



Disfunción olfatoria y COVID-19

Roberto León Castellón¹, <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Juan Enrique Bender del Busto², <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

Luis C. Velázquez Pérez³, <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba.

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba.

³ Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurofisiología Clínica y de II Grado en Neurología. Presidente de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Roberto León Castellón

Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba.

Correo electrónico: robertoleonc82@gmail.com

Palabras clave

COVID-19; SARS-CoV-2; anosmia, hiposmia

RESUMEN

En diciembre de 2019, varios casos de neumonía de etiología entonces no determinada se presentaron en Wuhan, provincia de Hubei en China. Se determinó como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCov), que luego fue nombrado SARS-CoV-2. Los trastornos olfatorios que anteceden o acompañan a la infección por SARS-CoV-2 pudieran ser incluso la única manifestación clínica de la COVID-19 (*coronavirus disease-2019*). Se realizó una revisión de la casuística presentada y de artículos de investigación relativos a la afectación de la vía olfatoria por la COVID-19, así como de los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados.

Olfactory dysfunction and COVID-19

ABSTRACT

In December 2019, several cases of pneumonia of etiology back then not determined, occurred in Wuhan, Hubei Province of China. A new coronavirus (2019-nCov) was determined as a causal agent, which was later named SARS-CoV-2. Olfactory disturbances that precede or accompany SARS-CoV-2 infection may even be the only clinical manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review of the presented casuistry and research articles related to the involvement of the olfactory pathway by COVID-19 and the possible pathophysiological mechanisms involved was performed.

Key words

COVID-19; SARS-CoV-2; anosmia, hyposmia

INTRODUCCIÓN

Un brote de neumonía asociada a un nuevo coronavirus se reportó en Wuhan, provincia de Hubei en China, en diciembre de 2019,^(1,2) cuyo agente causal, el SARS-CoV-2, es el séptimo coronavirus conocido que infecta a seres humanos.⁽³⁾ Los coronavirus son una gran familia de virus que se han presentado como el agente causante de diferentes manifestaciones clínicas que van desde un resfriado común hasta un severo problema de salud mundial como, por ejemplo, el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV) y más recientemente la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).^(4,5)

Las características moleculares del nuevo virus SARS-CoV-2 le permiten propagarse rápidamente por todo el mundo,⁽⁶⁾ y la enfermedad que origina fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.⁽⁷⁾

El epitelio olfativo reside en la porción superior de las cavidades nasales, donde las neuronas sensoriales olfativas están en contacto directo con el ambiente. Como el epitelio respiratorio adyacente es generalmente el sitio primario de contacto e infección por el SARS-CoV-2, es esperable que la COVID-19 afecte la función olfativa, lo cual se ha demostrado antes con el SARS-CoV-1, el cual tiene neurotropismo en neuronas olfatorias.⁽⁸⁾

El desarrollo de la medicina en los últimos años ha llevado a la necesidad de identificar biomarcadores en diferentes afecciones, como expresión del comportamiento fisiológico o patológico de determinados procesos, o para evaluar la eficacia de los ensayos clínicos, incluso en estadios previos al desarrollo de las enfermedades, generando una nueva concepción: diagnóstico temprano e intervención precoz. Los enfoques actuales que considera la humanidad debido a la COVID-19 se han concentrado en opciones urgentes para salvar a los afectados, por lo que las investigaciones sobre los biomarcadores será algo que se irá evaluando paulatinamente. Los trastornos olfativos pudieran constituir un marcador preclínico.

Esta revisión pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en relación con la afectación de la función olfatoria debida a la infección por SARS-CoV-2. Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2, anosmia, hiposmia. Se emplearon las bases de datos Medline, Scielo, Scopus y Medscape.

DESARROLLO

Un número cada vez más creciente de manifestaciones del sistema nervioso periférico y central han sido documen-

tadas por diversos autores, pero su homogeneidad, complejidad, frecuencia, grado de causalidad y permanencia es algo que aún no se ha logrado definir con exactitud. De la misma manera, tampoco es conocida la repercusión que sobre el sistema nervioso pueden tener los estadios pre- y posinfecciosos.⁽⁹⁾ Estos elementos, a nuestra consideración, adquieren una importante significación y debieran investigarse clínicamente desde los primeros estadios mediante las propias encuestas clínicas, incluso en aquellos en los que se identifica el virus en condición asintomática.

Los trastornos del olfato, ya sea una disminución o la pérdida transitoria del olfato, constituyen una queja clínica frecuente en diversas afecciones de causa viral del sistema respiratorio. Los reportes de estas alteraciones, junto a la pérdida del gusto, también han sido notificados en otras afecciones virales graves.⁽¹⁰⁾ Estos elementos deben ser considerados en los sujetos afectados, porque la afección del sistema olfatorio puede constituir una puerta de entrada de estos virus al sistema nervioso central.

Durante la epidemia de SARS-CoV del año 2002, Hwan reportó el caso de una paciente joven que presentó anosmia previa y lo hizo luego del desarrollo del resto de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esta alteración subjetiva se mantuvo en la paciente por espacio de 2 años. Interpretaron esta manifestación como una neuropatía olfatoria.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, no se describen otras evaluaciones objetivas sobre el umbral olfatorio, la identificación y la discriminación olfativa, que hubiesen ayudado a definir mejor el diagnóstico topográfico de esta alteración identificada.

Informes recientes indican que la anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. Este fenómeno puede ser causado por diferentes factores aún no identificados con claridad, como son tormenta de citoquinas o daño directo de las neuronas receptoras olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio. Esta última posibilidad es particularmente probable debido al hecho de que las células ubicadas en el epitelio olfativo expresan ambos receptores de proteínas requeridos para la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos: ACE2 y TRMPSS2.⁽⁶⁾

La expresión neuronal de ACE2/TRMPSS2 facilitaría la infección cerebral a través del transporte axonal anterógrado a lo largo del nervio olfatorio, mientras que la expresión neuronal de ACE2/TRMPSS2 pudiera establecer el epitelio olfatorio de la cavidad nasal como reservorio viral.⁽⁶⁾

Vaira y colaboradores afirman que, en pacientes con COVID-19, la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros síntomas de rinitis, lo que probablemente se debe al daño directo del virus en los receptores olfativos. Refieren además que actualmente no es posible determinar si habrá una recu-

peración completa del olfato o cuánto tiempo llevará. También exponen que, en un número no despreciable de pacientes, la ageusia y la anosmia pueden representar la primera o la única manifestación sintomática y que, cuando sea posible, resultaría importante obtener datos de pruebas olfativas y gustativas en pacientes confirmados con COVID-19 para proporcionar datos cuantitativos sobre la incidencia y la gravedad de estas pérdidas sensoriales. Finalmente, asienten que comprender los mecanismos de la pérdida olfatoria neurosensorial por las infecciones por coronavirus podría proporcionar nuevos conocimientos sobre aspectos de la patogenia viral.⁽¹¹⁾

Mao y colaboradores estudiaron las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. La hiposmia no mostró diferencias significativas entre las formas severas y leves de la enfermedad ($p = 0,338$).⁽¹²⁾

Las complicaciones a largo plazo entre los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2, que tuvieron una COVID-19 clínicamente significativa, aún no se conocen. Debe tenerse en cuenta la evidencia clínica que sugiere que, entre otros, la anosmia se asocia con la infección muy probablemente debido a los receptores ACE-2 expresados en la mucosa nasal. La presentación de la anosmia puede ser sutil y se ha observado en pacientes que finalmente dieron positivo para el coronavirus, sin otros síntomas. Con la recuperación de la enfermedad, la mayoría de los pacientes recuperan gradualmente el sentido del olfato.⁽¹³⁾

Ollarves Carrero y colaboradores reportaron un caso clínico con COVID-19, donde la anosmia persistió durante más de 2 semanas y predominó por sobre otros hallazgos clínicos comunes en esta infección, como la fiebre y la tos. Afirman que es conocido que los trastornos olfativos y del gusto están relacionados con una amplia gama de infecciones virales, aunque no en una proporción alta de pacientes, y que varios virus pueden usar el nervio olfatorio como un acceso directo al sistema nervioso central e incluso causar trastornos olfatorios a largo plazo en algunos casos. Refieren que los trastornos del olfato asociados con COVID-19 requieren estudios más detallados para comprender su fisiopatología, pero especialmente su curso clínico y sus implicaciones. Concluyen que la anosmia no es frecuente en el contexto del resfriado común ni de la gripe y que, sin embargo, existe un incremento de este hallazgo en el contexto de la COVID-19.⁽¹⁴⁾

Se realizó un estudio transversal con una lista de verificación en línea de casos voluntarios en todas las provincias de Irán entre el 12 y el 17 de marzo de 2020. Los casos se definieron como anosmia/hiposmia autoinformada. En este estudio participaron 10 069 pacientes, donde el 81,68 % de los que completaron la lista de verificación en línea no eran fumadores. El 10,55 % de los pacientes tenían antecedentes

de un viaje fuera de la ciudad antes de la anosmia y un 1,1 % antecedentes de hospitalización debido a problemas respiratorios recientes. La correlación entre el número de trastornos olfativos y los pacientes con COVID-19 informados en las 31 provincias hasta el 16 de marzo de 2020 fue muy significativa ($p < 0,001$). Los autores describen que el inicio de la anosmia fue repentino en el 76,24 % y, hasta el momento de completar el cuestionario, la disminución del sentido del olfato se mantuvo en el 60,90 %. Concluyen correlacionando el brote de disfunción olfativa con la COVID-19 y sugiriendo que el mecanismo exacto de anosmia/hiposmia en pacientes con COVID-19 necesita más investigaciones.⁽⁵⁾

Muchos virus pueden conducir a disfunción olfatoria a través de una reacción inflamatoria de la mucosa nasal y el desarrollo de rinorrea; los agentes más frecuentes son el rinovirus, el virus de la parainfluenza, Epstein-Barr y algunos coronavirus; sin embargo, la disfunción olfatoria relacionada con la infección por COVID-19 parece tener características distintas, ya que no está asociada con rinorrea.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Atendiendo a numerosos informes de otorrinolaringólogos europeos relativos a los trastornos del olfato y del gusto, se decidió realizar un estudio epidemiológico internacional para caracterizar dichos hallazgos en pacientes con COVID-19 confirmada por laboratorio.⁽¹⁷⁾ De 357 pacientes, el 85,6 % tenían disfunción olfatoria relacionada con la infección. Entre ellos, 284 (79,6 %) tenían anosmia y 73 (20,4 %) hiposmia. La disfunción olfatoria apareció antes de los síntomas generales en el 11,8 % de los pacientes, después en el 65,4 % o al mismo tiempo en el 22,8 %. La disfunción olfativa persistió después de la resolución de otros síntomas en el 63,0 % de los casos, siendo el tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y la evaluación de este grupo de pacientes de $9,77 \pm 5,68$ días. El 72,6 % de ellos recuperaron la función olfatoria en los primeros 8 días después de la resolución de la enfermedad. En los pacientes con anosmia, la función olfativa se recuperó durante los 8 primeros días después de la resolución de la enfermedad en el 67,8 % de los casos. No hubo asociación significativa entre las comorbilidades y el desarrollo de disfunciones olfatorias ni gustativas. En este estudio los trastornos del olfato no se asociaron con rinorrea u obstrucción nasal; existió una asociación significativa entre la disfunción olfatoria y gustativa ($p < 0,001$) y entre fiebre y anosmia ($p = 0,014$). Las mujeres resultaron proporcionalmente más afectadas por hiposmia/anosmia ($p < 0,001$).⁽¹⁷⁾

La resonancia magnética (RM) del bulbo olfatorio es útil para la evaluación de pacientes con anosmia/hiposmia, ya que permite examinar los detalles anatómicos de la vía olfatoria. El principal hallazgo en la resonancia magnética en la anosmia secundaria a infección o traumatismo de las vías

respiratorias superiores es la reducción del volumen del bulbo y tracto olfatorio.⁽¹⁸⁾ Galougahi y colaboradores, en un estudio de resonancia magnética del bulbo olfatorio de un paciente con anosmia aislada secundaria a COVID-19, encontraron volumen normal del bulbo y tracto olfatorio, con intensidad de señales normal y sin signos de congestión nasal. Refieren que, aunque los hallazgos en la resonancia magnética del tracto olfatorio fueron normales en el caso que presentaron, el uso de imágenes híbridas como la SPECT-RM con ²⁰¹Tl (talio) permite el examen de la conectividad del nervio olfatorio en pacientes con trastornos en su función. Sugieren realizar estudios de resonancia magnética del bulbo olfatorio en pacientes con anosmia aislada secundaria a COVID-19, tanto en fase aguda como en el seguimiento, para evaluar la posible evolución temporal de los hallazgos imagenológicos.⁽¹⁸⁾

Lechien y colaboradores⁽¹⁹⁾ estudiaron la disfunción olfatoria como primera manifestación de la COVID-19. Entre sus objetivos estuvo investigar la relación entre la COVID-19 y la anosmia repentina usando hisopos nasofaríngeos para análisis de PCR de transcripción inversa (RT-PCR). Encontraron que en el grupo 1 (anosmia $\leq$ 2 días), 42 pacientes (87,5 %) tuvieron una carga viral positiva en cuanto a RT-PCR COVID-19, mientras que 6 pacientes (12,5 %) fueron negativos. En el grupo 2 (anosmia >12 días), 7 pacientes (23 %) tuvieron una carga viral positiva y 23 pacientes (77 %) fueron negativos.

Los resultados de este estudio respaldan la necesidad urgente de agregar "anosmia" a la lista de síntomas utilizados en las herramientas de detección de posibles infecciones por COVID-19. El uso de la pérdida del olfato, incluso si se produce en ausencia de síntomas no otorrinolaringológicos, será como marcador un arma muy útil en la lucha contra la COVID-19, especialmente en países donde el acceso a las pruebas diagnósticas es y será muy limitado.

CONCLUSIONES

Los trastornos olfatorios que anteceden o acompañan a la infección por SARS-CoV-2 pudieran ser incluso la única manifestación clínica de la COVID-19. Se hace necesario ampliar los estudios que exploran la expresión neuronal en el epitelio olfatorio de ACE2/TRMPSS2 y su papel facilitador de la infección cerebral, así como el rol de reservorio viral de la expresión no neuronal de estos receptores.

La inmensa mayoría de los estudios y reportes de casos coinciden en que se necesitan futuras investigaciones en el área clínica y de ciencias básicas para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el desarrollo de la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19. El desarrollo de test neurofisiológicos cuantitativos podrían ayudar a esclarecer mejor estos mecanismos.

El trabajo con imágenes híbridas del bulbo olfatorio contribuirá sin dudas a establecer relaciones entre los cambios estructurales y de conectividad que podrían suscitarse por la invasión del SARS-CoV-2 a la vía olfatoria.

Sugerimos que los trastornos olfativos deben ser incluidos en la historia clínica inicial de los pacientes con COVID-19. Futuros estudios epidemiológicos, imagenológicos y objetivos de la olfacción deben caracterizar profundamente estas manifestaciones, incluyendo los casos en estadios asintomáticos. Estos pudieran convertirse en biomarcadores diagnósticos y predictivos de demostrarse la relación entre dichas alteraciones y el SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-9.
2. Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Global Health Research and Policy*. 2020; 5(1):1-9.
3. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders*. 2020. doi: 10.1002/mds.28084
4. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Publishing Group*. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Guangdi_Li2/publication/339161688_Therapeutic_options_for_the_2019_novel_coronavirus_2019-nCoV/links/5e5f864092851cefa1daff0/Therapeutic-options-for-the-2019-novel-coronavirus-2019-nCoV.pdf
5. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>.
6. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020 <https://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>.
7. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020; svn-2020-000382. doi:10.1136/svn-2020-000382.
8. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;1-6. doi: 10.1002/lio2.384
9. Ezpeleta D, García D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN. 2020. ISBN: 978-84-946708-3-1. Depósito legal: M-11429-2020.
10. Hwang C. Olfactory Neuropathy in Severe Acute Respiratory Syndrome: Report of a Case. *Acta Neurologica Taiwanica*. 2006; 15(1):26.
11. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope*. 2020. doi: 10.1002/lary.28692.

12. 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. SSRN Journal 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
13. Nikhra, V. Exploring Pathophysiology of COVID-19 Infection: Faux Espoir and Dormant Therapeutic Options. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Vinod-Nikhra/publication/340175439_Exploring_Pathophysiology_of_COVID-19_Infection_Faux_Espoir_and_Dormant_Therapeutic_Options/links/5e7c89ff92851caef49dbffa/Exploring-Pathophysiology-of-COVID-19-Infection-Faux-Espoir-and-Dormant-Therapeutic-Options.pdf
14. Ollarves-Carrero, M. F., Rodriguez-Morales, A. G., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020; 101666. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Alfonso-Rodriguez-Morales/publication/340488551_Anosmia_in_a_Healthcare_Worker_with_COVID-19_in_Madrid_Spain/links/5e8ca17b92851c2f52884dcc/Anosmia-in-a-Healthcare-Worker-with-COVID-19-in-Madrid-Spain.pdf
15. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Chongqing. J Med Virol. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
16. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope. 2007; 117(2):272-77
17. 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. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
18. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. Academic Radiology. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.002>
19. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M. Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066472>

