

Disfunción gustativa y olfativa en un contexto de predicción de infección por SARS-CoV-2.

Taste and olfactory dysfunction in a context of SARS-CoV-2 infection prediction.

Sherly Marlene Mendoza Gutiérrez,* Karla Ivonne Zepeda Reyes,**‡
Carlos Andrés Gallardo Leyva,§ Isaac Obed Pérez Martínez¶

RESUMEN

La identificación oportuna de los signos y síntomas producidos por la infección por virus del SARS-CoV-2 (COVID-19) es primordial en la atención médica y odontológica, la detección del padecimiento debe ser oportuna y si es posible anticipada a la aplicación de pruebas definitivas para su diagnóstico. La búsqueda exhaustiva de estrategias para esta detección oportuna ha llevado a un amplio grupo de investigadores y científicos a determinar los síntomas relevantes, entre los que destacan las alteraciones gustativas y olfativas con alto grado de predicción. Esta revisión pretende mostrar evidencias de estas alteraciones y su fuerte elemento predictivo para promover la detección oportuna de la COVID-19 en el consultorio médico y odontológico, y en los estudios clínicos en la población mexicana.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, disgeusia, ageusia, anosmia.

ABSTRACT

The timely identification of the signs and symptoms produced by the SARS-CoV-2 infection (COVID-19) is essential in medical and dental care; the detection of the condition must be timely and, if possible, anticipated to the application of tests definitive for diagnosis. The exhaustive search for strategies for this timely detection has led many researchers and scientists to determine the relevant symptoms, including taste and olfactory alterations, with a high degree of prediction. This review aims to show evidence of these alterations and their vital predictive element to promptly detect COVID-19 in the medical or dental office and clinical studies in the Mexican population.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, dysgeusia, ageusia, anosmia.

INTRODUCCIÓN

Factor predictivo de anosmia/disgeusia

Predicir con certeza la presencia de COVID-19 es muy importante, se requiere de la observación de muchos signos y síntomas para un diagnóstico y tratamiento oportuno. La prueba de reacción en cadena de

la polimerasa (PCR) se considera la más eficiente para diagnosticar COVID-19. Sin embargo, el resultado puede variar según el sitio de la muestra analizada y la etapa de la enfermedad durante la cual se obtiene, por lo que ésta suele arrojar varios resultados falsos-positivos. Por otro lado, la serología y la tomografía computarizada del tórax no tienen resultados bien definidos. El diagnóstico por signos y síntomas es eficaz, si se presenta malestar

* Pasante. Sección de Neurobiología de las sensaciones orales. Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla, Estado de México, México.

‡ Bioquímica Diagnóstica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán, Estado de México, México.

§ Profesor Definitivo de Asignatura B, Clínica Universitaria de Salud Integral Almaraz, Cuautitlán Izcalli, México.

¶ Sección de Neurobiología de las sensaciones orales. Laboratorio de Investigación Odontológica. Clínica Universitaria de Salud Integral Almaraz. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla, Estado de México, México.

Recibido: 10 de febrero de 2022. Aceptado: 21 de febrero de 2022.

Citar como: Mendoza GSM, Zepeda RKI, Gallardo LCA, Pérez MIO. Disfunción gustativa y olfativa en un contexto de predicción de infección por SARS-CoV-2. Rev ADM. 2022; 79 (2): 92-96. <https://dx.doi.org/10.35366/104744>



genera pérdida del sentido del gusto (ageusia o disgeusia) y del sentido del olfato (anosmia).¹ Un estudio tomó las características basales de 36,603 sujetos que se sometieron a pruebas de COVID-19 en Selangor, Malasia. Se compararon estas características basales entre sujetos positivos y negativos al SARS-CoV-2, e identificaron factores de riesgo que predicen la positividad de presentar enfermedad por coronavirus. La mayoría de los casos positivos eran asintomáticos, (62.6%) no tenían exposición a casos confirmados ni a pacientes sospechosos (82.7%). Quienes tenían ageusia y anosmia, fiebre, rinorrea u otros síntomas se asociaron con la positividad al virus. El estudio mostró que la mayoría de los pacientes que pidieron pruebas para diagnosticar COVID-19 eran asintomáticos, la tasa de positividad promedio fue de 1.2%.² Por otro lado, una encuesta por teléfono móvil se aplicó a 2,618,862 pacientes que compartieron sus posibles síntomas de COVID-19. De los 18,401 que se sometieron a la prueba COVID-19, hubo 7,178 resultados positivos, entre los cuales 4,668 reportaron anosmia y ageusia (65.03%); mientras que de los 11,223 resultados negativos, sólo 2,436 tuvieron anosmia y ageusia (21.71%). Por medio de un modelo que combina los síntomas para predecir la posibilidad de COVID-19, se informó que es probable que de los 2,618,862 participantes, al menos 140,312 (17.42%) tenían COVID-19.³ Este sobresaliente hallazgo demuestra la importancia de la predicción por medio de la detección de anosmia y disgeusia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió de síntomas respiratorios específicos para sospechar que una persona padece COVID-19, entre ellos se encuentra la disgeusia y anosmia. Por ejemplo, de 832 sospechosos quienes se sometieron a pruebas olfativas y gustativas (café, alcanfor, sustancias dulces y saladas), la anosmia estuvo presente en 62 (81-6%) y la ageusia en 64 (84-2%) del total de 76 casos confirmados.⁴ Para evaluar el valor predictivo de los trastornos del olfato y gusto sobre la presencia de COVID-19, los datos se sacaron de un estudio multicéntrico de casos y controles, donde 777 sospechosos de COVID-19 evaluados mediante (RT-PCR), avisaron sobre la presencia y gravedad de sus síntomas con escalas visuales analógicas (VAS). Y se halló que la disgeusia/anosmia eran los síntomas con mayor probabilidad de 6.21 y 2.42% para la positividad de COVID-19. Algoritmos especializados para calcular la predicción dieron como resultado una precisión con promedio de 80%, una sensibilidad de 82% y una especificidad de 78% para predecir la COVID-19.⁵ Para determinar la frecuencia de muestras positivas de SARS-CoV-2 en pacientes que consultaron por pérdida del olfato aguda (< siete días) y

evaluar la precisión diagnóstica de la disfunción olfativa/gustativa para el diagnóstico de COVID-19, se hizo un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes. De 55 pacientes que consultaron por pérdida del olfato, 51 (92.7%) eran positivos a COVID-19. La pérdida del olfato fue mayoritariamente total y asociada con un trastorno del gusto en 80%.⁶

Ha persistido la suposición de que la mayoría de las personas infectadas de COVID-19 son asintomáticas. Usando datos del estudio EPICCOVID-19 en una encuesta que incluyó 133 ciudades de Brasil, se estimó la proporción de personas con y sin anticuerpos para SARS-CoV-2 que eran asintomáticas. Se probaron 33,205 sujetos utilizando una prueba rápida de anticuerpos, de los 849 (2.7%) participantes positivos para anticuerpos contra el SARS-CoV-2, sólo 12.1% no informaron síntomas en comparación con 42.2% negativos. La mayor diferencia entre los dos grupos se observó en la anosmia y ageusia, que junto a la fiebre y mialgia tenían más probabilidades de predecir pruebas positivas. De las personas sin ninguno de estos tres síntomas, sólo 0.8% dio positivo.⁷ La encuesta serológica del coronavirus entre el personal sanitario y de primeros auxilios mostró que la pérdida del gusto y olfato era más predictiva de seropositividad. Sin embargo, también se pone en duda la vigilancia basada en síntomas y la importancia de las pruebas serológicas.⁸

En un interesante estudio se demostró que la presencia de interleucina 6 (IL-6) y la proteína epididimal humana (HE4) en suero correlacionan con el desarrollo de disgeusia/anosmia; no sólo eso, esta correlación podría usarse como un biomarcador innovador para monitorear la evolución clínica de COVID-19.⁹ Lo anterior es importante si partimos del hecho de que más de la mitad de los pacientes podrían presentar disfunción olfatoria y gustativa. También que el uso de estos síntomas tiene una sensibilidad alta de predicción de COVID-19.¹⁰

Una de las preguntas que se han hecho es si el valor altamente predictivo de la anosmia y disgeusia en la COVID-19 también podía predecir su gravedad. Las evaluaciones olfativas y gustativas iniciales no parecen tener un valor pronóstico significativo para predecir la gravedad de la evolución de COVID-19.¹¹ En este sentido, también se ha puesto en duda la predicción de padecer COVID-19 cuando se analiza por medio de la característica operativa del receptor (ROC), en la que se demuestra que la sensibilidad es baja para la predicción de la enfermedad, por lo tanto, basarse en los síntomas es poco fiable. La tasa global de positividad a SARS-CoV-2 fue de 16.8%. Los sintomáticos tuvieron positividad de (21.6%) y los asintomáticos de (17.0%) Los positivos tu-

vieron 5.9 [3.9-8.8] veces más anosmia y ageusia, y los negativos 5.9 [3.8-9.3] veces más probabilidad de ageusia. El diagnóstico por fiebre detectó sólo 14.8% de todos los verdaderos positivos a SARS-CoV-2 y no detectó 86.2% de los casos positivos.¹²

A pesar de las dudas son más los trabajos que demuestran la utilidad de valorar los síntomas como predictor de COVID-19. Por ejemplo, un estudio de la Universidad Johns Hopkins realizó un enfoque de vigilancia sindrómica usando una aplicación para teléfono inteligente, y demostró que la observación de síntomas puede servir como indicador de brotes emergentes de COVID-19 y respaldar la vigilancia como un sistema de alerta para la prevención y el control de enfermedades.¹³

Un problema al que se enfrentan los profesionales de la salud es que algunos síntomas de COVID-19 pueden confundirse con otros padecimientos. En un estudio se propuso realizar una regla de predicción clínica que diagnostique COVID-19 en pacientes sintomáticos. Los síntomas tomados se mezclaron en 326 fenotipos únicos usando la regresión logística multivariable para identificar predictores independientes y específicos de COVID-19, a partir de ellos se creó una regla de predicción clínica para producir cocientes de probabilidad estratificados. Los fenotipos asociados con COVID-19 fueron: pérdida del gusto/olfato, fiebre y tos, sibilancias o la opresión en el pecho. Se sugiere que esta prueba puede usarse para diferenciar el COVID de otras afecciones.¹⁴ En esta dirección y debido a que la influenza y la COVID-19 comparten algunos síntomas en común, la información es insuficiente para discernir si un determinado síntoma o grupo de síntomas son una constante para predecir que el resultado de una prueba COVID-19 será positivo. Encuestas electrónicas usadas con el objetivo de predecir el resultado de una prueba COVID-19 demostraron que la pérdida del olfato o del gusto predice hasta en 75% el resultado positivo de COVID-19.¹⁵ Por lo que estas alteraciones sensoriales funcionaron para un diagnóstico diferencial. Otro estudio demostró que la mayoría de los asintomáticos o con síntomas similares a la influenza fueron negativos a desarrollar alteraciones gustativas u olfativas, mientras que los que mostraban tres o más síntomas relacionados al COVID-19 como dolor muscular y fiebre, aumentaron su probabilidad de un resultado positivo. De entre esos síntomas, la anosmia y ageusia fueron los menos frecuentes; sin embargo, su presencia es una determinante muy fuerte de padecer COVID-19.¹⁶ Todo este grupo de evidencias muestra que la evaluación sensorial especializada puede ser un factor determinante de diagnóstico de COVID-19.

Pérdida súbita del olfato: un síntoma clave asociado a COVID-19

La anosmia (pérdida del sentido del olfato) se ha considerado uno de los cinco síntomas predictores de COVID-19.¹⁷ Según informes la pérdida repentina del olfato podría ser un síntoma de COVID-19. La frecuencia de la anosmia en 500 pacientes fue de 69 con pérdida olfativa con dos semanas de duración. De ellos, 22 dieron positivo para SARS-CoV-2, y sólo 12 de los pacientes sin pérdida olfativa dieron positivo, lo que resultó en una frecuencia de 64.7% para el síntoma «pérdida repentina o súbita del olfato», por lo que el deterioro olfativo agudo debe reconocerse como un síntoma temprano de la enfermedad.¹⁸ En un metaanálisis de pacientes que tenían anosmia, el valor predictivo de un resultado positivo para COVID-19 fue muy alto. En 12 búsquedas sistemáticas se presentaron fuertes evidencias de esta asociación entre COVID-19 y anosmia, por lo cual se demostró que la disfunción olfativa es el predictor más fuerte de la positividad de COVID-19 en comparación con otros.¹⁹

El valor clínico, pronóstico y predictivo de la disfunción olfativa para COVID-19 es de sumo interés para diagnosticar la enfermedad tempranamente, para demostrarlo se realizó un estudio donde se incluyeron pacientes positivos por medio de la prueba PCR, pacientes negativos con síntomas relacionados con COVID-19 y controles sanos. Se registraron características clínico-demográficas, marcadores inflamatorios y estadios de tomografía computarizada. Se registró la progresión de la enfermedad y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos. La escala analógica (cero, peor; 10, mejor) concluyó que: la disfunción olfativa se detectó objetiva y subjetivamente en el grupo de PCR positivo, y no se encontraron diferencias en términos de función gustativa y respiración nasal.²⁰

Un estudio abordó también la posibilidad predictiva de la pérdida súbita del olfato. Mediante un cuestionario en 23 idiomas para evaluar los síntomas en personas que tuvieron una enfermedad respiratoria reciente, se midieron los cambios en la percepción olfativa durante el curso de la enfermedad respiratoria usando pruebas especializadas. Como resultado, la pérdida cuantificada del olfato es el mejor predictor de COVID-19 entre quienes tenían síntomas de enfermedad respiratoria, por lo que se propuso una nueva escala para detectar la pérdida olfativa reciente cuando las pruebas de laboratorio virales no sean prácticas o no estén disponibles.²¹ Otras aproximaciones científicas también muestran que la anosmia súbita es predictiva de la infección por COVID-19. Además, los datos mecanicistas también sugieren neurotropismo de COVID-19 para el neuroepitelio olfatorio. Se necesitan

más estudios para entender la inflamación neurogénica en COVID-19 que induce a esta pérdida del olfato.²²

Monitorear la prevalencia de COVID-19 sirve para decidir sobre cuándo imponer nuevas restricciones o abolir las antiguas. En Suecia se recopilaron datos sobre la intensidad con que 2.440 pacientes percibían olores domésticos y su asociación con síntomas de COVID-19. Se encontró que había gran diferencia en la intensidad del olor percibida entre individuos con y sin síntomas de COVID-19. Observaron que los individuos que pasaban de no reportar síntomas a reportar posteriormente síntomas de COVID-19 disminuyeron en calidad olfativa. Esta medida podría usarse en países sin acceso generalizado a las pruebas de COVID-19.²³

Se ha descrito que esta pérdida súbita del olfato tiene una duración de dos meses en 88% de pacientes evaluados; 150 pacientes adultos con SARS-CoV-2 respondieron una encuesta sobre la pérdida olfativa, su gravedad, tiempo y duración, síntomas nasales, tabaquismo, rinitis alérgica y rinosinusitis crónica. Excluyendo a los pacientes críticos, 38% informó deterioro gustativo, 41% olfativo. Cabe mencionar que para 23% la anosmia duró más de un mes.²⁴ Cabe destacar otros síntomas olfativos como la parosmia (distorsión olfativa) y fantosmia (alucinación olfativa) y su relación con COVID-19. En Rusia hicieron un estudio con 187 pacientes positivos a COVID-19 con parosmia/fantosmia y un grupo control sano. En el periodo agudo de parosmia/fantosmia por COVID-19 los pacientes tuvieron: fatiga, fiebre, cefalea, mialgia y confusión mental. Hubo fantosmia aislada en 13.9% de los pacientes con COVID-19 aguda y 34.2% a largo plazo. Hubo parosmia en 89.8% de los pacientes a largo plazo. Estos síntomas fueron más comunes en mujeres (81.3%) que en hombres (18.7%) y 1/3 de los pacientes tenía antecedentes de disgeusia.²⁵

Disgeusia asociada a COVID-19

El SARS-CoV-2 va a las células y entra por unión de alta afinidad de su proteína de espiga a la enzima convertidora de angiotensina-2 de la superficie celular (ACE2). No se sabía si ACE2 se expresa en las células receptoras del gusto (TRC) y debido a esa unión el virus puede infectarlas, o si el virus las infecta directamente. Usando una sonda de hibridación *in situ* y un anticuerpo específico para ACE2, se observó que ACE2 está en una subpoblación de células tipo II en las papilas gustativas. Se tomó una biopsia de papilas fungiformes de un paciente positivo con alteración o deterioro del sentido del gusto, se detectó la presencia del SARS-CoV-2 en las células gustativas tipo II. Por lo tanto, las células gustativas tipo II dan entrada viral que predice vulnerabilidad al SARS-CoV-2 en la boca. Esto indica que un paciente con

COVID-19 tenía un virus replicante en sus papilas gustativas y que la infección por SARS-CoV-2 provoca un recambio celular que afecta a las células receptoras del sabor y por lo tanto, a la percepción gustativa.²⁶ A pesar de estos hallazgos ha habido escepticismo por parte de la comunidad científica de que la presencia de disgeusia por COVID-19 sea un dato genuino, en parte porque antes de la COVID-19 la pérdida del gusto a menudo se confundía con la pérdida del olfato. Para abordar esta pregunta se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de 376 artículos publicados en 2020-2021, los cuales mostraron que de 138,897 pacientes positivos para COVID-19, 39.2% reportó disgeusia. En general, los hombres informaron tasas más bajas de pérdida del gusto que las mujeres y la pérdida del gusto fue mayor en los grupos de mediana edad. Por lo tanto, se demostró que la pérdida del gusto es un síntoma genuino de COVID-19.²⁷ Los receptores ACE2 también se encuentran en la mucosa de la lengua, tejido de las glándulas salivales y encía, por lo que la interacción con el virus produce síndrome de liberación de citocinas. El mecanismo de entrada a las células diana involucradas (que expresan ACE2) es la serina proteasa. Esta interacción viral-receptor ACE2 causa un deterioro de las papilas gustativas y una alteración general en la respuesta gustativa. En interacción SARS-CoV-2 con los receptores olfatorios ACE2 también puede evitar el paso de sustancias olorosas al epitelio olfatorio.²⁸

Un estudio sugirió que existen diferencias geográficas significativas en la prevalencia de los desórdenes gustativos por COVID-19. Un análisis de 28,374 casos de COVID-19 en 20 países demostró que estos desórdenes fueron más prevalentes en América [66.78%] en comparación con Europa [57.18%], Oriente Medio [38.83%] y Asia Oriental [13.1%]. Esta distribución geográfica podría explicar las diferencias en los criterios de diagnóstico para COVID-19, sobre todo como ocurrió durante la fase inicial de la pandemia.²⁹ Estas evidencias muestran que evaluar el sistema gustativo puede ser relevante para determinar la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, como se demostró anteriormente, se requiere también la presencia de anosmia, y se sugiere que esta última es más relevante en la predicción de COVID-19.

CONCLUSIÓN

La evaluación de síntomas como anosmia y disgeusia son relevantes para la predicción de COVID-19 y su diagnóstico diferencial. Aún faltan estudios para saber si esta predicción ha cambiado con la aplicación de la vacuna y con el surgimiento de nuevas variantes del virus SARS-CoV-2. Por último, en México, un país con personas

con un universo sensorial muy particular, hay escasez de estudios clínicos que evalúen el potencial predictivo de las alteraciones olfativas y gustativas para pronosticar COVID-19. Por lo anterior, la atención médica y odontológica puede verse beneficiada con los datos obtenidos de pacientes que sufren alteraciones olfatorias y/o gustativas como un factor predictivo de enfermedad por COVID-19.

REFERENCIAS

- Carpenter CR, Mudd PA, West CP, Wilber E, Wilber ST. Diagnosing COVID-19 in the emergency department: a scoping review of clinical examinations, laboratory tests, imaging accuracy, and biases. *Acad Emerg Med.* 2020; 27 (8): 653-670.
- Chow YP, Chin BHZ, Loo JM, Moorthy LR, Jairaman J, Tan LH et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients seeking COVID-19 testing in a private centre in Malaysia: Is there a role for private healthcare in battling the outbreak? *PLoS One.* 2021; 16 (10): e0258671.
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26 (7): 1037-1040.
- Bidkar V, Mishra M, Selvaraj K, Joshi P, H SB, Dabhekar S et al. Testing olfactory and gustatory dysfunctions among quarantine COVID-19 suspects. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 73 (3): 304-309.
- Callejon-Leblic MA, Moreno-Luna R, Del Cuvillo A, Reyes-Tejero IM, Garcia-Villaran MA, Santos-Pena M et al. Loss of smell and taste can accurately predict COVID-19 infection: a machine-learning approach. *J Clin Med.* 2021; 10 (4): 570.
- Salmon CD, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel AL et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter coranosmia cohort study. *J Infect.* 2020; 81 (4): 614-620.
- Menezes AMB, Victora CG, Hartwig FP, Silveira MF, Horta BL, Barros AJD et al. High prevalence of symptoms among Brazilian subjects with antibodies against SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 13279.
- Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, Vuong N, Lukacs SL, Mackey L et al. Coronavirus disease 2019 symptoms and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody positivity in a large survey of first responders and healthcare personnel. 2020. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (3): e822-e825.
- Schirizzi A, Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Ciavarella D et al. New insights in laboratory testing for COVID-19 patients: looking for the role and predictive value of human epididymis secretory protein 4 (HE4) and the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract. *Microorganisms.* 2020; 8 (11): 1718.
- Perula de Torres LA, Gonzalez-Lama J, Jimenez GC, Sanchez Montero R, Rider Garrido F, Ortega Lopez Y et al. Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 2021; 156 (12): 595-601.
- Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Soma D, Giovanditto F et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 49 (1): 56.
- Nuertey BD, Ekremet K, Haidallah AR, Mumuni K, Addai J, Attibu RIE et al. Performance of COVID-19 associated symptoms and temperature checking as a screening tool for SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257450.
- Guemes A, Ray S, Aboumerhi K, Desjardins MR, Kvit A, Corrigan AE et al. A syndromic surveillance tool to detect anomalous clusters of COVID-19 symptoms in the United States. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 4660.
- Smith DS, Richey EA, Brunetto WL. A Symptom-based rule for diagnosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2 (11): 1947-1954.
- Roland LT, Gurrola JG 2nd, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 832-838.
- Seale H, Heywood AE, Leask J, Sheel M, Thomas S, Durrheim DN et al. COVID-19 is rapidly changing: Examining public perceptions and behaviors in response to this evolving pandemic. *PLoS One.* 2020; 15 (6): e0235112.
- Zens M, Brammertz A, Herpich J, Sudkamp N, Hinterseer M. App-based tracking of self-reported COVID-19 symptoms: analysis of questionnaire data. *J Med Internet Res.* 2020; 22 (9): e21956.
- Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020; 82 (4): 175-180.
- Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2020; 45 (6): 914-922.
- Kavaz E, Tahir E, Kurnaz SC, Deveci A, Tanyel EA. Clinical, prognostic, and predictive value of olfactory dysfunction for COVID-19: a prospective controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 1945998211057024.
- Gerkin RC, Ohla K, Veldhuizen MG, Joseph PV, Kelly CE, Bakke AJ et al. Recent smell loss is the best predictor of COVID-19 among individuals with recent respiratory symptoms. *Chem Senses.* 2021; 46: bjaa081.
- Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J. Olfactory and taste dysfunctions in COVID-19. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021; 21 (3): 229-244.
- Iravani B, Arshamian A, Ravia A, Mishor E, Snitz K, Shushan S et al. Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population. *Chem Senses.* 2020; bjaa034.
- Printza A, Katotomichelakis M, Valsamidis K, Metallidis S, Panagopoulos P, Panopoulou M et al. Smell and taste loss recovery time in COVID-19 patients and disease severity. *J Clin Med.* 2021; 10 (5): 966.
- Kopishinskaia S, Lapshova D, Sherman M, Velichko I, Voznesensky N, Voznesenskaia VJPD. Clinical features in russian patients with COVID-associated parosmia/phantosmia. *Psychiatr Danub.* 2021; 33 (Suppl 9): 130-136.
- Doyle ME, Appleton A, Liu QR, Yao Q, Mazucanti CH, Egan JM. Human type II taste cells express angiotensin-converting enzyme 2 and are infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Pathol.* 2021; 191 (9): 1511-1519.
- Hannum ME, Koch RJ, Ramirez VA, Marks SS, Toskala AK, Herriman RD et al. Taste loss as a distinct symptom of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021.
- Sahni V. Are there any significant craniomaxillofacial manifestations of COVID-19? *Evid Based Dent.* 2021; 22 (2): 72-73.
- Cirillo N. Taste alteration in COVID-19: Significant geographical differences exist in the prevalence of the symptom. *J Infect Public Health.* 2021; 14 (8): 1099-1105.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Aspectos éticos: El presente artículo cumple con las normas éticas de publicación.

Financiamiento: UNAM-PAPIIT 219720.

Correspondencia:

Dr. Isaac Obed Pérez Martínez

E-mail: isaac.perez@unam.mx