

ALTERACIONES OLFATORIAS ASOCIADAS A COVID-19: UN ESTUDIO PILOTO DE CASO-CONTROL MULTICÉNTRICO

OLFACTORY ALTERATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19: A MULTICENTER CASE-CONTROL PILOT STUDY

Maykel Soto Rodríguez^{1*}

¹ Doctor en Estomatología. Especialista en Estomatología General Integral. Especialista de Prótesis. Máster en Salud Bucal. Máster en Urgencias Estomatológicas. Universidad Nacional de Tumbes. Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7349-7754>. Correo: maykel.soto@gmail.com

Víctor Manuel Reyes²

¹ Doctor en Ciencias. Universidad Nacional de Tumbes. Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8336-0444>.

* Autor para correspondencia: maykel.soto@gmail.com

Resumen

La investigación tuvo como objetivo determinar la asociación entre las alteraciones olfatorias y la COVID-19 en pacientes confirmados mediante prueba molecular RT-PCR versus pacientes sanos. La metodología empleada fue de tipo cuantitativo, observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico, de tipo caso-control que incluyó a una muestra piloto de 105 pacientes, 35 casos y 70 controles, atendidos en el hospital Dr. Publio Escobar, Provincia Chimborazo, Ecuador, durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021. El método de muestreo fue probabilístico de tipo aleatorio simple; para la recolección de datos se empleó la historia clínica, los datos fueron analizados a través de la estadística descriptiva e inferencial, y procesados mediante el software SPSS versión 19.0. Los resultados revelan que la anosmia fue la alteración olfatoria con asociación estadísticamente significativa. La proporción de exposición en el grupo casos fue de 74,29 %, en el grupo control de 57,15 %, Odds Ratio(OR)=2,16;[IC: 1,51–32,25]. Se concluye que la anosmia es la disfunción olfativa más frecuente entre pacientes COVID-19, y existe dos veces más posibilidades de que ocurran alteraciones olfatorias asociadas a pacientes COVID-19. La evaluación de las alteraciones olfativas pudiera ser un indicador temprano del COVID-19 dentro del contexto pandémico actual.

Palabras clave: Alteraciones olfatorias, anosmia, COVID-19, disfunción quimiosensorial.

Abstract



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Grupo Editorial "ALEMA-Pentaciencias" E-mail: alema.pentaciencias@gmail.com

The objective of the research was to determine the association between olfactory alterations and COVID-19 in patients confirmed by molecular RT-PCR test versus healthy patients. The methodology used was quantitative, observational, retrospective, longitudinal, analytical, case-control type that included a pilot sample of 105 patients, 35 cases and 70 controls, treated at the Dr. Publio Escobar hospital, Chimborazo Province, Ecuador. , during the period from March 2020 to December 2021. The sampling method was probabilistic of the simple random type; For data collection, the clinical history was used, the data was analyzed through descriptive and inferential statistics, and processed using the SPSS version 19.0 software. The results reveal that anosmia was the olfactory alteration with a statistically significant association. The proportion of exposure in the case group was 74.29%, in the control group 57.15%, Odds Ratio(OR)=2.16;[CI: 1.51–32.25]. It is concluded that anosmia is the most frequent olfactory dysfunction among COVID-19 patients, and there is twice as much chance of olfactory disorders associated with COVID-19 patients. The evaluation of olfactory alterations could be an early indicator of COVID-19 within the current pandemic context.

Keywords: Olfactory alterations, anosmia, COVID-19, chemosensory dysfunction.

Fecha de recibido: 02/05/2023

Fecha de aceptado: 21/07/2023

Fecha de publicado: 26/07/2023

Introducción

Se estima que en el mundo alrededor de tres millones de personas presentan alteraciones olfatorias(AO), aproximadamente el 1,7 de la población general. A pesar de la alta prevalencia no existen estadísticas exactas ni registros de alteraciones del olfato. Estas pueden variar desde una leve hiposmia hasta la anosmia (Lop Gros J, et al,2020).

Las AO pueden presentarse como alteraciones cualitativas, parosmias y la alucinación olfatoria frecuente en enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Los pacientes que presentan anosmia tienen una pérdida completa para todos los olores, existiendo la posibilidad de presentar anosmia específica donde la pérdida es para un olor en concreto. Si existe una disminución del sentido del olfato se presenta una hiposmia en sus distintos grados. Las causas más frecuente de AO se encuentra en infecciones respiratorias, poliposis nasal, congestión nasal, por una lesión del órgano periférico que condiciona la desaparición de las neuronas del epitelio, por causa vírica, metabólica (diabetes), traumáticas, tóxicas (gases, tabaco), entre otros (Pardal-Refoy J.L, 2018)

Otras de las alteraciones que se puede presentar es la hiperosmia, disosmia cuantitativa con un aumento de la sensibilidad olfativa con umbrales inferiores a los normales, la parosmia, alteración de tipo cualitativa de la percepción olfatoria, que son interpretaciones alteradas de la realidad olfativa donde un olor agradable se percibe como desagradable, y la cacosmia, expresadas como falsas percepciones del paciente que refiere de forma anómala un olor(Barón-Sánchez J et al, 2020).

Las AO son síntomas fácilmente reconocibles, que podrían indicar un diagnóstico presuntivo de COVID-19 en los ciudadanos y profesionales de la salud, permitiendo un aislamiento precoz y tratamiento cuando sea necesario. Esta afección respiratoria en los pacientes que la padecen provoca una disfunción al olfato, afectando la percepción de la intensidad e identidad del odorante. Las AO han sido descrita en una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de COVID-19 medida a través del reconocimiento, el umbral y la discriminación de odorantes. Hay un gran cantidad de evidencia acumulada que indica que el deterioro olfatorio podría preceder el cuadro clínico de la infección respiratoria, sin embargo, hay ausencia de una afirmación definitiva de esta información en la población general (Lehrich B et al, 2020).

Un estudio previo ha analizado a las AO dentro del contexto del coronavirus enfermedad 2019 (COVID-19) con una prevalencia muy variable entre 5% y 48%, por lo que este estudio reciente afirma que las AO podrían ser una manifestación frecuente de COVID-19. A medida que la pandemia por el virus SARS-CoV-2 continúa evolucionando, continúan surgiendo nuevos síntomas y signos de la COVID-19, esto incluye un número cada vez mayor de informes que relacionan el virus con una serie de presuntos trastornos quimiosensoriales (Romero-Gameros et al, 2020).

Dentro del amplio espectro de manifestaciones de tipo sensorial se encuentran las AO, disfunciones que se han informado como quejas comunes en pacientes desde una fase inicial hasta estadios avanzado de la enfermedad, afectando la calidad de vida, interacción social y bienestar general; por lo que en base a estos elementos el objetivo propuesto en esta investigación fue determinar la asociación de las AO en pacientes COVID-19 versus pacientes sanos, atendidos en el hospital Dr. Publio Escobar, durante el periodo comprendido de marzo de 2020 a diciembre de 2021.

Material y métodos

Se realizó una investigación de enfoque metodológico cuantitativo, analítico, retrospectivo, longitudinal. El diseño de estudio fue multicéntrico de casos y controles. El universo de estudio estuvo constituido por 2840 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, expuestos o no a alteraciones olfatorias, que acudieron al hospital Dr. Publio Escobar durante el periodo comprendido de marzo de 2020 a diciembre de 2021, diagnosticados o no de COVID-19 mediante la prueba de reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como antecedente el estudio realizado por (Beltran Corbellini et al.,2020) y se aplicó el cálculo mediante el software Open Epi online, con los siguientes parámetros: odds ratio de 4,51, proporción de 2 controles por caso, potencia estadística del 80 % y un nivel de significancia del 95 %. Quedando definido una muestra de 105 pacientes, 35 casos y 70 controles.

Se definieron como criterios de inclusión para el grupo casos aquellos pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, expuestos o no a alteraciones olfatorias y prueba RT-PCR positiva por COVID-19, que dieron su consentimiento informado de participación en los mencionados periodos de investigación. Para el grupo control, se definieron a los pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos expuestos o no a alteraciones olfatorias, con ausencia de COVID-19 mediante resultados de prueba molecular RT-PCR, y que firmaron y aprobaron el consentimiento para formar parte del estudio. Los criterios de exclusión fueron

aquellos pacientes menores de 18 años de edad, bajo nivel de conciencia, historia previa de otras enfermedades respiratorias, rinitis, congestión nasal, medicamentos inducido, trastornos neurológicos, rinológico o sistémicos, la falta de cooperación y aprobación para participar en el estudio.

Como método empírico se empleó la observación, la técnica de recolección de datos fue la observación indirecta y se aplicó como instrumento la Historia Clínica Odontológica, formulario 033, validado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Respecto al análisis estadístico, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo de distribución de frecuencias y medidas de dispersión. Se compararon las características de los grupos (casos positivos COVID-19 frente a los negativos) mediante análisis bivalente, utilizando la prueba de la Chi-cuadrado, el test exacto de Fisher o la t de Student (previa comprobación de ajuste a una distribución normal, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov). Para comprobar la magnitud de la asociación se calculó la OR cruda y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los análisis se realizaron mediante el software SPSS® Statistics-v.19.0.(IBM SPSS Statistics 19.0.0.0, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos).

En cuanto al balance beneficio-riesgo, se consideró que implicara un tiempo adicional de exposición a COVID-19, así como molestias innecesarias a los pacientes dada su condición. El Comité de ética e investigaciones científicas del Hospital Dr. Publio Escobar aprobó el proyecto de investigación y se obtuvo el consentimiento de todos los casos y controles.

Resultados y discusión

La tabla 1 refleja las características sociodemográficas y clínicas en los grupos casos y controles, de un total de 105 pacientes, se aprecia que la edad media fue de 55,6; desviación estándar [DE]: 11,5; rango entre 18 y 89 años. El grupo de edades comprendidos de 43 a 67 años fue el más representativo con un 48,7% en el grupo casos, y un 57,14% en el control. En el estudio predominó el sexo femenino, con un 68,57% (grupo casos), y 74,29% (grupo control). Los pacientes que residen en zonas urbanas y con antecedentes previos de salud fueron los más frecuentes en el grupo casos con un 62,86% y 77,14% respectivamente. Se aprecia además que existe una ausencia de diferencias estadísticamente significativa de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas en ambos grupos de estudios.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas según casos y controles.

Características	Casos (n=35)		Controles (n=70)		Valor de p
	No.	%	No.	%	
Edad Media= 55,6. Desviación estadar (11,5)					
Edad por grupos					
18-42 años	10	28,5	16	22,86	0,78
43-67 años	17	48,7	40	57,14	
68 y más	8	22,8	14	20,00	

Sexo					
Masculino	11	31,43	18	25,71	0,83
Femenino	24	68,57	52	74,29	
Ámbito geográfico de residencia					
Rural	13	37,14	32	45,71	0,41
Urbano	22	62,86	38	54,29	
Antecedentes previos de salud					
Si	27	77,14	12	17,14	0,23
No	8	22,86	58	82,86	

Significación estadística: valor de la p para la prueba de Chi-cuadrado. También se ha realizado test exacto de Fisher.

Con respecto a los resultados de las variables sociodemográficas reflejados en la tabla 1 se evidencia que el grupo etáreo con mayor prevalencia fue el comprendido de 43 a 67 años con un 48,7%, por lo que a medida que avanzan la edad se incrementa el riesgo de infección. Este estudio concuerda con los resultados reportados por (Du et al., 2020), donde observaron que los pacientes con una media de edad de 60 años tenían un mayor riesgo de infección del virus SARS-CoV-2 y complicaciones. También encontraron que en el grupo de pacientes con edad menor a 45 años cursaban estadios de la enfermedad asintomáticos con menores porcentajes de infección, en el grupo de 50 a 64 años un 39 % presentaban diagnósticos positivos para COVID-19, y los mayores 65 años o más, representaban un 31 % de contraer la enfermedad. Concluyen que los pacientes con riesgo de infección y complicaciones en unidades de cuidados intensivos eran más adultos mayores que los pacientes menores de 45 años en quienes no tuvieron complicaciones.

La COVID-19 ha dibujado un panorama particularmente estremecedor en la situación de las personas de edad con antecedentes de salud, además las personas adultas también suelen ejercer de cuidadores de otras personas de edad en el hogar, especialmente en contextos caracterizados por la fragilidad de sus sistemas de salud y atención prolongada frente a la actual pandemia, por lo que corren un riesgo mayor de contraer el virus. Por otra parte, en su estudio manifiestan que un factor predisponente de los adultos mayores mayormente afectado por la COVID-19 sería la llamada inmunosenescencia, y refieren además que los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento predisponen a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y a una respuesta menor tras la administración de vacunas. (Crooke S et al., 2019).

En cuanto al sexo se observó un predominio del sexo femenino en los pacientes infectados con el 68,57%, similar a lo hallado en estudios anteriores por (Cao et al., 2020; Ozamiz-Echevarria et al., 2020; Wang et al., 2020), que reportaron un 71,1%, 69,65% y 63,7% respectivamente. Sin embargo, según documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), informan que el predominio del género es más frecuente en los hombres, pero también hace alusión que puede variar de una zona geográfica a otra, por lo que se debe considerar la igualdad de género para la infección por COVID 19. (Organización Mundial de la Salud, 2020). En el presente estudio se podría interpretar que las mujeres por sus roles están más involucradas al cuidado de familiares, al trabajo doméstico la mayor parte del tiempo que le imposibilita interactuar con el medio exterior y esto trae consigo un menor riesgo de infección.

En el estudio de (Lovato et al, 2020) en China la prevalencia de antecedentes de salud fue similar a la del presente estudio, donde el 69,15% presentó una prevalencia de comorbilidades en pacientes diagnosticados por COVID-19, estas comorbilidades están asociada a enfermedades crónicas no transmisibles como la Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades que evidencia una fuerte asociación con la severidad de la COVID-19. También es meritorio destacar la similitud de los resultados de la presente investigación con los encontrados en el estudio de (Ayoubkhani D et al., 2021) y colaboradores en el cual se encontró que los antecedentes previos de salud como la Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, las cardiopatías y las enfermedades respiratorias estuvieron mayormente asociadas a los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

La descripción de las alteraciones olfatorias ha sido reflejada en la tabla 2. Se puede apreciar que dentro de los tipo de disfunciones olfativas la anosmia fue la más representativa tanto en el grupo casos con 26 pacientes (74,29%) como en el grupo control con 40 sujetos (57,15%). El estadio agudo de estas alteraciones fue más representativo en el grupo casos con un 68,57%; el 80,76 % de los pacientes tuvieron una duración de las alteración olfatoria entre 6 a 10 días de evolución. La anosmia tuvo una asociación estadísticamente significativa en los pacientes COVID-19, mientras que el resto de las variables estudiadas no se asociaron estadísticamente.

Tabla 2. Descripción de las alteraciones olfatorias en los grupos casos y controles.

Variables	Casos		Controles		Valor de p
	No.	%	No.	%	
Tipo de alteración					
Anosmia	20	76,92	37	92,50	< 0,0001
Hiposmia	4	15,39	2	5,00	0,1472
Disosmia	2	7,69	1	2,50	0,2141
Curso clínico					
Agudo	24	68,57	29	41,43	0,0547
Subagudo	11	31,43	41	58,57	0,5724
Duración (días)					
1-5	1	3,85	30	75,00	0,1210
6-10	21	80,76	2	5,00	0,0445
11-15	3	11,54	1	2,50	0,0787
>15 días	1	3,85	7	17,5	0,2419

Significación estadística: valor de la p para la prueba de Chi-cuadrado. También se ha realizado test exacto de Fisher.

En cuanto a las características de la disfunción olfativa analizadas en el presente estudio mostró una prevalencia de anosmia del 76,92% en 26 pacientes con diagnóstico COVID-19 confirmado. En un estudio realizado por (Mishra P et al., 2020) en la población india, mostró una prevalencia del 14%, mientras que en otro estudio realizado por (Klopfenstein et al., 2020) fue del 47%. La diferencia en cuanto a la prevalencia de

las alteraciones olfatorias en los estudios comparados se debe a que se aplicaron instrumentos diferentes como los cuestionarios autoinformados a través de llamadas telefónicas y correos electrónicos a diferencia del presente estudio donde se aplicó una ficha de recolección de datos afin y la historia clínica con mediciones directas durante su citas en consultas, viéndose reflejados esta variación en los resultados de los datos.

Otro elemento a destacar es que la población entre países como India y Francia presenta una demografía y densidad poblacional inferior a la de China, razones por la cuales las tasas varían. No obstante, en todos los estudios se destacan una prevalencia de casos con alteraciones olfatorias de manera significativa lo que refleja la relación entre este tipo de alteraciones y la COVID-19.

En nuestro estudio las AO fueron más frecuentes en el estadio agudo de la enfermedad con un 68,57%, con una duración entre 6 a 10 días de persistencia de disfunciones olfativas del 80,76%. En el estudio realizado por (A Izquierdo-Dominguez et al.,2020) encontró resultados similares, donde alrededor del 70% de los pacientes tenían pérdida del olfato en estado agudo de la COVID-19, y en cuanto a los síntomas duraron alrededor de 7-9 días y mostró una recuperación completa en el 97% de los pacientes. Otro estudio realizado por (Lechien et.al, 2020) también mostró disfunción del olfato con una duración alrededor de 8 días con resolución completa en el 67,8% de los pacientes. El inicio repentino de las alteraciones sensoriales son reconocidas por la comunidad internacional científica como síntomas importantes de contagio por COVID-19.

En la tabla 3 se realiza la comparación de las alteraciones olfatorias según los grupos de estudios. Del análisis obtenido se desprende que existe una proporción de exposición (alteraciones olfatorias) en el grupo casos del 74,29%, una proporción de exposición (alteraciones olfatorias) en los controles del 57,15%, con un Odds Ratio (OR)=2,16 [(1,51-32,25)].

Tabla 3. Comparación de las alteraciones olfatorias en los grupos casos y controles.

Alteraciones olfatorias	Casos (n=35)		Controles (n=70)		OR	IC-95%	Valor de p
	No.	%	No.	%			
Si	26	74,29	40	57,15	2,16	1,51-32,25	< 0,0001
No	9	25,71	30	42,85	0,98	0,97-1,66	0,214

OR: Medida de asociación Odds Ratio para estudios de caso y controles IC :Intervalo de confianza

Con respecto a los resultados obtenidos en la tabla 3 existe una fuerte asociación estadísticamente significativa de las alteraciones olfatorias en los pacientes COVID-19 confirmados mediante prueba RT-PCR, además existe dos veces más posibilidad de que exista alteraciones olfatorias asociadas a COVID-19.

En el presente estudio no se observaron pacientes con obstrucción nasal, lo que coincide con el estudio realizado por (Mao L et al., 2020) que ha sugerido que el virus SARS CoV-2 que produce la COVID-19 podrían causar alteraciones olfatorias, estas disfunciones se deben a mecanismos distintos de la obstrucción nasal, lo que sugiere un tropismo específico de estos virus para estructuras del epitelio sensorial olfativo.

La disfunción olfativa se ha identificado desde el inicio de la pandemia como uno de los principales síntomas tempranos de COVID 19. Varias teorías sobre la fisiopatología de la anosmia en pacientes positivos para COVID-19 se han estudiado recientemente. Un reciente estudio realizado en China sugirió que las células epiteliales del epitelio nasal muestran una enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, esto puede permitir la entrada viral. La unión del virus a los receptores ACE 2 provocan la degeneración de las células epiteliales de la mucosa nasal y la subsiguiente inflamación y daño a los receptores neurales responsables del olfato, por lo que podría tener importancia en la identificación de portadores de COVID-19 (Sungnak W et al.,2020).

Conclusiones

De un total de 105 pacientes que conformaron la muestra de estudio piloto, la tres cuartas partes afectó al sexo femenino, con antecedentes previos de salud y que residían en zonas urbanas. El grupo de edades más afectadas fue entre las edades comprendidas de 43 a 67 años de edad. La anosmia resultó ser el tipo de alteración olfatoria con asociación estadísticamente significativa, con una duración entre seis a diez días, relacionada con el estadio agudo de la enfermedad. Existe dos veces más posibilidad de que ocurran alteraciones olfatorias en pacientes con diagnóstico COVID-19 confirmado, por lo que estos síntomas sensoriales deben ser controlados y considerados como una característica común y distintiva de la infección por SARS-CoV-2.

Referencias

- Lop Gros J, et al.(2020). Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaringol Esp*.
- Pardal-Refoyo, J. L. (2018). Guía de cuidados en Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial. *Revista ORL*, 1–139. <https://doi.org/10.14201/orl.13553>
- Barón-Sánchez J, Santiago C, Goizueta-San Martín G, Arca R, Fernández R.(2020). Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurología*. 35(9):633-638.
- Lehrich B, Goshtasbi K, Raad R, Ganti A, Papagiannopoulos P, Tajudeen B et al.(2020). Aggregate Prevalence of Chemosensory and Sinonasal Dysfunction in SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 163(1):156-161.
- Romero-Gameros CA, López-Moreno, MA, Anaya-Dyck A, Flores-Najera SS y col. (2020). Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARSCoV-2. Análisis preliminar. *An Orl Mex*. 2020; 65 (3): 147-155.
- Beltrán-Corbellini, Á., Chico-García, J. L., Martínez-Poles, J., Rodríguez-Jorge, F., & Alonso-Cánovas, A. (2020). Reply to letter on Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot

multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *European journal of neurology*, 27(9), e34. <https://doi.org/10.1111/ene.14359>

- Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ., Li, M, et al.(2020) Predictors of mortality for patients with COVID19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 55: 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020
- Crooke S., Ovsyannikova I., Poland G., Kennedy R. (2019).Immunosenescence:A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. *Exp Gerontol* [Internet]. [consultado 12 Jul 2023];124. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201918/>. [PMc free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Cao, W., Fang, Z., Hou, G., Han, M., Xu, X., Dong, J. y Zheng, J. (2020). The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Research* 287 (2020) 112934. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>
- Ozamiz-Echevarria, N., Dosil-Santamaría, M., Picaza-Gochorrategui, M. y Idoiaga-Mondragón, N. (2020). Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cad. Saúde Pública* 2020; 36(4):e00054020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00054020>
- Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., McIntyre, R., Choo, F., Ho, C. (2020) A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain, Behavior, and Immunity*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
- Organización Mundial de la Salud.(2020). El género y la COVID-19. Disponible en: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/old_persons_spanish.pdf
- Lovato A, de Filippis C.(2020). Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear, Nose Throat J*.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A,(2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. Mar 31;372:n693.
- Mishra P, Gowda V, Dixit S, Kaushik M (2020) Prevalence of new onset anosmia in COVID-19 patients: Is the trend different between European and Indian population? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 72(4):484–487
- Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V et al. (2020). Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 50(5):436–439. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al (2020). 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 Oto-Rhino-Laryngology 277(8):2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga M, Mullol J, Alobid I. (2020). Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. Medicina Clínica.155(9):403-408.

Mao L, Jin H, Wang M, et al.(2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol.. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Network HLB. (2020). SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. Nat Med 26(5):681–7. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.06122>