



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ALTERACIONES DE LOS SENTIDOS DEL GUSTO Y EL OLFATO
TRAS INFECCIÓN POR COVID-19 EN ADULTOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

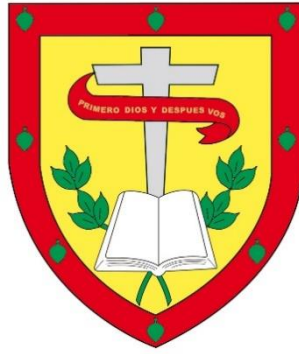
AUTOR: MAURICIO LEOPOLDO BARRIONUEVO VILLAVICENCIO

DIRECTOR: DR. JORGE ALFREDO ORTEGA BARRAZUETA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ALTERACIONES DE LOS SENTIDOS DEL GUSTO Y EL
OLFATO TRAS INFECCIÓN POR COVID-19 EN ADULTOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: MAURICIO LEOPOLDO BARRIONUEVO VILLAVICENCIO

DIRECTOR: DR. JORGE ALFREDO ORTEGA BARRAZUETA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

MAURICIO LEOPOLDO BARRIONUEVO VILLAVICENCIO portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105127344**. Declaro ser el autor de la obra: “**ALTERACIONES DE LOS SENTIDOS DEL GUSTO Y EL OLFATO TRAS INFECCIÓN POR COVID-19 EN ADULTOS**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **30 de junio de 2023**

F:

Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio

C.I. 0105127344

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **ALTERACIONES DE LOS SENTIDOS DEL GUSTO Y EL OLFATO TRAS INFECCIÓN POR COVID-19 EN ADULTOS** " realizado por **MAURICIO LEOPOLDO BARRIONUEVO VILLAVICENCIO** con documento de identidad No. **0105127344**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, **30 de junio de 2023**



Hospital de Especialidades
"JOSÉ CARRASCO ARTIGA"
Dr. Jorge A. Ortega B.
OTORRINOLARINGÓLOGO
300-200-0103484204

F:

Dr. Jorge Alfredo Ortega Barraqueta

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermano por el apoyo incondicional que me han brindado siempre.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios y a la vida por permitirme cumplir mis metas y objetivos.

RESUMEN

Las manifestaciones clínicas como producto de la alteración de los sentidos del olfato y del gusto han tenido un aumento en su frecuencia de instauración durante la infección por COVID-19 desde el inicio de la pandemia. Los mecanismos fisiopatológicos del SARS-CoV-2, así como el abordaje terapéutico y pronóstico de estas disfunciones han sido poco estudiados debido a la carencia de evidencia científica.

Objetivo general: Describir las alteraciones de los sentidos del gusto y el olfato tras la infección por la COVID-19 en adultos, caracterizar los mecanismos patogénicos, esquemas terapéuticos actuales y precisar su pronóstico.

Metodología: Revisión bibliográfica tipo narrativa, se realizó una búsqueda científica en las bases de datos como “ScienceDirect”, “PubMed”, “UpToDate” y “Cochrane” desde páginas oficiales de la Universidad Católica de Cuenca, empleando las siguientes palabras claves “Anosmia”, “COVID-19”, “Hiposmia” y “Ageusia” utilizando el filtro de antigüedad de publicación menor a 5 años, con nivel de evidencia del uno al cuatro según Scimago.

Resultados: La evidencia acerca de las alteraciones de los sentidos del gusto y el olfato provocados por mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 a nivel neural son limitadas de acuerdo con Centre for Evidence-Based Medicine, según evidencia disponible, el uso de corticoides, fitoquímicos y biológicos intranasales pueden contribuir en la recuperación de las disfunciones gustativas y olfatorias, el pronóstico resulta favorable a corto y largo plazo.

Conclusiones: Las alteraciones de los sentidos del gusto y el olfato están limitadas al periodo agudo de la infección por COVID-19 en adultos, a excepción de la disfunción olfatoria persistente que podría evolucionar hasta establecerse de forma irreversible en casos individualizados. El tratamiento y sus resultados dependerán exclusivamente de la aquiescencia biológica de cada uno de los pacientes.

Palabras clave: Ageusia, Anosmia, COVID-19, Pronóstico, Tratamiento.

ABSTRACT

Clinical manifestations due to altered senses of smell and taste have increased onset frequency during COVID-19 infection since the beginning of the pandemic. The pathophysiological mechanisms of SARS-CoV-2 and the therapeutic approach and prognosis of these dysfunctions have been poorly studied due to the lack of scientific evidence.

General objective: To describe the alterations of the senses of taste and smell after infection by COVID-19 in adults, to characterize the pathogenic mechanisms and current therapeutic schemes, and to specify their prognosis.

Methodology: Narrative literature review. A scientific search was conducted in databases such as "ScienceDirect," "PubMed," "UpToDate," and "Cochrane" from the official websites of the Catholic University of Cuenca, using the following keywords: "Anosmia," "COVID-19," "Hyposmia," and "Ageusia." The publication filter was established for articles published within the last five years, with evidence levels ranging from one to four, according to Scimago.

Results: According to the Center for Evidence-Based Medicine, the evidence about the alterations of the senses of taste and smell caused by pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 at the neural level is limited. Based on available evidence, using corticoids, phytochemicals, and intranasal biologics can contribute to the recovery of taste and olfactory dysfunctions; the short and long-term prognosis is favorable.

Conclusions: Alterations in the senses of taste and smell are limited to the acute COVID-19 infection in adults, except for persistent olfactory dysfunction that could evolve to be irreversibly established in individualized cases. The treatment and its results will depend exclusively on the biological acquiescence of each patient.

Keywords: Ageusia, Anosmia, COVID-19, Prognosis, Treatment.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
MÉTODOLOGÍA.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
DESARROLLO DEL TRABAJO	12
FISIOLOGÍA Y MECANISMOS PATOGÉNICOS	12
ABORDAJES TERAPÉUTICOS	14
PRONÓSTICO	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	19
GLOSARIO	24
ANEXOS	25

INTRODUCCIÓN

Al mencionar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se hace referencia a la causa de la pandemia más actual que se ha extendido de forma global y con gran rapidez durante estos últimos 4 años (1). El agente causal de la infección corresponde al virus ARN de la familia del coronavirus denominado SARS-CoV-2 por sus siglas del síndrome respiratorio agudo severo (2). En un inicio la infección por este virus produjo síntomas como fiebre, astenia marcada, tos, dificultad respiratoria, artralgias, mialgias, cefalea, diarrea y odinofagia. Conforme pasó el tiempo se fueron presentando nuevas manifestaciones clínicas a expensas de este virus, entre ellas las alteraciones del sentido del olfato y el gusto, la instauración de hiposmia, anosmia, disgeusias y ageusias se daban tanto de manera súbita como progresiva durante o tras el periodo de infección (3). La frecuencia de la disfunción olfatoria (DO) de acuerdo con estudios observacionales, se manifiesta entre un 5 al 85% individualizando a cada región y continente, en Asia un estudio publicado en Irán demostró un aumento del 87% de DO durante el último brote de COVID-19 (4). En China un estudio aplicado en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, demostró un aumento de 5,1% de DO y 5,6% de trastornos gustativos en comparación a las cifras extrapoladas al inicio de la pandemia (5). En Europa mediante un estudio observacional realizado en Italia se informó un aumento del 33,9% de DO y 18,6% de trastornos gustativos (6). En otro estudio realizado en Reino Unido donde participaron 579 pacientes COVID-19 positivos, los autores encontraron un 59% del universo estudiado con pérdida del gusto y el olfato (7). En América, un estudio realizado en Estados Unidos con 1,480 participantes COVID-19 positivos, se encontró un 68% de DO y un 71% de trastornos del sentido del gusto (8). Debido a la poca información con la que se contaba en un inicio de la pandemia acerca de la patogenia de este nuevo coronavirus, las manifestaciones a nivel de los sentidos del olfato y el gusto pasaron desapercibidos por sus características leves y reversibles (9). Sin embargo, debido a la singularidad en la presentación de estos síntomas y un aumento en la frecuencia de los mismos surge la inquietud de investigar la afinidad del SARS-CoV-2 con el sistema nervioso, el cual es el encargado de regular los sentidos aquí estudiados, con la finalidad de comprender la fisiopatología y poder establecer un tratamiento integral de las condiciones clínicas con las que debuta el cuadro infeccioso viral (10).

Como antecedente de relevancia existen varios estudios donde se analizan otros coronavirus como el rinovirus, Epstein Barr y parainfluenza en donde se determina que producen alteraciones olfatorias y gustativas a expensas de una reacción inflamatoria in situ a nivel de la mucosa nasal y oral (11). Aquí la importancia de conocer acerca del neurotropismo viral en la COVID-19 donde no está bien determinada la causa de la instauración de los síntomas y sus variantes clínicas, las implicaciones de esta revisión bibliográfica se asemejan al objetivo de discernimiento de las diversas sociedades de otorrinolaringología tanto como la estadounidense, francesa, británica y la española (12), se busca la posibilidad de establecer a la hiposmia, anosmia, disgeusias y ageusias como síntomas característicos de la COVID-19 además de precisar el manejo terapéutico actual y el pronóstico de los pacientes que presenten las disfunciones olfatorias y gustativas mencionadas (13).

MÉTODOLOGÍA

Revisión bibliográfica tipo narrativa

Diseño metodológico: Para la elaboración de esta revisión bibliográfica y recolección de artículos se realizó una búsqueda científica en las bases de datos como “ScienceDirect”, “PubMed”, “UpToDate” y “Cochrane” desde páginas oficiales de la Universidad Católica de Cuenca, empleando las siguientes palabras claves “Anosmia”, “Ageusia” “COVID- 19” e “Hiposmia” y utilizando el filtro de antigüedad de publicación menor a 5 años, siendo distintos tipos de estudios entre ellos analíticos, reporte de casos y series de casos, con un nivel de evidencia del uno al cuatro según Scimago, se emplean descriptores de contexto médico “DeCS MeSH” y operadores Booleanos “NOT”, “OR”, “AND” para delimitar y centrar la investigación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Artículos seleccionados desde bases de datos oficiales como: ScienceDirect, PubMed, UpToDate y Cochrane.

Nivel de evidencia del uno al cuatro según indicadores de calidad e impacto de publicaciones Scimago.

Artículos publicados en los últimos 5 años entre 2019 al 2023.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Artículos de tipo cualitativo

Guías de práctica clínica.

Estudios que involucren pacientes con afectación nerviosa previa no asociada a la COVID-19.

Selección de estudios: La bibliografía escogida es analizada por los resultados de la investigación, los artículos serán escogidos y filtrados de la manera más adecuada de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión registrando datos de relevancia que cumplan con los objetivos de la investigación. Proceso de recopilación de información: Para la selección adecuada de artículos se empleará la estrategia PICO` s de la guía Prisma para la elaboración del flujograma de investigación, con la finalidad de obtener datos reales de los números de casos, prevalencias, investigaciones realizadas previamente, estadísticas, comparaciones, resultados y diseños metodológicos para una presentación adecuada de la información recopilada. El listado de datos se obtendrá a partir de revisiones de artículos científicos.

Para la síntesis de resultados se realizará una adecuada interpretación de la información recopilada para seguir el cumplimiento de los objetivos establecidos.

DESARROLLO DEL TRABAJO

FISIOLOGÍA Y MECANISMOS PATOGENICOS

Para comprender mejor los mecanismos de patogenia del SARS-CoV-2 a nivel del sistema nervioso se realiza una breve contextualización acerca de la anatomía y fisiología de los órganos del olfato y del gusto, con esta premisa se comprende que la fisiología del gusto y el olfato tienen similitud, aunque cada uno depende de vías y receptores neurales únicos, una de las coincidencias de mayor relevancia data en la forma aferente en la que viajan los estímulos hacia el sistema nervioso central (14), todo este trayecto comienza a nivel de las células receptoras neuroepiteliales localizadas en la superficie dorsal y lateral de la lengua, paladar blando y la úvula, las mismas que son las encargadas de recibir la información gustativa compuesta por moléculas y estimulantes del gusto, las células receptoras del gusto tienen una vida media de aproximadamente 10 días cualidad que puede verse alterada o influenciada por la infección del SARS-CoV-2 (15), con lo que cada papila gustativa contiene de 50 a 150 células receptoras del gusto, los estímulos gustativos llegan a las células receptoras a través de pequeñas aberturas a nivel de la superficie epitelial denominados poros gustativos (16), los pares craneales involucrados en la funcionalidad de estos órganos de los sentidos son el nervio facial (VII), nervio glosofaríngeo (IX) y el nervio vago (X), de esta manera los dos tercios anteriores de la lengua están inervados por la rama de la cuerda del tímpano perteneciente al nervio facial, la zona del paladar está inervado por el nervio petroso superficial y la parte más posterior de la lengua esta inervada por el nervio glosofaríngeo (17).

Las neuronas gustativas primarias aferentes hacen sinapsis a nivel del núcleo del tracto solitario en la médula, luego la información gustativa se transmite al tálamo y posteriormente a la corteza gustativa primaria, a nivel de la cavidad nasal las células receptoras olfatorias se encuentran distribuidas a lo largo del cornete superior, medio y la parte superior del tabique nasal (18), las mismas que emiten axones neuronales en una cantidad aproximada de 6 a 10 millones en cada cavidad nasal los mismos que ascienden a través de la lámina cribosa del hueso etmoides para finalmente terminar a nivel del bulbo olfatorio donde hacen sinapsis con las células nerviosas olfatorias, otros haces axonales de los nervios olfatorios se proyectan hacia cada núcleo olfatorio, corteza orbitofrontal, tálamo, hipotálamo y amígdala (19), una de las características de trascendencia en este estudio hace referencia a la exposición de las neuronas olfatorias al ambiente externo por su disposición anatómica lo que las hace vulnerables a una potencial lesión por infección, agentes químicos tóxicos o inflamación, lo que tiene gran correlación con la COVID-19 y sus mecanismos fisiopatológicos (20), pues la literatura recopilada hasta la actualidad vincula directamente a los trastornos olfativos y gustativos con la infección por SARS-CoV-2 debido a la inflamación de las hendiduras olfatorias, daño a nivel del epitelio olfativo y afectación del sistema nervioso central olfatorio que produce este cuadro infeccioso agudo (21).

En esta revisión bibliográfica se enfatiza describir las deficiencias de los planteamientos hipotéticos anteriores donde se intentaba describir y explicar los trastornos olfatorios y gustativos relacionados con la COVID-19, en la actualidad se ha demostrado mediante estudios histopatológicos que las células de apoyo neuronal juegan un papel muy importante en la explicación de los mecanismos fisiopatológicos inducidos por el SARS-CoV-2 (22),

específicamente se han analizado a las células sustentaculares y las células de las glándulas de Bowman pertenecientes a las neuronas receptoras olfatorias, cuando existe una infección de las células sustentaculares por el SARS-CoV-2 se produce una infiltración de células inmunitarias a nivel del epitelio olfativo lo que provoca descamación del epitelio y una muerte celular programada más acelerada incluyendo a las neuronas receptoras olfativas (23), se ha descrito que esta reacción inflamatoria puede corresponder a un mecanismo de defensa del huésped que evolucionó para proteger al encéfalo de toxinas y patógenos, en el último pico de contagios atribuido a una variante específica como fue la variante ómicron se describió una menor prevalencia en cuanto a la disfunción quimiosensorial de acuerdo a estudios de grandes cohortes debido a que esta variante es más hidrofóbica (24), por ende puede ser menos soluble en el moco con lo que menos viriones del SARS-CoV-2 llegan a las células de soporte, a diferencia de la prevalencia con cuadros agudos de anosmia relacionados con las variantes alfa y delta que fueron las más predominantes durante la pandemia (25). En cuanto a los mecanismos específicos descritos en la literatura se menciona la afectación del neuroepitelio pseudoestratificado columnar como afectación neurológica primaria, debido a que el neurotropismo del SARS-CoV-2 se expresa a nivel de las 2 proteínas más debatidas correspondiendo a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y una proteasa transmembrana (TRMPSS) (26), de acuerdo con estudios histopatológicos post mortem se ha confirmado la presencia del virus a nivel del nervio olfatorio, así como una invasión directa del lóbulo frontal a nivel encefálico, lo que corrobora hipótesis de transporte transináptica retrograda del virus, esta premisa se respalda con un estudio necrológico donde se ha reportado daño tisular extendido en neuronas, células de la glía, vainas de mielina y axones así como el reporte de numerosos viriones sobre todo a nivel del giro recto del nervio olfatorio en el lóbulo frontal y el tronco encefálico (27). Existen varios estudios donde se relaciona a las alteraciones del olfato y las infecciones de las vías aéreas altas con el edema de mucosa nasal, consecuentemente un aumento en la producción de moco lo que altera la adherencia de los estimulantes olfativos a las células olfatorias sin mencionar la reacción inflamatoria in situ (28), lo que produce un tema de análisis debido a que la COVID-19 se presenta de manera súbita y suele manifestarse en ausencia de rinorrea o congestión nasal produciendo de igual manera disfunción olfatoria (29). Por esta razón algunos autores proponen atribuir las alteraciones repentinas del olfato y el gusto directamente con la COVID-19 (30).

En estudios tanto histopatológicos como anatomopatológicos se ha demostrado una amplia distribución de la ECA2 a nivel de las neuronas ubicadas en el tronco encefálico, aquí la explicación de las disfunciones ventilatorias de tipo central, la lesión intracelular se le atribuye a la producción de citoquinas proinflamatorias específicamente a la expresión de interleucina 1 y el interferón γ (31), activando de esta manera la respuesta inflamatoria de los linfocitos T helper 1, la exacerbación de este fenómeno se lo conoce como tormenta de citoquinas, una condición frecuente sobre todo en los pacientes que desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica durante la infección. (32).

Actualmente existe evidencia científica acerca de la administración de biológicos, fármacos en fase 1 y 2 de investigación de la rama de ingeniería de tejidos mediante los cuales se busca minimizar la expresión de la ECA2 a nivel del sistema nervioso tanto central como periférico con la objetividad de disminuir y atenuar las complicaciones que produce el SARS-CoV-2 a

este nivel por su afinidad neural (33). Los sentidos del gusto y el olfato deben ser bordados conjuntamente cuando se presenten alteraciones o disfunciones, debido a que la quemestesis comparte en gran proporción las vías aferentes del sentido del gusto (34).

ABORDAJES TERAPÉUTICOS

Los abordajes terapéuticos actuales para los pacientes que han manifestado alteraciones en el sentido del olfato no han sido muy bien estudiados, los esquemas se han basado principalmente en el uso de corticoides intranasales, específicamente el uso de betametasona, en un estudio 138 participantes recibieron betametasona en gotas nasales 3 veces al día hasta la recuperación durante máximo un periodo de 4 semanas, por otro lado, se aplicó una dosificación similar de gotas de cloruro de sodio a 138 pacientes pertenecientes al grupo tratado con placebo, el 83% del total de los participantes había recuperado el sentido del olfato en un plazo de 4 semanas, siendo el periodo máximo de uso de corticoides nasales correspondiente, extrapolando una mediana de tiempo de recuperación de 13 días, concluyendo que la aplicación de las gotas de betametasona no tiene un efecto significativamente superior en comparación al placebo para revertir los cuadros de hiposmia y anosmia en los participantes ($P=0,31$), no se recomienda el uso de betametasona nasal para acelerar la recuperación de la anosmia aguda, más adelante se abordara el ámbito de pronóstico de forma detallada (35).

La aplicación de películas de disolución rápida de insulina intranasal para el tratamiento de anosmia en paciente con disfunción olfatoria post COVID-19 es una nueva técnica empleada donde se preparan películas usando hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico, los resultados obtenidos con esta nueva técnica terapéutica revelaron un aumento significativo en la mejoría de cuadros agudos de anosmia en comparación con el grupo que emplearon placebo (36). Existe información acerca del uso de la irrigación intranasal con solución salina hipertónica en combinación con el sulfato de zinc para la prevención de la disfunción olfativa persistente, los resultados en el universo estudiado han sido prometedores, pues la utilidad del sulfato de zinc ha disminuido considerablemente el cuadro agudo, pero sobre todo ha contribuido a mejorar la persistencia de las alteraciones del olfato en un periodo de más allá de las 4 semanas (37). En otro estudio se utilizó esteroides orales en un ciclo de 15 días combinados con irrigación nasal a base de corticoides intranasales, mucolíticos y descongestionantes, donde se evidenciaron cambios mínimos en cuanto a la mejoría del cuadro y persistencia de los síntomas en comparación con el uso de corticoides únicamente intranasales, concluyendo que la aplicación sistémica no contribuye o mejora los resultados del esquema aplicado (38). Para los pacientes con disfunción olfatoria post viral se han implementado tratamientos a base de palmitoiletanolamida y luteolina que son biológicas a base de aminas y ácidos grasos, los participantes del estudio recibieron los

medicamentos biológicos durante un periodo de 30 días obteniendo resultados inespecíficos debido a que los participantes que recibieron placebo refirieron mejoría de los síntomas a partir del día 14 y de la misma manera los que recibieron el esquema, concluyendo que la interacción es poco diferenciada y no existen resultados relevantes en cuanto a la aplicación de este tratamiento (39). Existe evidencia donde se analiza la correlación entre la deficiencia del triptófano con la infección del SARS-CoV-2, por lo que se ha utilizado la sustitución química farmacológica del triptófano con resultados en la mejoría de los cuadros agudos de

anosmia e hiposmia asociados a la COVID-19 (40). No puede faltar dentro de las medidas terapéuticas más utilizadas para revertir los cuadros de disfunción olfatoria y gustativa el uso de fitoquímicos, hasta la actualidad sigue siendo una alternativa muy utilizada, específicamente con aceites esenciales a base eucalipto, limón, rosas y clavo de olor, la ciencia y la literatura ha demostrado que estos fitoquímicos poseen propiedades bioactivas muy influyentes en la recuperación de pacientes con anosmia aguda, debido a que cuentan con propiedades antiinflamatorias y antivirales dentro de sus terpenos y flavonoides (41).

PRONÓSTICO

En cuanto al pronóstico según los antecedentes registrados la gran mayoría de los pacientes con disfunción olfatoria post viral asociada a la COVID-19 recuperan el olfato de forma completa dentro del primer año posterior al cuadro infeccioso agudo en por lo menos un tercio de los afectados, aunque existen condiciones que puedan afectar estas estadísticas en una recuperación no intervenida terapéuticamente como en pacientes de edad avanzada, pacientes con persistencia viral mayor a 15 días y el sexo femenino (29).

A continuación, se exponen cifras y resultados extrapolados de estudios de cohortes previamente aplicados en donde se evidencia lo siguiente, en estudio donde participaron 790 pacientes confirmados por SARS-CoV-2, el 79% de ellos experimentó pérdida del olfato, el 83% tenía pérdida olfativa completa y el 17% una pérdida parcial, el 49% de los participantes afectados tuvieron una recuperación olfativa completa y la mayor parte recuperó sus funciones olfatorias dentro de los 10 días, en estudios de observación previas las tasas de recuperación olfativa oscilaron entre el 53 y el 89%, por otro lado, se conoce como pérdida persistente del olfato cuando los afectados no recuperan sus funciones dentro de los 6 meses siguientes a la infección, con esto se cita otro estudio donde se incluyeron 300 participantes post COVID-19 con pérdida olfatoria, donde el 27% de este universo estudiado experimentó una disfunción olfativa persistente, así como se encuentra otro estudio de cohorte menor donde participaron 170 sujetos con infección previa superada por SARS-CoV-2 donde el 26,5% presentaba disfunción olfativa persistente al año, específicamente 4,7% de ellos con anosmia y un 21,8% con hiposmia (42). Otro estudio reporta que la persistencia de la anosmia se manifiesta entre los 2 y 28 días tras el inicio de las manifestaciones clínicas, con una media de 8,33 días y una desviación estándar de 7,12 días, posteriormente el 77,4% de los pacientes intervenidos refirió una mejoría consecuyente de la función olfativa, reportando una recuperación completa entre los 6 y 41 días siguientes al inicio del cuadro agudo con una media de 17,79 días y una desviación estándar de 8,88 días referentemente (27).

La importancia de conocer acerca de los cuadros de persistencia de los trastornos olfatorios o también llamada disfunción olfatoria post viral persistente, es debido a su implicancia psicológica, pues con esto la limitación funcional tiene una repercusión emocional grave en los pacientes afectados, debido a que estas condiciones se suman a otros síntomas relacionados con la COVID-19 como es el caso de la niebla mental, ansiedad y cuadros depresivos que llegan a intervenir de manera negativa en la cotidianidad, estilo y calidad de vida de los pacientes (43).

Otra característica de relevancia científica, se basa en la presentación de anosmia aguda y su interpretación como indicador de un pronóstico favorable, pues existe evidencia en donde se

relata acerca de pacientes hospitalizados por COVID-19 que debutaron con anosmia precoz los mismos que presentaban una tasa de mortalidad ajustada más baja o menor a comparación de pacientes que no cursaron con el mismo cuadro clínico, esto tendría implicancia con las diferentes respuestas inflamatorias y sus distintas presentaciones en cada uno de los casos individualizados (44). Algo relacionado con lo anteriormente mencionado es acerca del pronóstico en pacientes que no requirieron ser hospitalizados, en ellos de igual manera quienes desarrollaron cuadros de hiposmia o anosmia repentina tuvieron una mejoría general de los síntomas mucho más rápida y completa, a excepción de los pacientes con una positividad viral prolongada donde no se cumplía con esta premisa (45). La asociación entre la disfunción olfatoria y las disfunciones gustativas se correlacionaron en más de la mitad de los casos en pacientes con infección leve por SARS-CoV-2, la COVID-19 no parece causar daños permanentes en las funciones olfativas y gustativas dentro de cuadros leves de infección por SARS-CoV-2, y en estos casos específicos la recuperación completa oscila entre los 10 y 14 días posteriores, la afectación y deterioro del olfato y el sentido del gusto auto informado se ha establecido como un sello distintivo de la COVID-19 y se comporta como un predictor reproducible para inferir resultados clínicos (46).

RESULTADOS

Luego de un minucioso análisis de la literatura seleccionada para esta revisión bibliográfica, se objetiva que los mecanismos fisiopatológicos para desarrollar disfunciones olfatorias y gustativas se atribuyen a varios procesos deletéreos, siendo las más trascendentales y mejor estudiadas la inflamación in situ del epitelio olfatorio que consecuentemente se asocia a una lesión descamativa del mismo, por otro lado se documenta la afectación neural periférica debido a la disposición anatómica de las terminaciones nerviosas a nivel de la mucosa nasal, la infiltración celular inmunitaria mediada por la Interleucina 1, Interferón “Y” y Linfocitos T helper 1 a nivel de las células sustentaculares, vainas de mielina y axones neuronales es otro de los mecanismos lesivos, la afinidad del SARS-CoV-2 hacia la enzima convertidora de angiotensina 2 y hacia las proteasas transmembrana expresadas a nivel del sistema nervioso periférico ocasiona apoptosis celular acelerada a este nivel como mecanismo de defensa y protección para el sistema nervioso central, explicando así la fisiopatología del virus y sus implicaciones. Terapéuticamente se ha mencionado como manejo actual el uso de corticoides intranasales, aunque no se recomienda como manejo inicial debido a la falta de relevancia clínica en la mejoría de los síntomas ni reducción del tiempo de evolución del cuadro disfuncional. El uso de hidroxipropilmetilcelulosa en conjunto con alcohol polivinílico aplicados en películas de disolución rápida a nivel intranasal ha demostrado mejorar significativamente los síntomas agudos. De la misma manera, la irrigación local a base de solución hipertónica con sulfato de zinc y aplicación de palmitoiletanolamida más luteolina son aplicaciones que aún se encuentran en fase de estudio y necesitan mayor evidencia para ser establecidos como tratamientos de manejo inicial. El uso de fitoquímicos empleados de manera empírica desde el inicio de la pandemia en el año 2019, han demostrado científicamente mejorar las disfunciones olfatorias mediante sus terpenos y flavonoides que poseen propiedades antiinflamatorias y antivirales. Referente al pronóstico, se ha establecido que los pacientes sin patologías subyacentes logran una recuperación total en un promedio de 10 a 14 días tras la infección aguda por SARS-CoV-2, con excepciones puntuales en pacientes que presenten comorbilidades de base y casos individualizados donde

pueda presentarse una disfunción olfatoria persistente donde la recuperación pueda extenderse hasta un año posterior a la infección aguda.

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se enfatiza a la tormenta de citoquinas como uno de los principales mecanismos de lesión neural precoz inducida por el SARS-CoV-2 en concordancia con el estudio realizado por Gerkin et.al (47), quienes en su estudio analizan esta presentación clínica y la correlacionan como marcador de pronóstico. Butani et.al (48), indican en su reporte de caso que las disfunciones olfatorias y gustativas se encuentran ligadas a la lesión epitelial olfatoria y procesos inflamatorios de las hendiduras neurales, indicando además la persistencia de anosmia como indicador de pronóstico como se menciona en esta revisión bibliográfica. Durante el inicio de las investigaciones acerca del neurotropismo viral del coronavirus, se estudiaba la adherencia enzimática únicamente en correlación con la enzima convertidora de angiotensina 2, con lo que Castillo et.al (49), profundizan la investigación y reportan además la afinidad hacia proteasas transmembrana (TRMPSS) como nuevo mecanismo de adherencia enzimática. Lafreniere et.al (50), indican el uso de glucocorticoides intranasales como tratamiento coadyuvante efectivo para cuadros de disfunciones olfatorias persistentes y de la misma manera se menciona el manejo de las disgeusias persistentes con benzodiacepinas basándose en un nivel de evidencia grado 2C. Por otro lado, Gamba et.al (51) indica que la probabilidad de que la COVID-19 cause daño permanente en función olfativa y gustativa es baja debido a que la recuperación del cuadro viral agudo es relativamente rápida y se resuelve sin complicaciones, determinando así a la anosmia y disgeusias como herramientas de detección precoz de la infección. De esta manera con la información recopilada mediante la revisión de evidencia científica se propone la posibilidad de investigación a mediano y largo plazo de la instauración y recuperación de las funciones olfatorias ya sea con la aplicación de tratamiento o mediante la evolución clínica natural, ya que de esto podrían las futuras prácticas clínicas.

CONCLUSIONES

La afinidad neurotrópica del SARS-CoV-2 a nivel del sistema olfatorio y sistema gustativo, previamente habría sido estudiada de manera dispersa e hipotéticamente debido a la carencia de evidencia científica documentada, mediante esta revisión bibliográfica se ha podido elaborar un discernimiento conjunto y detallado acerca de los diferentes mecanismos fisiopatológicos responsables de trastornos olfativos y gustativos durante la infección aguda por COVID-19 siendo principalmente la inflamación local a nivel de la hendidura olfativa, lesión descamativa del epitelio olfatorio, infiltración inmunitaria del tejido sustentacular y estados pro inflamatorios mediados por citoquinas a nivel de tejido neural tanto central como periférico. Los abordajes terapéuticos actuales se basan en la corticoterapia intranasal, irrigación intranasal con solución hipertónica más sulfato de zinc, aplicación de películas de dilución rápida de insulina intranasal y administración de biológicos. Finalmente, en lo referente al pronóstico, este dependerá de las comorbilidades subyacentes de cada paciente individualizado, pero en general el pronóstico se cataloga como favorable debido a que las disfunciones olfatorias y gustativas se resuelven al cabo de 10 a 14 días, a excepción de la

disfunción olfativa persistente que se presenta por un tiempo mayor o igual a 6 meses pos infección y esta suele mejorar al cabo de 1 año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan AM, Lee J, Rammaha T, Gupta S, Smith H, Kannampallil T, et al. Natural trajectory of recovery of COVID-19 associated olfactory loss. *American Journal of Otolaryngology*. 2022;43(5):103572.
2. Mathis S, Le Masson G, Soulagés A, Duval F, Carla L, Vallat JM, et al. Olfaction and anosmia: From ancient times to COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;425:117433.
3. Costa KVT da, Carnaúba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(6):781- 92.
4. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamschiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62.
5. 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 Neurology*. 2020;77(6):683-90.
6. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., & Oreni, L. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, 2020; 71, 889-890.
7. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Ganesh S, Moustafa JSES, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *MedRxiv*; 2020; 20, 202-214.
8. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny III JC. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(1):132-4.
9. Al-Rawi NH, Sammouda AR, AlRahin EA, Ali FAA, Arayedh GSA, Daryanavard HA, et al. Prevalence of Anosmia or Ageusia in Patients With COVID-19 Among United Arab Emirates Population. *International Dental Journal*. 2022;72(2):249-56.
10. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction during COVID-19 pandemic. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155(9):403-8.
11. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol*. 2021;912:174582.
12. Medina Gamero A, Regalado Chamorro M, Guillen Rojas N. The aftermath of COVID-19: between anosmia and ageusia. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. 2022;73(3):200.
13. Sehanobish E, Barbi M, Fong V, Kravitz M, Matsumura C, Tejera D, et al. Risk

Factors Associated With COVID-19 Related Anosmia And Ageusia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147.

14. Jiménez DEB, Ramírez MRH, Celi JC, Rodríguez JV. Neuropatías y radiculopatías. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2023;13(77):4547-60.

15. Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, et al. Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. *Medicina Clínica*. 2021;156(2):61-4.

16. Letterio S, Ettore Salsano. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *Global Health. JAMA Neurology. JAMA Network*. 2020; 114:12-16.

17. X M, Y P. COVID-19 and anosmia: The story so far. *Ear, nose, & throat journal* 29. 2021.

18. Verillaud B, Le Clerc N, Guichard JP, Saint-Maurice JP, Froelich S, Kania R, et al. Cirugía del fibroma nasofaríngeo. *EMC - Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial*. 2021;22(1):1-15.

19. Escabasse V, Bartier S, Mortuaire G. Fisiología de la mucosa respiratoria rinosinusal. *EMC - Otorrinolaringología*. 2023;52(2):1-10.

20. Accini Mendoza JL, Nieto Estrada VH, Beltrán López N, Ramos Bolaños E, Molano Franco D, Dueñas Castell C, et al. Actualización de la Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2020;20:1-112.

21. Cucchiara B, Korálnik I, Nordvig A. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions – UpToDate. 2023.

22. Pachar L. JV, Rodríguez D. GD, Pachar F. MR, Saldaña LY, López-Verges S. Hallazgos pulmonares en un caso de muerte inesperada por infección de COVID-19. *Revista Española de Medicina Legal*. 2021;47(1):41-4.

23. Merdji H, Mayeur S, Schenck M, Oulehri W, Clere-Jehl R, Cunat S, et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2021;45(5):261-70.

24. Luna-Muschi A, Noguera SV, de Paula AV, Côrtes MF, Borges I, Villas-Boas L, et al. Caracterização da infectividade da variante ômicron e preditores de positividade de cultura viral em profissionais de saúde com covid-19 leve. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26:102450.

25. Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences*. 2023;46(1):75-90.

26. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. *Nefrología*. 2020;40(3):213-6.
27. Barón-Sánchez J, Santiago C, Goizueta-San Martín G, Arca R, Fernández R. Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurología*. 2020;35(9):633-8.
28. Gattani V, Dawre S. Development of favipiravir loaded PLGA nanoparticles entrapped in in-situ gel for treatment of Covid-19 via nasal route. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;79:104.
29. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2020;71(6):379-85.
30. Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, et al. Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. *Medicina Clínica*. 2021;156(2):61-4.
31. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Medicina Intensiva*. 2020;44(9):525-33.
32. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurología Argentina*. 2020;12(4):271-4.
33. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(20):3795-805.
34. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More Than Smell- COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609-22.
35. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(5):103033.
36. Mohamad SA, Badawi AM, Mansour HF. Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: Design, in- vitro characterization and clinical evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;601:120600.
37. Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022.

38. O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD013876.
39. O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022.
40. Sen A. Does serotonin deficiency lead to anosmia, ageusia, dysfunctional chemesthesis and increased severity of illness in COVID-19? *Medical Hypotheses.* 2021;153:110627.
41. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8912.
42. Lafreniere D, Deschler D, Givens J. Taste and olfactory disorders in adults: Anatomy and etiology – UpToDate. 2023.
43. Quintana-Castro P, Garcia-Melendez DD, Morales-Casado MI. Alteraciones en el olfato tras 6 meses de la infección por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica.* 2022;159(1):54-5.
44. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences.* 2020;419:117163.
45. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(4):490-6.
46. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2020;50(5):436-9.
47. 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.
48. Butani DL, Ross AG, Lehman AY, Shindler KS. Resolution of COVID-19 induced anosmia following treatment with ST266. *Otolaryngology Case Reports.* 2022; 25:100475.
49. Castillo-Álvarez F, Fernández-Infante E, Campos MS, García-Mozún B. Sintomatología neuropsiquiátrica en el síndrome post-COVID. Propuesta de manejo y derivación desde atención primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN.* 2022;48(4):263-74.
50. Lafreniere D, Deschler D, Givens J. Taste and olfactory disorders in adults: Evaluation and management – UpToDate. 2023.

51. Paolo G. Does COVID-19 cause permanent damage to olfactory and gustatory function? *Medical Hypotheses*. 2020;143:110086.

GLOSARIO

Ageusia: Ausencia o pérdida casi completa del sentido del gusto.

Anosmia: Pérdida total del sentido del olfato.

Disgeusia: Trastorno gustativo caracterizado por un mal sabor persistente en la boca, pueden manifestarse como sabores salados, metálicos o rancios.

Fitoquímicos: Compuestos químicos producto de las plantas, principalmente intervienen en procesos fisiológicos de crecimiento o como mecanismo de defensa ante depredadores.

Flavonoides: Metabolitos secundarios producto de las plantas.

Hiposmia: Reducción de la capacidad del sentido del olfato.

In situ: Expresión latina que significa “en el sitio” o “en el lugar”.

Luteolina: Pertenece a la familia de los flavonoides, utilizado sintéticamente en el humano como antioxidante.

Neurotropismo: Hace referencia a una atracción, afinidad o adherencia hacia tejidos o fragmentos nerviosos.

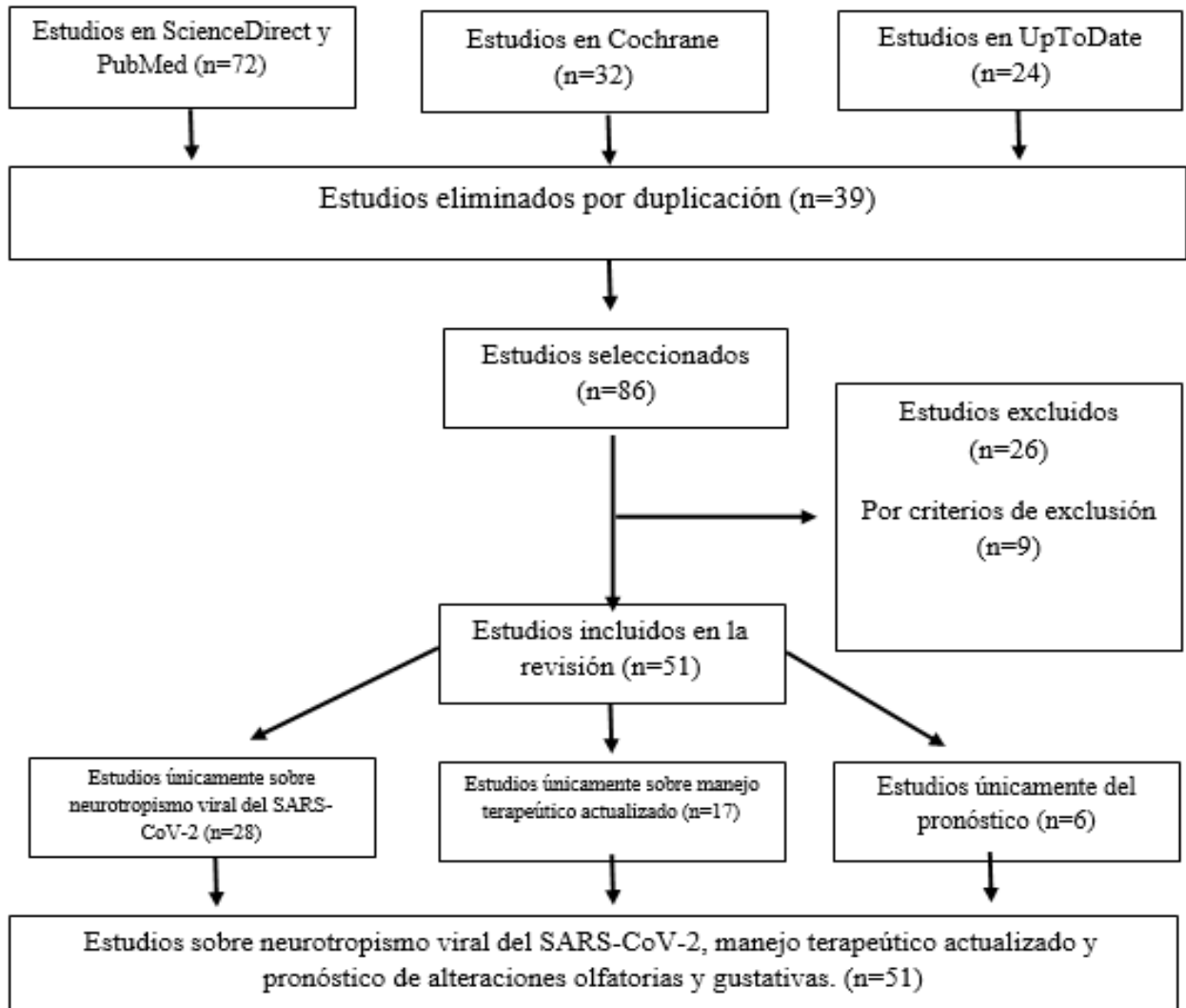
Palmitoiletanolamida: Amida de ácido graso endógena con propiedades antiinflamatorias y analgésicas extraído de origen vegetal y sintético.

Terpenos: Sustancia química de olor fuerte proveniente de algunas plantas, presentes en aceites esenciales vegetales.

Variabilidad biológica: Se refiere a los resultados que puedan ser hallados en diferentes sujetos que puedan encontrarse bajo las mismas circunstancias.

ANEXOS

Anexo 1. Diagrama de flujo Prisma de selección y exclusión de artículos. Autor: Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio. Fuente: Declaración PRISMA 2020.



Anexo 2. Tabla resumen de resultados acerca de los principales mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2. Autor: Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio. Fuente: Bibliografía revisada.

Autor	Título	Año / País	Tipo de estudio	Principales resultados
Cucchiara B. et al. (21)	COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions.	2023 Estados Unidos.	Revisión bibliográfica.	Inflamación in situ del epitelio olfatorio y lesión neural descamativa periférica por

				disposición anatómica.
Merdji H. et al. (23)	Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome.	2021 España.	Revisión bibliográfica.	Infiltración celular inmunitaria mediada por Interleucina 1, Interferón “Y” y Linfocitos T helper 1 a nivel de células sustentaculares, vainas de mielina y axones neuronales.
Barón J. et al. (27)	Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles.	2020 España.	Estudio observacional transversal.	Afinidad neurotrópica mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 y proteasas transmembrana.

Anexo 3. Tabla resumen de resultados acerca de los esquemas terapéuticos utilizados actualmente para el manejo de las disfunciones olfativas y gustativas. Autor: Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio. Fuente: Bibliografía revisada.

Autor	Título	Año / País	Tipo de estudio	Principales resultados
Rashid R. et al. (35)	Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study.	2021 Estados Unidos.	Estudio aleatorizado doble ciego.	Aplicación de corticoides intranasales.

Mohamad S. et al. (36)	Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: Design, in-vitro characterization and clinical evaluation.	2021 Egipto.	Estudio clínico.	Uso de hidroxipropilmetilcelulosa en conjunto con alcohol polivinílico aplicados en películas de disolución rápida de insulina a nivel intranasal.
Webster K. et al. (37)	Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction.	2022 Reino Unido	Revisión sistemática.	Aplicación de solución hipertónica con sulfato de zinc más palmitoiletanolamida y luteolina.
Koyama S. et al. (41)	Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia.	2021 Japón.	Revisión bibliográfica.	Uso de fitoquímicos y sus propiedades antiinflamatorias antivirales mediadas por terpenos y flavonoides.

Anexo 4. Tabla resumen de resultados acerca del pronóstico de las disfunciones olfativas y gustativas. Autor: Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio. Fuente: Bibliografía revisada.

Autor	Título	Año / País	Tipo de estudio	Principales resultados
--------------	---------------	-------------------	------------------------	-------------------------------

Klopfenstein T. et al. (46)	Features of anosmia in COVID-19.	2020 Francia.	Estudio observacional retrospectivo.	Recuperación total en un promedio de 10 a 14 días tras infección aguda por SARS-CoV-2.
Lop Gros J. et al. (29)	Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia.	2020 España	Revisión sistemática.	En la disfunción olfatoria persistente la recuperación total puede extenderse hasta un año posterior a la infección aguda.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

MAURICIO LEOPOLDO BARRIONUEVO VILLAVICENCIO portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105127344**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ALTERACIONES DE LOS SENTIDOS DEL GUSTO Y EL OLFATO TRAS INFECCIÓN POR COVID-19 EN ADULTOS”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **30 de junio de 2023**

F:

Mauricio Leopoldo Barrionuevo Villavicencio

C.I. 0105127344