



## Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2. Análisis preliminar

### Alterations of smell and taste in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. A preliminary analysis.

Carlos Alfonso Romero-Gameros,<sup>1</sup> Mayra Alejandra López-Moreno,<sup>1</sup> Alfredo Anaya-Dyck,<sup>1</sup> Sharon Samanta Flores-Najera,<sup>4</sup> Victoria Mendoza-Zubieta,<sup>2</sup> José Luis Martínez-Ordaz,<sup>2</sup> Salomón Waizel-Haiat<sup>3</sup>

#### Resumen

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, designado SARS-CoV-2, como el causante de un brote de enfermedad respiratoria aguda en Wuhan, China, posteriormente llamada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud. Fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020. Se ha reportado que de 5.1 a 98% de los enfermos de COVID-19 tienen alteraciones del olfato y gusto, que se manifiestan incluso antes de todos los síntomas, lo que conlleva a la gran importancia de reconocer a estas alteraciones como biomarcador de la enfermedad. Se han propuesto tres vías de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso: 1) la vía hematogena, 2) la vía directa y 3) el transporte axonal retrógrado al sistema nervioso central. A la fecha, ninguno de los tratamientos farmacológicos propuestos contra las alteraciones del olfato y gusto tienen suficiente evidencia científica que respalde su prescripción. En cuanto al pronóstico de las alteraciones del gusto y olfato la recuperación tiende a ser completa en un lapso de 0 a 30 días, durante los primeros ocho días se reporta mejoría en 27 a 31.9% de los pacientes después del alivio de los síntomas generales.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; coronavirus; olfato; anosmia; disgeusia.

#### Abstract

In late 2019, it was identified a new coronavirus called SARS-CoV-2 as the cause of an outbreak of acute respiratory disease in Wuhan (China), later named COVID-19 by the World Health Organization, declaring it in March 2020 as a pandemic. It has been reported that 5.1%-98% of COVID-19 patients present alterations in taste and smell, even manifested before all symptoms, which implies the great importance of recognizing these alterations as a biomarker of the disease. Three routes of invasion of SARS-CoV-2 into the nervous system have been proposed: 1) the hematogenous route, 2) the direct route and 3) the retrograde axonal transport to the central nervous system. To date, none of the pharmacological treatments proposed of smell and taste disorders have sufficient scientific evidence to support their prescription. Regarding the prognosis of changes in taste and smell, the recovery is complete in a span of 0-30 days; while in the first 8 days an improvement of 27% to 31.9% after resolution of general symptoms is reported.

**KEYWORDS:** COVID-19; Coronavirus; Olfaction; Anosmia; Dysgeusia.

<sup>1</sup> Servicio de Otorrinolaringología.

<sup>2</sup> Dirección de Educación e Investigación en Salud.

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Regional-Medicina Familiar núm. 1, Cuernavaca, Morelos, México.

**Recibido:** 20 de julio 2020

**Aceptado:** 3 de agosto 2020

#### Correspondencia

Salomón Waizel Haiat  
swaizel@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Romero-Gameros CA, López-Moreno MA, Anaya-Dyck A, Flores-Najera SS y col. Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2. Análisis preliminar. An Orl Mex. 2020; 65 (3): 147-155.

## ANTECEDENTES

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, ahora designado SARS-CoV-2, como la causa de un brote de enfermedad respiratoria aguda en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad con el nombre de COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019,<sup>1</sup> declarándola en marzo de 2020 una pandemia.<sup>2</sup> Al 14 de julio, en todo el mundo se habían reportado 12,964,809 casos confirmados y 570,288 defunciones por COVID-19, con tasa de letalidad de 5.4% y en México, se habían confirmado 304,685 casos acumulados y 35,491 defunciones por COVID-19.<sup>3</sup>

La transmisión del SARS-CoV-2 es mediante la inhalación o contacto directo de partículas en forma de aerosol con la cavidad nasal, los ojos, la mucosa oral o los tres. De las vías mencionadas, la inhalación a través de la cavidad nasal representa la vía de entrada más frecuente en 90% de los pacientes.<sup>4</sup>

Los síntomas más comunes de esta enfermedad son: fiebre, tos seca, cefalea y astenia. En las formas leves y moderadas de la enfermedad se ha reportado odinofagia, cefalea, náusea y diarrea.<sup>5</sup> Se ha reportado que hasta 39.9%<sup>6</sup> de los enfermos de COVID-19 manifiestan alteraciones del gusto y el olfato, incluso como primer o único síntoma. Esto conlleva a la gran importancia de reconocer a estas alteraciones como un biomarcador de la enfermedad.<sup>5</sup> El diagnóstico de COVID-19 se establece con la detección del ARN viral mediante RT-PCR de muestras de hisopado orofaríngeo o nasofaríngeo que tiene sensibilidad variable: se reporta de 60-70%<sup>7</sup> hasta 97%.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio es realizar una revisión y narrativa de la evidencia científica con la que

se cuenta hasta la fecha de la prevalencia de las alteraciones del gusto y el olfato en pacientes con COVID-19, así como su fisiopatología, tratamiento y pronóstico.

## ALTERACIONES DEL OLFAUTO Y GUSTO RELACIONADAS CON COVID-19

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, existen múltiples reportes anecdoticos en la bibliografía de pacientes con alteraciones del olfato, gusto o ambos, secundarias a la infección por SARS-CoV-2, que han motivado la realización de estudios en búsqueda de respuestas. Con base en estos reportes, la Academia Americana de Otolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) advirtió una estrecha relación entre hiposmia, anosmia e hipogeusia y COVID-19, proponiendo la consideración de estos síntomas para la detección temprana de la enfermedad.<sup>9</sup> El 4 de mayo de 2020 la Organización Mundial de la Salud agregó como síntoma la disminución del olfato, gusto o ambos. No obstante, la proporción y las características de los pacientes infectados con COVID-19 que experimentan alteraciones del gusto y olfato aún no se conocen completamente.<sup>10</sup>

La primera descripción de las alteraciones del olfato y gusto en pacientes con COVID-19 se encuentra en un estudio retrospectivo dirigido por Mao en febrero de 2020, en el que evaluaron a 214 pacientes con SARS-CoV-2 con manifestaciones neurológicas hospitalizados en China, en el que se reportan alteraciones del gusto y olfato en 5.6 y 5.1%, respectivamente.<sup>11</sup>

Asimismo, en Irán, Bagheri y colaboradores reportaron aumento de alteraciones del olfato en concomitancia con la pandemia de COVID-19 en las consultas del servicio de otorrinolaringología, por lo que llevaron a cabo un estudio transversal por medio de un cuestionario en



línea, en el que se evaluaron 10,069 personas, y se reportó que 76.2% tuvo anosmia, con incidencia de 48.2% en al menos uno de sus familiares, que podría sugerir un origen posviral. Sin embargo, no se obtuvo información directa sobre SARS-CoV-2.<sup>12</sup>

A medida que se extendía la pandemia a países europeos y con mayor evidencia de la relación entre COVID-19 y alteraciones del olfato y gusto, se reportó una incidencia aproximada de alteraciones quimiosensoriales en 19.4 a 85.9% de los pacientes<sup>6,13,14</sup> y se realizó el primer estudio que evaluó subjetivamente el trastorno del olfato por medio de la prueba *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test* en una población de 72 pacientes positivos a SARS-CoV-2, obteniendo 73.6% de enfermos con alteraciones quimiosensoriales y de forma aislada 14.4% y 12.5% del olfato y gusto, respectivamente. De los individuos con alteración del olfato, se identificaron 30.6% con hiposmia leve, 45.8% hiposmia moderada, 4.2% hiposmia severa y 2.8% anosmia.<sup>15</sup> Posteriormente, en un estudio dirigido por Lechien y colaboradores se utilizó la prueba de identificación de olores, el *Sniffin' Sticks*, se observó que 76% de los pacientes que percibían disminución del olfato tenían una alteración en la prueba, de los que 52% manifestó anosmia y 24% hiposmia.<sup>16</sup> De forma similar, se realizó una investigación con la versión persa de la Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pennsylvania (*UPSiT*, por sus siglas en inglés), en la que se comparó un grupo de 60 pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2 con un grupo control, observando prevalencia de alteraciones del olfato en 98% de los pacientes.<sup>17</sup>

Hace poco la *AAO-HNS*, en un esfuerzo por establecer la importancia de estos síntomas en el diagnóstico y la progresión del COVID-19, creó

un cuestionario en línea, *COVID-19 Anosmia Reporting Tool*, para permitir que los proveedores de atención médica de todas las especialidades y pacientes de todo el mundo envíen datos para informar confidencialmente sobre la anosmia y la disgeusia relacionadas con COVID-19. De forma preliminar, estudiaron 237 casos, de los que en 73% la disminución del olfato se manifestó antes del diagnóstico y en más de una cuarta parte de los pacientes la anosmia fue el síntoma inicial.<sup>18</sup> Paralelamente se publicó un estudio comparativo por medio del mismo cuestionario, en el que se valoró a un grupo con prueba PCR positiva a SARS-CoV-2 y un grupo control con prueba negativa, la anosmia ocurrió en 12.5 y 4.7% de los pacientes, respectivamente. De igual manera, se reportó hiposmia en 51.6% de los pacientes con COVID-19 y en 15.6% con prueba negativa.<sup>19</sup>

En general, la información que se ha reportado al momento sugiere que entre 5.1<sup>11</sup> y 98%<sup>17</sup> de los pacientes con COVID-19 manifiestan alguna alteración del olfato, gusto o ambos. Parece ser un síntoma común en las etapas tempranas de la enfermedad,<sup>20</sup> se manifiesta antes del diagnóstico en 53.1<sup>19-73%</sup>,<sup>6,18,21</sup> como primer síntoma en 5.1<sup>22-26.6%</sup><sup>14,19</sup> y se ha reportado como el único síntoma incluso en 8.5%.<sup>6,23</sup> Además, se han descrito fantosmia y parosmia en 12.6 y 32.4%, respectivamente.<sup>14</sup>

En cuanto a la relación con el resto de los síntomas generales, 11.8% manifestó alteración del olfato, gusto o ambos antes, 65.4% después y 22.8% al mismo tiempo. Es importante mencionar su relación con otros síntomas nasosinusales: 80% de los afectados por COVID-19 reportan anosmia sin obstrucción nasal o rinorrea.<sup>16</sup> Sa-yin encontró una diferencia significativa sobre la rinorrea: 17.2 y 32.8% en los pacientes con prueba SARS-CoV-2 positiva y negativa, respectivamente.<sup>19</sup>

## Fisiopatología de las alteraciones del gusto y olfato

### *Mecanismo general de invasión del SARS-CoV-2 en la célula huésped*

La vía de entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped se lleva a cabo mediante la interacción de la glicoproteína de espiga (S1 y S2) del virus, con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2).<sup>24</sup> La ECA2 es una enzima que se encuentra unida a la membrana celular y que se expresa en los pulmones, las células endoteliales, el corazón, los riñones, el intestino, la vía aerodigestiva,<sup>4</sup> las células de sostén del neuroepitelio respiratorio<sup>25</sup> y en la mucosa de la cavidad oral y nasal.<sup>4</sup>

Una vez que el virus ha entrado en el organismo mediante la inhalación o contacto directo de partículas virales con la mucosa nasal, ocular, de la cavidad oral (o las tres),<sup>4</sup> existe interacción de la glicoproteína S1 viral y la ECA2, que promueve la unión viral a la superficie de la célula huésped. Posteriormente, la subunidad S2 es escindida por la TMPRSS2, permitiendo así la fusión de la membrana viral y liberación del genoma de ARN al espacio intracelular para su replicación.<sup>24</sup>

### **Mecanismo de invasión al sistema nervioso**

Si bien la diana principal del SARS-CoV-2 son las células del sistema respiratorio, se han reportado manifestaciones clínicas neurológicas incluso en 36.4% de los pacientes con COVID-19 por invasión viral al sistema nervioso central y periférico.<sup>25-27</sup> Las alteraciones del gusto y el olfato representan la manifestación clínica más común de afección al sistema nervioso periférico, seguidas de mialgias y síndrome de Guillain-Barré.<sup>25</sup>

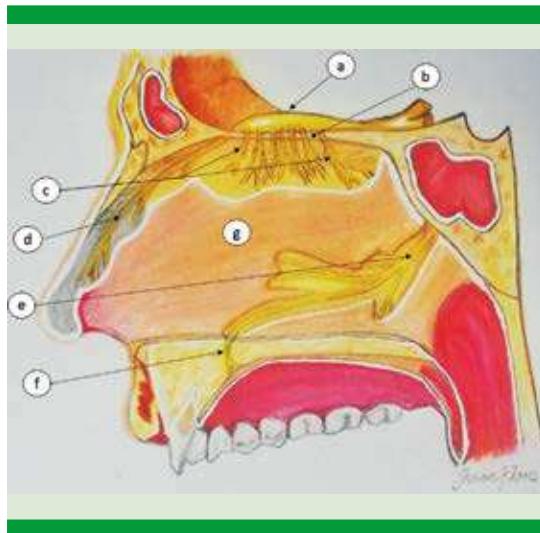
En la actualidad no existe suficiente evidencia científica generada de estudios experimentales

que expliquen el mecanismo por el que el SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso; sin embargo, han surgido algunas teorías basadas en los hallazgos de mecanismo de neuroinvasión del SARS-CoV y MERS-CoV, por la gran similitud genética que tienen éstos con el SARS-CoV-2 (89.1% de similitud con SARS-CoV).<sup>28,29</sup> Durante la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave en los años 2002-2003, se logró aislar el virus SARS-CoV en tejido cerebral de autopsias de pacientes afectados por esta enfermedad, así como en modelos animales.<sup>30</sup>

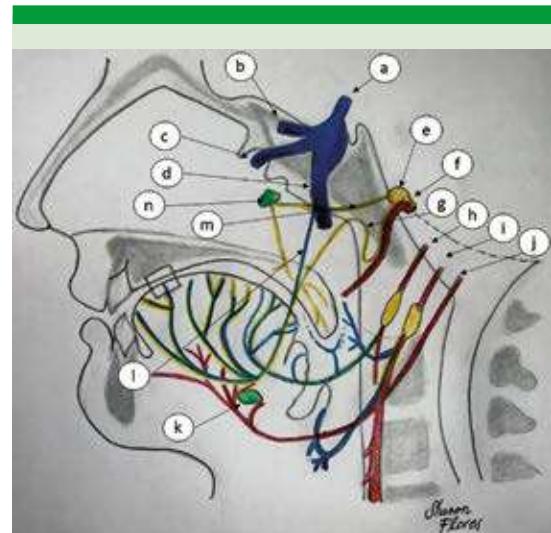
Derivado de lo anterior, se han propuesto tres vías de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso: 1) la vía hematógena, 2) la vía directa (a través de la lámina cribiforme por el neuroepitelio olfatorio), 3) transporte axonal retrógrado al sistema nervioso central.<sup>27,31,32</sup>

La teoría de invasión hematógena se apoya en la existencia de ECA2 y TRMPSS2 en las células endoteliales, por lo que, durante la fase de viremia, el virus se une a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica favoreciendo su entrada directa al sistema nervioso central.<sup>31</sup>

Por otra parte, la teoría de invasión directa y la de transporte axonal retrógrado se basan en que se ha reportado la expresión de receptores ECA2 y TMPRSS2 en neuronas y células gliales.<sup>26</sup> Esta invasión directa puede efectuarse a través del neuroepitelio olfatorio de la cavidad nasal localizado en la cara inferior de la lámina cribiforme o a través del nervio trigémino (**Figura 1**).<sup>25</sup> La expresión de estos receptores (observados mediante estudios en modelos animales) en las células de sostén del neuroepitelio olfatorio tiene como resultado la unión viral a la superficie celular del huésped y posterior disruptión de la integridad del epitelio y, como consecuencia, las alteraciones del sentido del olfato.<sup>25</sup> Una vez que el genoma viral está dentro de las células de sostén del



**Figura 1.** Inervación de la cavidad nasal, vista de la pared medial. Bulbo olfatorio (a), lámina cribiforme (b), nervios olfatorios I (c), ramo nasal interno medial del nervio etmoidal anterior V<sub>1</sub> (d), nervio pterigopalatino (e), nervio nasopalatino V<sub>2</sub> en el canal palatino anterior (f) y tabique nasal (g).



**Figura 2.** Inervación de la cavidad oral, corte sagital: Nervio trigémino V (a), nervio oftálmico V<sub>1</sub> (b), nervio maxilar V<sub>2</sub> (c), nervio mandibular V<sub>3</sub> (d), ganglio geniculado (e), nervio facial VII (f), nervio cuerda del tímpano (g), nervio glosofaríngeo IX (h), nervio vago X (i), nervio hipogloso XII (j), ganglio submandibular (k), nervio lingual (l), nervio petroso superficial mayor (m), ganglio pterigopalatino (n).

neuroepitelio olfatorio, utiliza la maquinaria del huésped para su replicación y posteriormente invasión al sistema nervioso central mediante transporte axonal retrógrado.<sup>31</sup>

En cuanto a la fisiopatología de las alteraciones del gusto, éstas se deben a la invasión directa y destrucción del tejido neuronal de las fibras aferentes sensoriales, se ha reportado la existencia de receptores ECA2 en la mucosa de la cavidad oral (**Figura 2**).<sup>4</sup>

#### Teoría de alteraciones del sentido del olfato y gusto por la activación del sistema cinina/calicreína

Aunque las teorías de daño neuronal por invasión directa mencionadas suponen una explicación lógica de la existencia de alteraciones en el sentido del gusto y el olfato, se han propuesto teorías basadas en la activación del sistema cinina/calicreína y en la cascada de citocinas.<sup>33</sup>

El SARS-CoV-2 requiere la unión a la ECA2 y la interacción de su subunidad S2 con la TMPRSS2. Esta unión a la ECA2 ocasiona regulación negativa del mismo y proteólisis de su ectodominio por la TMPRSS2. Esto conlleva a la interrupción de la vía de degradación de la angiotensina II (AT-2) y de la des-Arg9-bradicinina (DABK) teniendo como consecuencia: 1) aumento de las concentraciones de AT-2, 2) disminución de la producción de angiotensina 1-7 y 3) aumento de las concentraciones de DABK. El incremento de las concentraciones de bradicinina activa, a su vez, la producción de citocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, que promueve la reacción inflamatoria y activación del complemento, entre otros fenómenos observados en las alteraciones sistémicas que ocurren en el COVID-19.<sup>33,34</sup>

La DABK es un metabolito activo de bradicinina que tiene un receptor acoplado a proteína G B1 (BK1), que se ha encontrado en el bulbo raquídeo.<sup>34</sup> Se ha postulado que el aumento de bradicininas, específicamente DABK, activa los receptores BK1 de los centros encargados del sentido del gusto y del olfato localizados en el bulbo raquídeo, lo que resulta en la alteración de estos sentidos.<sup>33,35</sup>

### Tratamiento

#### Tratamiento farmacológico

Se han propuesto algunas opciones farmacológicas para el tratamiento de la disfunción olfatoria posviral, entre ellos: corticoesteroides orales, tópicos o ambos, sulfato de cinc, ácido alfa lipoico, teofilina, caroverina, vitamina A y minociclina. Sin embargo, ninguno de ellos tiene suficiente evidencia científica que respalde su prescripción.<sup>36</sup>

Lavinsky recomienda evitar la administración de corticoesteroides nasales tópicos en pacientes con cuadro clínico compatible de enfermedad por SARS-CoV-2 y solamente mantener la administración de éstos en los pacientes que ya los recibían de forma crónica por indicación médica (rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, etc.).<sup>37</sup>

En un estudio realizado en Brasil, Kosugi aplicó encuestas a través de internet a personal médico y pacientes con pérdida súbita de la función olfatoria. Con este método, obtuvieron una muestra de 253 enfermos, de los que a 183 se les aplicó la prueba de PCR para SARS-CoV-2, con un total de 145 (79%) pacientes con resultados positivos. En ese estudio, se investigaron los tratamientos aplicados de las alteraciones del olfato: 49% de los pacientes fueron tratados de manera conservadora, 26.1% con irrigaciones nasales con solución salina, 11.9% con analgésicos/antipiréticos, 11.1% con corticoesteroides tópicos

intranasales, 8.7% con tratamiento antibiótico, 4.7% con corticoesteroides orales, 2.4% con hidroxicloroquina/cloroquina, 2% con oseltamivir y 2% mediante terapia de rehabilitación olfatoria. De estos enfermos, 89.7% tuvo alivio de la disfunción olfatoria (53.3% alivio total, 33.5% alivio parcial y 13.2% sin alivio, sin observarse diferencia entre los tratamientos prescritos.<sup>38</sup>

#### Terapia de rehabilitación olfatoria

Soler y colaboradores recomiendan la terapia de rehabilitación olfatoria como estrategia de tratamiento primario de la disfunción olfatoria de índole viral. Comparan el concepto de este tratamiento como análogo a la terapia física después de un evento cerebral vascular con secuelas neurológicas, basando su mecanismo en el entrenamiento de las vías neurales de la olfacción, logrando su fortalecimiento para compensar el déficit resultante.<sup>36</sup> Esta terapia tiene respaldo en los resultados de dos estudios controlados con distribución al azar, dirigidos por Damm<sup>39</sup> y Altundag.<sup>40</sup>

La terapia de rehabilitación olfatoria consta de dos sesiones diarias utilizando cuatro distintos aromas, de diferentes grupos químicos, que deben olerse por al menos 15 segundos cada uno de ellos, con intervalo de 10 segundos entre cada uno. La duración mínima de la terapia es de seis meses.

La terapia olfatoria debe iniciarse en los sujetos que se han recuperado de COVID-19 y que persistan con alteraciones del olfato. Existen estudios en enfermos con anosmia posinfecciosa donde se ha documentado que la terapia de rehabilitación olfatoria tiene su máximo beneficio en los pacientes que la hayan iniciado en un tiempo menor a doce meses del inicio de la hiposmia/anosmia. Los mejores resultados se obtienen en los sujetos que inician la terapia lo antes posible.<sup>36</sup>



## Pronóstico

La recuperación tiende a ser completa en un lapso de 0 a 30 días.<sup>12</sup> Entre 27 y 32% de los enfermos muestran recuperación de la función olfatoria ocho días después del alivio de los síntomas generales.<sup>16</sup>

En la encuesta realizada por Kosugi y colaboradores se obtuvo una media de 12.5 días (RIQ 9.25 -20.75 días) para el alivio completo de las alteraciones del olfato. Al comparar los pacientes con resultados positivos contra negativos de SARS-CoV-2, se observó que los que tuvieron resultados positivos tuvieron menor recuperación completa de la función olfatoria en comparación con los que obtuvieron resultado negativo en la PCR (52.6 vs 70.3% de alivio completo,  $p = 0.05$ ). De igual forma, se observó que los que tuvieron PCR positivo tardaron más días en obtener alivio completo de las alteraciones del olfato, en comparación con los que tuvieron PCR negativa (15 días vs 10;  $p = 0.0006$ ).<sup>38</sup>

## CONCLUSIONES

Si bien la enfermedad por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular, cada vez existe mayor evidencia que apoya la importancia de las manifestaciones quimiosensoriales en la evaluación y detección temprana de pacientes con sospecha de COVID-19. En el contexto actual de COVID-19, la alteración del olfato en ausencia de obstrucción nasal es altamente sugerente de enfermedad por SARS-CoV-2, por lo que deben tomarse las precauciones necesarias, incluidos el aislamiento y la consideración de la toma de muestra RT-PCR. Sin embargo, los reportes de la prevalencia de las alteraciones del olfato en pacientes con SARS-CoV-2 se han basado principalmente en cuestionarios, que pueden sobreestimar la asociación de estas alteraciones con esta enfermedad, lo que conlleva la necesidad de realizar

estudios que evalúen el desempeño de las pruebas de olfato como instrumento de diagnóstico o de escrutinio de COVID-19.

Estas alteraciones quimiosensoriales implican para muchos pacientes mayor riesgo en su vida diaria, porque nuestro ambiente está saturado de olores que colaboran con nuestra seguridad, por lo que debe sugerirse el uso de detectores de gas butano y monóxido de carbono. Asimismo, las alteraciones en los hábitos alimenticios podrían llevar a mala nutrición o, por el otro lado, a una conducta de sobresazonar los alimentos, con repercusiones especialmente en pacientes con diabetes, hipertensión arterial sistémica o ambas.

A pesar de la evidencia de la existencia de alteración del gusto y olfato como síntoma de COVID-19, aún se requiere la realización de estudios experimentales que expliquen el mecanismo por el que la infección produce esta amplia gama de alteraciones, así como su exacta prevalencia con el objetivo de encontrar estrategias efectivas para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de estas afecciones.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization [Internet]. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Actualizado 16 mar 2020; citado 24 jun 2020]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
2. World Health Organization [Internet]. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Actualizado 11 mar 2020; citado 24 jun 2020]. [aprox. 2 pantallas] Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>
3. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud [Internet]. Comunicado técnico diario COVID-19. [Actualizado 18 jun 2020; citado 19 jun 2020]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558554/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2020.06.18.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558554/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.06.18.pdf)
4. Gengler I, Wang JC, Sedaghat AR, Speth MM. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systema-

- tic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020; 12 (4): 1-6. doi: 10.1002/lio2.384
- 5. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277 (7): 1885-97. doi: 10.1007/s00405-020-05968-y
  - 6. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa330. doi:10.1093/cid/ciaa330
  - 7. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020; 27: 00527 doi: 10.1148/radiol.2020200527
  - 8. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 26: 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642
  - 9. Karimi-Galouaghi M, Raad N, Mikaniki N. Anosmia and the need for COVID-19 screening during the pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 194599820925056. doi: 10.1177/0194599820925056
  - 10. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.entnet.org/content/aaohns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusiasymptoms-coronavirus-disease>. Accessed June 19, 2020.
  - 11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
  - 12. 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>
  - 13. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020; 130 (7): 1787. doi: 10.1002/lary.28692
  - 14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sati DR, Horoi M, D Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1-11. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
  - 15. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck* 2020; 42: 1252-1258. doi: 10.1002/hed.26204
  - 16. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Plzak J, Hans S, et al. Psychophysical olfactory tests and detection of COVID-19 in patients with sudden onset olfactory dysfunction: a prospective study. *Ear Nose Throat J* 2020; 145561320929169. doi:10.1177/0145561320929169
  - 17. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10.1002/ialr.22587. doi: 10.1002/ialr.22587
  - 18. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC 3rd. COVID-19 Anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 194599820922992. doi:10.1177/0194599820922992
  - 19. Sayin İ, Yaşar KK, Yazıcı ZM. Taste and smell impairment in COVID-19: An AAO-HNS anosmia reporting tool-based comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 194599820931820. doi:10.1177/0194599820931820
  - 20. Melley LE, Bress E, Polan E. Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (5): e236080. doi: 10.1136/bcr-2020-236080
  - 21. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020; 1;26 (7): 948.e1-948.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.040
  - 22. Speth MM, Singer-Cornelius T, Obere M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: Prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 0194599820929185. doi: 10.1177/0194599820929185
  - 23. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020; 58 (3): 299-301. doi:10.4193/Rhin20.114
  - 24. Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, Mu MA, Drossten C, Po 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 (2): 271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
  - 25. Hamid Reza Niazkar, Behdad Zibaee, Ali Nasimi and NB. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci. Neurological Sciences* 2020; 1-5. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3
  - 26. 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 (7): 995-8. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
  - 27. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective mechanism of neuro-invasion. *Cureus* 2020; 12 (4): e7889. doi: 10.7759/cureus.7889. doi: 10.7759/cureus.7889
  - 28. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* 2020; 1-6. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7
  - 29. Li YC, Bai W-Z, Tsutomu H. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 552-5. doi: 10.1002/jmv.25728
  - 30. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202 (3): 415-24. doi: 10.1084/jem.20050828



31. Ahmad I, Azam F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020; 77: 8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
32. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, Abbadi N El, Ouahabi A El. COVID-19 and SARS-CoV-2 infection: Pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg* 2020; 140: 49-53. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
33. Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses* 2020; 143: 109886. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109886
34. Ferreria SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1993; 110 (3): 1227-31. doi: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13946.x
35. Lindsey J, Medicina EP De, Paulo I, Debora R, Martins DT. Localization of bradykinin of central pressor action in medulla oblongata. *Am J Physiol* 1993; 265 (3 Pt 2): 1000-6. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.3.H1000
36. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10.1002/alr.22578. doi: 10.1002/alr.22578
37. Lavinsky J, Kosugi EM, Baptistella E, Roithmann R, Dolci E, Ribeiro TK, et al. An update on COVID-19 for the otolaryngologist - a Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) Position Statement. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020; 86 (3): 273-80. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.04.002
38. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020; S1808-8694 (20) 30059-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.05.001
39. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss – a randomized controlled multicenter study. *Laryngoscope* 2014; 124 (4): 826-31. doi: 10.1002/lary.24340
40. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015; 125 (8): 1763-6. doi: 10.1002/lary.25245.