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia viral en curso que se ha extendido con gran rapidez a nivel mundial. El agente causal de esta infección ha sido identificado como un nuevo virus RNA, de la familia de los coronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), por su similitud filogenética con el SARS-CoV¹. A pesar de compartir alrededor del 70-80% de su genoma con el SARS-CoV, es genética y estructuralmente diferente^{2,3}, mostrando mayor proximidad con una cepa de coronavirus que circula en el murciélago de herradura (*Rhinolophus*), denominada BtCoV/4991, con una similitud de nucleótidos del 98,7% con el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)⁴⁻⁶.

Los síntomas clínicos inicialmente reportados fueron fiebre, tos, astenia, disnea, odinofagia, cefalea, artromialgias y diarrea⁷⁻⁹. No obstante, a medida que la infección se fue propagando y llegó a Europa se observó que la alteración súbita del olfato (anosmia/hiposmia) emergió como un nuevo síntoma^{10,11}. Aunque en principio pasó desapercibido por su carácter leve, ha ido tomando relevancia por su singularidad y frecuencia.

Existen otros tipos de coronavirus, así como otras familias de virus respiratorios (rinovirus, parainfluenza, Epstein-Barr) que, como consecuencia de una reacción inflamatoria de la mucosa nasal, producen también alteraciones olfatorias, pero cuyas características difieren de la presentación vista en la COVID-19¹²⁻¹⁴. En esta aparece de manera brusca, sin acompañarse de rinorrea ni obstrucción nasal en la mayoría de los casos, es de grado variable, aunque frecuentemente los pacientes refieren una pérdida total de olfato. Se han reportado casos donde la anosmia se presenta

como síntoma único¹⁵, aunque suele asociarse generalmente a alteraciones gustativas (ageusia) e incluso puede aparecer junto a otro tipo de sintomatología propia de la infección^{12,16}.

Según estudios recientes, la puerta de entrada del SARS-CoV-2 en el huésped humano parece estar mediada por un receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa en epitelios de las vías respiratorias, parénquima pulmonar, endotelios vasculares, células renales y células del intestino delgado. Sin embargo, algunos autores sugieren que el virus puede infectar el sistema nervioso central (SNC)¹⁷, donde el nivel de expresión de ECA2 es muy bajo¹⁸⁻²¹; así, aunque la etiopatogenia de la anosmia por el virus SARS-CoV-2 no está todavía clara, esta podría estar mediada por una infección directa la mucosa olfatoria, provocando destrucción de las neuronas sensoriales olfativas, por lo que la recuperación sería más lenta y habría mayor probabilidad de que la pérdida olfatoria permaneciera por más tiempo, pudiendo incluso quedar un déficit permanente residual¹⁵, o por una afectación directa del lóbulo frontal, como se ha reportado recientemente^{22,23}.

Nuestro objetivo es estudiar las características y la evolución clínica de los trastornos del olfato o gusto en pacientes españoles con enfermedad leve por COVID-19.

Materiales y métodos**Diseño**

Se ha realizado un estudio observacional de carácter transversal, de diseño abierto, para el estudio de la alteración

súbita del olfato o gusto durante los 2 meses de confinamiento total de la población, secundario a la pandemia por COVID-19 en España.

Población

Se reclutó a pacientes de la población general confinada en sus domicilios (debido al estado de alarma), conocidos del equipo investigador y allegados de estos, con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, que presentaron pérdida o alteración súbita del olfato o gusto, durante el periodo comprendido entre el 15 de marzo y el 30 de abril del 2020, y que pudieran completar el cuestionario del estudio on-line o telefónicamente, en los casos que no tuviesen acceso a medios informáticos.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, presencia de disfunciones olfativas o gustativas antes de la epidemia; pacientes ingresados en el momento del estudio y pacientes en tratamiento con corticoides inhalados. Por lo tanto, se incluyó principalmente a pacientes paucisintomáticos con sospecha de COVID-19. Como nos centramos en la presencia de los trastornos olfativos y gustativos, la presentación clínica no se consideró como criterio de inclusión.

Variables

Se pidió a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión que de forma voluntaria cumplimentaran el cuestionario, que recogió los siguientes datos: sexo, edad, antecedentes patológicos, características de los trastornos del olfato y el gusto; anosmia o ageusia total (incapacidad para percibir ningún olor/sabor respectivamente) o hiposmia o disgeusia (disminución de la percepción de los olores/sabores), fechas de inicio, evolución y finalización de las alteraciones del olfato o gusto, otros síntomas asociados, contacto estrecho con paciente COVID-19 confirmado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), así como acceso a la realización de la prueba PCR específica para COVID-19 y su resultado.

Se llevó a cabo un seguimiento vía email cada 7-8 días hasta la resolución de la anosmia/hiposmia y la ageusia/disgeusia, o hasta el 30 de abril.

Consideraciones éticas

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Zamora (Código PI 496). Se invitó a los pacientes a participar y se obtuvo el consentimiento informado oral por teléfono o por vía on-line. En todo momento la investigación se ha guiado por las Guías de buena práctica clínica, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

El análisis estadístico ha sido realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® (versión 25). Las variables cualitativas han sido descritas mediante porcentajes y las variables cuantitativas mediante media, desviación estándar y rango.

El análisis diferencial ha sido realizado mediante el test de la χ^2 al cuadrado para variables cualitativas, y pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas (distribución no normal mediante el test Kolmogorov-Smirnov).

Resultados

Un total de 101 pacientes accedieron a participar en el estudio y contestaron a la encuesta (on-line: 83, telefónica: 18); se excluyó a 15 por cumplir algún criterio de exclusión. Finalmente, se incluyó a un total de 86 pacientes en el presente estudio.

El 60,5% de los participantes manifestó haber tenido contacto estrecho con algún caso de COVID-19 confirmado mediante PCR. A 34 de los participantes (39,5%) se les realizó PCR específica para COVID-19, siendo positiva en el 91,18% de los casos. Los 52 pacientes restantes no tuvieron acceso a la realización de la prueba, si bien el 48,1% de estos sujetos manifestaron haber tenido contacto con un paciente con COVID-19 confirmada con prueba PCR positiva, siendo el 30,8% un amigo o compañero de trabajo, el 15,4% un familiar contagiado e incluso un caso (1,9%) de contacto estrecho con pacientes en el hospital.

Análisis descriptivo de pacientes con PCR positiva

De los 31 pacientes reclutados con resultado positivo en la prueba PCR, 19 fueron mujeres (61,3%) y 12 hombres (38,7%). Las edades de los participantes se comprendieron entre los 25 y los 72 años, con una media de 44,61 años y una desviación estándar de 13,08 años.

El 83,9% de los participantes refirió anosmia y ageusia, mientras que un 3,2% de los participantes presentaba anosmia y el gusto conservado. El 12,9% restante presentaba síntomas de hiposmia asociada a trastornos en la percepción de los sabores (disgeusia).

Dos participantes presentaron como único síntoma la pérdida total de olfato y gusto (6,5%), mientras que el 93,5% restante presentó otros síntomas asociados; de estos, el 35,5% presentó congestión nasal o rinorrea acompañante y el 25,8% presentó odinofagia.

Los síntomas generales más frecuentes fueron cefalea (51,6%), tos (51,6%), mialgia (45,2%), astenia (38,7%) y fiebre (41,9%) o febrícula (29,0%). La diarrea también fue síntoma acompañante en el 6,5% de los participantes.

La duración de la anosmia se ha encontrado entre 2 y 28 días tras el inicio de los síntomas, con una media de 8,33 días y una desviación estándar de 7,12 días. Posteriormente, el 77,4% de los pacientes manifestó una mejoría paulatina del sentido del olfato, hasta su recuperación completa entre los 6 y 41 días siguientes a la aparición de los síntomas, con una media de 17,79 días y una desviación estándar de 8,88 días. Con todo, 7 participantes (22,6%) únicamente recuperaron de forma parcial el olfato, con un seguimiento medio de $38,47 \pm 3,62$ días. Estos pacientes manifestaron mantener cierto grado de hiposmia, describiendo incapacidad para la percepción del olor a lejía, a vinagre, el olor sui generis de las heces o el sudor.

El análisis del tiempo de recuperación total en función de la edad de los participantes mostró una leve correlación positiva ($Rho = 0,302$), pero sin significatividad estadística ($p > 0,05$).

En cuanto al sentido del gusto, los pacientes manifestaron empezar a recuperarlo gradualmente junto con el inicio de la recuperación del olfato, media de 8,33 días. Un total de 15 pacientes (48,4%) manifestaron qué sabores recuperaron antes. Un 66,7% de los mismos manifestó percibir antes el sabor salado, el 33,3% el dulce, un 33,3% el sabor ácido y un 33,3% el sabor amargo. Todos los sujetos recuperaron completamente el sentido del gusto.

Análisis comparativo entre pacientes con PCR positiva y pacientes sin prueba diagnóstica realizada

Se pudo determinar la duración de la anosmia en 18 pacientes con PCR positiva y 42 pacientes sin prueba diagnóstica. La duración de la anosmia fue ligeramente superior en los pacientes con PCR positiva ($8,33 \pm 7,12$ días) respecto a los pacientes sin prueba diagnóstica ($6,02 \pm 3,85$ días), pero representa una diferencia no estadísticamente significativa.

La recuperación olfativa total también fue más lenta en los pacientes con PCR positiva ($17,79 \pm 8,88$ días) respecto a los pacientes sin prueba diagnóstica ($13,16 \pm 8,05$ días), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$).

La evolución clínica medida a través de los síntomas asociados de los pacientes PCR positivos y los sujetos sin PCR fue la misma. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en la frecuencia de aparición de ninguno de los síntomas asociados analizados (congestión nasal, odinofagia, tos, cefalea, astenia, mialgia, fiebre o febrícula).

Discusión

En nuestro estudio encontramos que solo el 8,4% de los sujetos con alteraciones del olfato o gusto a los cuales se les realizó la PCR fueron negativos para COVID-19, respaldando la gran prevalencia de estos síntomas en la infección leve por COVID-19. La asociación de anosmia y ageusia súbita fue la alteración más frecuentemente reportada (83,9%). En menor proporción encontramos anosmia sin alteraciones del gusto e hiposmia asociada a disgeusia. Característicamente, la recuperación de los pacientes que presentaron anosmia fue progresiva, pasando de una ausencia total en la percepción del olfato que tuvo una duración media aproximada de una semana (8,33 días), a una hiposmia que se resolvió en la mayor parte de los pacientes en aproximadamente 2 semanas (17,79 días).

Sin embargo, un porcentaje no desdeñable (22,7%) de los pacientes manifestaron no haber recuperado en su totalidad el sentido del olfato, manteniendo una hiposmia en grado variable. A pesar de las limitaciones en cuanto a la objetividad en la valoración de esta, llama la atención que los pacientes declararon, por sí mismos, no percibir olores como la lejía, el vinagre, el sudor o el olor sui generis de las heces, lo que nos indica la persistencia de un verdadero

déficit. No obstante, se necesitan estudios objetivos futuros que permitan cuantificarlo. Además, encontramos que la recuperación de la anosmia es independiente de la edad de los sujetos.

Del mismo modo, la ageusia mostró un comportamiento gradual en cuanto a su recuperación y, aunque la mayoría de los pacientes manifestó no poder precisar la duración total de la misma, sí que identificaron empezar a percibir algunos sabores de forma paralela a la recuperación parcial del olfato; a pesar de ello, no está muy claro que exista una asociación entre las 2. El sentido del gusto es transmitido por el nervio glossofaríngeo, facial y vagal, y solo identifica sabores básicos (dulce, salado, ácido, amargo y umami); sin embargo, para el reconocimiento de sabores más complejos que definen la mayoría de experiencias gustativas (identificación de los matices del producto que se está consumiendo), es necesaria la intervención del nervio olfatorio²⁴.

Nuestros pacientes identificaron en primera instancia sabores básicos, siendo el salado el mayormente reportado seguido del dulce, ácido y amargo. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes manifestaron una recuperación independiente del olfato, más rápida y total. Todo ello podría indicar la existencia de una fisiopatología independiente que afecta a diferentes vías nerviosas. En consonancia con lo expuesto por Luers et al., quienes reportaron el caso de una ageusia aislada sin afectación del olfato, en un paciente infectado por COVID-19²⁴. Con todo, se necesitan estudios ulteriores que permitan esclarecerlo.

Se ha publicado que las alteraciones del olfato secundarias a la infección por COVID-19 característicamente se presentan sin congestión nasal o rinorrea en un porcentaje muy alto de los casos¹⁵; nuestros resultados corroboran estos datos, evidenciándose una ausencia de estos síntomas en más de la mitad de los pacientes. Por otra parte, hemos identificado a un grupo de pacientes que presentó anosmia súbita de forma aislada, aunque en menor proporción (6,5%). Estos hallazgos podrían indicar una afectación neurológica primaria, mediada por mecanismos fisiopatológicos, independientes o superpuestos. En primera instancia, el virus podría producir un daño directo de las neuronas receptoras olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio (EO), esto es plausible debido a que estas células expresan las 2 proteínas necesarias para la entrada del virus al citoplasma, a saber, la ECA2 y una proteasa transmembrana TRMPSS2²⁵⁻²⁷. Así mismo, se ha publicado recientemente, un estudio histopatológico post mortem que ha confirmado la presencia de SARS-CoV-2 en el nervio olfatorio²⁸.

En segundo lugar, el virus podría producir una invasión directa del lóbulo frontal, viajando a través de los axones del nervio olfatorio, como lo han reportado algunos autores^{23,27,29}, ocasionando una alteración del olfato de tipo neurosensorial. Del mismo modo, el estudio necrológico citado anteriormente, evidenció un daño tisular extendido, en neuronas, células de glía, axones y en las vainas de mielina, asociado a la presencia de numerosos viriones de SARS-CoV-2, que se mostró progresivamente más grave desde el nervio olfatorio hasta el giro recto del lóbulo frontal y el tronco encefálico²⁸.

Actualmente, se desconoce el impacto que puede generar a largo plazo el SARS-CoV-2 en el SNC. Reportes recientes indican que el acceso del virus al SNC podría ser alto³⁰; no obstante, las complicaciones neurológicas durante la

infección activa son bajas³¹. Esto podría deberse a la baja expresión de los receptores ECA2 y de la proteasa transmembrana TMPRSS2 en el SNC³², lo cual podría proporcionar mayores posibilidades a las células de generar mecanismos de defensa, como la vacuolización, que permitiría aislar el virus en el citoplasma²⁹, lo que secundariamente podría llevar a que el virus permaneciera acantonado intracelularmente, apoyando la teoría de algunos autores que defienden que el SARS-CoV-2 podría usar el SNC como reservorio^{29,33}.

Adicionalmente, hemos encontrado que los pacientes con alteraciones del olfato o gusto manifestaron otros síntomas leves asociados, similares a procesos infecciosos virales, siendo la cefalea la que con mayor frecuencia se reportó. De igual manera, se registraron tos, astenia, mialgias, fiebre, febrícula, odinofagia y en menor proporción diarrea, coincidiendo con la literatura de las últimas semanas^{12,34,35}.

Por otro lado, debido a la realidad de pandemia que se vivió en los meses de marzo y abril en España, una gran proporción de pacientes con sintomatología leve no pudo acceder a la realización de la prueba diagnóstica PCR para COVID-19. Así se vio reflejado en nuestra muestra, evidenciándose un 60,5% de pacientes con trastornos del olfato o gusto que no fueron confirmados mediante PCR. Por lo que se necesitan posteriores estudios que permitan confirmar la presencia de anticuerpos en estos pacientes. Nuestro objetivo, en colaboración con el Servicio de Salud Laboral del Complejo Asistencial de Zamora, es realizar la determinación de anticuerpos IgG e IgM a esta población y confirmar los resultados, ahora que el estado epidemiológico y los recursos lo permiten.

Según el modelo de predicción de Menni et al., el 13,06% de los pacientes sospechosos por presentar síntomas, pero no formalmente confirmados por pruebas de laboratorio, ya podrían haber sido infectados por el virus³⁴. Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio comparativo entre los sujetos que presentaron específicamente alteraciones del olfato o gusto, que fueron estudiados por PCR y aquellos en los que no fue posible hacerla.

Al realizar la comparación estadística entre los grupos con PCR realizada y sin PCR, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la duración de la anosmia. Del mismo modo la clínica acompañante (congestión nasal, odinofagia, cefalea, tos, astenia, mialgias, fiebre y febrícula) fue la misma en los 2 grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de ninguno de los síntomas analizados.

Por todo ello, proponemos que la anosmia y la ageusia súbita aisladas o en combinación con los síntomas anteriormente descritos, sean consideradas como síntomas de sospecha para COVID-19, lo cual ayudaría no solo en la detección de la enfermedad aguda y evitaría su ulterior contagio, sino que, además, podrían ser indicadores de pacientes seropositivos para COVID-19 que ya han pasado la fase aguda y que, dado el gran desafío que supuso la pandemia, en cuanto a la disponibilidad de recursos no se ha podido confirmar por medio de pruebas de laboratorio.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primera instancia, nuestros pacientes no se beneficiaron de pruebas psicofísicas o métodos neurofisiológicos específicos para la evaluación objetiva las funciones olfativas y gustativas, lo cual nos proporcionaría más información en cuanto al déficit real de los pacientes. En segundo lugar, se necesita

de más tiempo de estudio para confirmar un déficit residual olfatorio en los sujetos. En tercer lugar, los pacientes incluidos en nuestra muestra fueron compañeros sanitarios y sus allegados, por lo que pueden no ser representativos de la población infectada; sin embargo, considerando el estado de confinamiento en el que se realizó este estudio, fue la población a la que se pudo acceder con mayor facilidad.

Conclusiones

Considerando la novedad y la complejidad de este virus, así como los diferentes patrones clínicos que muestra en cada sujeto, seguimos con numerosas incógnitas a día de hoy. Este estudio corrobora la gran prevalencia de alteraciones del olfato y el gusto en la presentación clínica de la infección leve por COVID-19 en pacientes españoles. Según nuestros resultados, los pacientes infectados pueden presentar alteraciones del olfato y el gusto asociadas a otros síntomas virales leves (siendo la cefalea el más frecuente) o de forma aislada. De igual manera, se observó que más de la mitad de los pacientes manifestaron alteraciones del olfato y el gusto sin presentar síntomas catarrales asociados (congestión nasal o rinorrea); todo ello podría indicar una alteración primaria del nervio olfatorio y de forma retrógrada una invasión y una afectación del lóbulo frontal, provocando una anosmia/hiposmia neurosensorial en el paciente.

Así mismo, gran parte de los pacientes tienen una recuperación completa de estos trastornos en poco tiempo, sin embargo, en un grupo reducido de pacientes persiste un déficit olfatorio en grado variable. Se necesitan estudios futuros que objetiven y cuantifiquen este déficit.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente al Dr. Ángel Luis Guerreo Peral, del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por sus aportaciones en la revisión de este artículo.

Queremos agradecer también a todos los pacientes por su participación y colaboración en el presente estudio.

Bibliografía

- 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* [Internet]. 2020;382:1708–20.
- Ceccarelli M, Berretta M, Rullo EV, Nunnari G, Cacopardo B. Editorial —Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:2781–3.
- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:221–36.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382:727–33.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323:1488–94.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- Gautier JF, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: Loss of taste and smell. *Obesity*. 2020;28:848.
- Luërs JC, Klumann JP, Guntinas-Lichius O. The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie*. 2020;99:287–91.
- 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. *Otorhinolaryngol*. 2020;277:2250–61.
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117:272–7.
- Riel D, van Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015;235:277–87.
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020;58:299–301.
- 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 Heal* [Internet]. 2020;8:243.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552–5.
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: A functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:2738–43.
- Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48:742–8.
- Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227–31.
- Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>. Published online May 29.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92:699–702.
- Luers JC, Rokohl AC, Loreck N, Wawer Matos PA, Augustin M, Dewald F, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 May 1, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa525>. Published online.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1–12.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80, e8.
- Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:1200–3.
- Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autoptotic findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anestesiol*. 2020;86:678–9.
- Gomez-Pinedo U, Matias-Guiu J, Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jimenez L, Montero-Escribano P, Matias-Guiu JA. Is the brain a reservoir organ for SARS-CoV2? *J Med Virol*. 2020:1–2, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26046>.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995–8.
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *bioRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
- Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection. *bioRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.16.045690>.
- Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia*. 2020;35:170–5.
- Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, Moustafa JE-S, Viscconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421>.
- Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;130:1787.