

Otorrinolaringología General

Relación de la alteración de la función Olfato/Gusto y el desarrollo de complicación neurológica en COVID-19 moderado

Relationship of smell/taste function alteration and the development of neurological complication in moderate COVID-19

Relação da alteração da função do olfato/paladar e o desenvolvimento de complicação neurológica na COVID-19 moderada

Dra. Verónica Del Rosario Gatica ⁽¹⁾, Dr. Ricardo Marengo ⁽¹⁾, Dra. Mariana Juchli ⁽¹⁾, Dr. Héctor Grimoldi ⁽¹⁾

Resumen

Introducción: Es conocida la existencia de virus neurotrópicos que utilizan la vía olfatoria para acceder al sistema nervioso central. Ante los reportes de casos de cuadros neurológicos por COVID-19 en la pandemia 2020, se cuestiona si el compromiso del olfato/gusto por la infección predispondría el desarrollo de complicaciones neurológicas.

Objetivos: Identificar la prevalencia de alteración del olfato/gusto en pacientes adultos con COVID-19 moderado y el posible vínculo con el riesgo de manifestación de complicaciones neurológicas durante la hospitalización.

Material y Método: Estudio descriptivo, monocéntrico y de corte transversal, de datos recopilados de forma prospectiva. Se recabó información mediante entrevistas, revisión de historias clínicas y evaluación del olfato/gusto con pruebas cuantitativas objetivas psicofísicas.

Resultados: Se analizaron 191 pacientes con hasta 5 días de internación, obteniendo por entrevista una prevalencia del 16.1% de compromiso de la función olfato/gusto. Al valorar esta mediante pruebas, los resultados obtenidos fueron: sin disfunción olfatoria 51.6%, con disfunción olfatoria 48.4%; ningún paciente presentó compromiso del gusto. Si bien en el período agudo en los pacientes con alteración del olfato predominó la cefalea, no manifestaron complicaciones neurológicas durante la internación.

Conclusión: En el presente grupo de estudio no se ha podido establecer una relación entre el compromiso del olfato/gusto y el desarrollo de complicación neurológica durante la internación en las formas de COVID-19 moderada.

Palabras clave: neuropatología, COVID-19, SARS-CoV-2, olfato, gusto.

Abstract

Introduction: The existence of neurotropic viruses that use the olfactory pathway to access the central nervous system is well known. Due to case reports of neurological symptoms because of COVID-19 in the 2020 pandemic, it is questioned whether the compromise of smell/taste would predispose the development of neurological complications.

Objectives: Identify the prevalence of smell/taste alteration in adult patients with moderate COVID-19 and the possible link with the risk of manifestation of neurological complications during hospitalization.

Material and Method: A descriptive, monocentric and cross-sectional study of data collected prospectively is proposed. Information was collected through interviews, review of medical records, and evaluation of smell/taste with objective psychophysical quantitative tests.

Results: 191 patients with up to 5 days of hospitalization were analyzed, obtaining by interview a prevalence of 16.1% of compromise of the smell/tas-

⁽¹⁾ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

Mail de contacto: vgatica@cemic.edu.ar

Fecha de envío: 18 de Febrero de 2023- Fecha de aceptación: 21 de Septiembre de 2023.

te function. When assessing this with tests, the results obtained were: without olfactory dysfunction 51.6%, olfactory dysfunction 48.4%; no patient presented compromised taste. Although headache predominated in the acute period in patients with impaired smell, they did not manifest neurological complications during hospitalization.

Conclusion: In the actual study group it has not been possible to establish a relationship between the compromise of smell/taste and the development of neurological complications during hospitalization in moderate forms of COVID-19.

Keywords: neuropathology, COVID -19, SARS-CoV-2, smell, taste.

Resumo

Introdução: É conhecida a existência de vírus neurotrópicos que utilizam a via olfativa para acessar o sistema nervoso central. Diante dos relatos de casos de sintomas neurológicos por COVID-19 na pandemia de 2020, questiona-se se o comprometimento do olfato/paladar devido à infecção predisporia ao desenvolvimento de complicações neurológicas.

Objetivos: Identificar a prevalência de alteração do olfato/paladar em pacientes adultos com COVID-19 moderado e a possível relação com o risco de manifestação de complicações neurológicas durante a internação.

Material e Método: Propõe-se um estudo descritivo, monocêntrico e transversal de dados recolhidos prospectivamente. As informações foram coletadas por meio de entrevistas, revisão de prontuários e avaliação do olfato/paladar com testes quantitativos psicofísicos objetivos.

Resultado: Foram analisados 191 pacientes com até 5 dias de internação, obtendo-se por entrevista uma prevalência de 16,1% de comprometimento da função olfato/paladar. Ao avaliar por meio de testes, os resultados obtidos foram: sem disfunção olfativa 51,6%, disfunção olfativa 48,4%; nenhum paciente apresentou paladar comprometido. Embora a cefaleia tenha predominado no período agudo nos pacientes com olfato prejudicado, eles não manifestaram complicações neurológicas durante a internação.

Conclusão: No nosso grupo de estudo não foi possível estabelecer uma relação entre o comprometimento do olfato/paladar e o desenvolvimento de complicações neurológicas durante o internamento nas formas moderadas de COVID-19.

Palavras-chave: neuropatologia, COVID-19, SARS-CoV-2, olfato, paladar.

Introducción

El coronavirus produce mayormente infecciones leves de la vía aérea superior, algunos subtipos tienen tropismo por las vías aéreas inferiores pudiendo causar cuadros clínicos graves, como el SARS-CoV1 y MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio), los cuales se caracterizaron por generar distrés respiratorio agudo grave (SARS).⁽¹⁾ SARV-CoV2 presenta afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina2 (ECA2) 10 a 20 veces mayor que SARS-CoV1.^(1,2)

Existen evidencias de presencia de antígenos virales en muestras cerebrales de víctimas del SARS-CoV.⁽³⁾ A fin de poder estimar si la propagación se efectúa vía sistémica y/o neuronal, Netland et al. investigaron en ratones transgénicos (Tg) para la expresión de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2), la neuroinvasión inoculando en forma intranasal SARS-CoV. A las 60 - 66 horas, los autores pudieron detectar por inmunohistoquímica abundante presencia de antígenos en el bulbo olfatorio, regiones de la corteza, ganglios basales, mesencéfalo; hacia el 4to día gran parte del cerebro se encontraba afectado.⁽⁴⁾ Un grupo de ratones falleció por enfermedad pulmonar y otro, al carecer de ésta, se la consideró secundaria a diseminación cerebral.

En la pandemia 2020 por SARS-CoV2 toman relevancia estos aspectos. Así es que, tanto Giacomelli et al. como Lechien et al., detectaron la alteración del olfato/gusto en pacientes con COVID-19 como síntoma de compromiso neurológico periférico en la fase aguda.^(5,6) Posteriormente en China se identificó un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave y ausencia de imágenes patológicas pulmonares.⁽⁷⁾

Objetivos

Los objetivos del estudio son determinar la prevalencia de compromiso olfato/gusto en pacientes con COVID-19 moderado; identificar si dicho síntoma es predictor de complicación neurológica en el período de actividad de la enfermedad, como signo de neuroinvasión viral.

Material y método

Estudio descriptivo, monocéntrico y de corte transversal, de datos recopilados de forma prospectiva. Desarrollado en CEMIC (sede Saavedra) desde el 20 de septiembre 2020 hasta el 5 de agosto 2021. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional, cumpliendo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki.

Criterios de inclusión y de exclusión

De los pacientes internados en el área COVID-19 con hasta 5 días de estadía, se incluyeron los que cumplían con los siguientes criterios: a) hubieran presentado en forma súbita alteración del olfato/gusto, b) prueba de PCR+ para SARS-CoV2 con alteración del olfato/gusto, c) alteración del olfato/gusto súbito sin diagnóstico al momento de la consulta de COVID-19, pero con criterio de sospecha.

Se excluyeron: a) pacientes menores de 20 años, b) pacientes con afectación psiquiátrica o de comprensión que imposibilite realizar un interrogatorio, c) pacientes que al momento de ingresar a la institución requirieran asistencia ventilatoria mecánica.

Dado que todos los pacientes cursaban internación por neumonía no complicada, y que parte del manejo de ésta en algunos casos implicaba la utilización de corticoide intravenoso, se estableció el corte en el 5to día de internación a fin de poder objetivar las persistencias de alteraciones del olfato/gusto.

Todos los pacientes debieron firmar un consentimiento previo, aprobado por Comité de ética institucional.

Métodos

Se contactó telefónicamente a los pacientes en su habitación, invitando a participar del estudio a aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. Habiendo brindado consentimiento, se realizó un cuestionario y pruebas de valoración objetiva de olfato y gusto.

Valoración del olfato/gusto:

- a) Subjetiva: Cuestionario de Trastornos Olfatorios (versión Soc. Española de Otorrinolaringología - Cirugía de cabeza y cuello (SEORL-CCC)).
- b) Olfatometría objetiva psicofísica: Dado que el material a utilizar debía ser descartable y de sencilla utilización para limitar el tiempo de exposición del explorador ante el paciente, se optó por utilizar el sistema Olfatest desarrollado por el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) de Argentina. El mismo consta de 6 sustancias odorantes (esencia de vainilla, café quemado, chicle de frutilla, limón, jugo de manzana, banana). Se consideró ausencia de disfunción olfatoria la identificación de más de 4 aromas.

Dada las características de la enfermedad no se efectuó rinoscopia diagnóstica.

- c) Gustometría objetiva psicofísica: identificación de los principales gustos, administrando solución diluida en vasos descartables: dulce (azúcar), salado (sal), ácido (jugo de limón) y amargo (quinina).

Resultados

De los 305 pacientes que no superaban su 5to día de internación, 288 cumplieron con los criterios de inclusión; se logró contactar telefónicamente a 191, de los cuales 161 negaron presentar alteración del olfato/gusto, lo que implicó una prevalencia de la percepción de alteración de este sentido de 16.1%.

En la Tabla 1 se detallan datos demográficos y resultados de la valoración objetiva realizada en relación con el compromiso del olfato/gusto. Se identificó: sin disfunción olfatoria el 51.6%, con disfunción olfatoria 48.4%; no existió referencia a disosmia, parosmia o fantosmia al momento de la evaluación.

Del cuestionario realizado se listaron los síntomas neurológicos acompañantes de la alteración del olfato/gusto presentados al inicio de la enfermedad; se detalló también la evolución de la enfermedad alcanzada por cada paciente. (Tabla 2)

Tabla 1. Datos epidemiológicos de muestra.

VARIABLES	Resultados
Hombres, n (%)	16 (51.6%)
Edad (años)	46 [31-71]
Olfatometría	
- Sin disfunción olfatoria	16 (51.6%)
- Disfunción olfatoria	15 (48.4%)
Gustometría	
- Normal	31 (100%)
- Hipogeusia	0
- Ageusia	0

Los datos están expresados tanto como frecuencias (porcentajes) como medianas [rango intercuartil].

Tabla 2. Síntomas neurológicos al inicio de la enfermedad y evolución clínica durante la internación.

Síntomas neurológicos en fase aguda	
- Cefalea	18
- Sensación de olfato metálico	1
- Sin síntomas neurológicos	12
Evolución clínica de COVID-19	
- Enfermedad grave	0
- Enfermedad crítica	1 (tep)
- Resolución del cuadro	31
- Complicación neurológica asociada	0

tep: tromboembolismo pulmonar

Discusión

La presente serie presenta una prevalencia del compromiso del olfato/gusto del 16% en pacientes con COVID-19 moderado de hasta 5 días de internación; este dato es menor al detectado por Giacomelli et al., quienes reportan una prevalencia del 33.9% en pacientes que promediaban el 6to día de internación por COVID-19. ⁽⁵⁾ Esta diferencia podría ser atribuible al hecho de que los criterios de internación de pacientes con COVID-19 fueron modificándose en el curso de la pandemia.

En abril 2020 un estudio multicéntrico europeo determinó a través de un cuestionario una prevalencia de afectación del olfato del 85.6% y del gusto del 88% ⁽⁶⁾. Utilizando la misma metodología, un trabajo multicéntrico sobre pacientes latinoamericanos detectó que la misma era del 81.9% ⁽⁸⁾. Ambos estudios multicéntricos incluyeron pacientes con formas leves y moderadas de COVID-19; es posible que ese sea el motivo de una mayor prevalencia en sus hallazgos.

Al momento de objetivar el compromiso olfatorio, se detectó que el 51.6% no lo presentó y un 38.7% lo estaba recuperando. Dada la pronta recuperación, los autores consideran que en estos casos la afectación no podría atribuirse a un daño de la estructura en la vía neuronal. Estudios recientes pudieron identificar alta expresión de ACE2 en células sustentaculares del epitelio olfatorio, no así en el bulbo; por otro lado, en un reporte de casos se observaron manifestaciones de edema de bulbo olfatorio por RNM (resonancia magnética) con disminución del mismo en seguimiento evolutivo. Por dichas razones podría entenderse que el compromiso olfatorio estaría vinculado, en parte, a un proceso inflamatorio localizado en el estadio agudo ^(9,10).

La manifestación de síntomas neurológicos en pacientes internados con COVID-19 continuó fortaleciendo la idea de la existencia de alguna forma de neuroinvasión viral a través de la vía olfatoria. Ello fue iniciado por los hallazgos del estudio de Netland et al. tras inocular intranasalmente el virus SARS-CoV en ratones transgénicos ⁽⁴⁾. En la presente muestra, ningún paciente agregó síntomas o complicaciones neurológicas durante el período de internación. Autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 evidencian gliosis reactiva, lesiones isquémicas vinculadas a microtrombos intravasculares e infartos múltiples con relación al estado de hipercoagulabilidad en bulbo y en tronco encefálico ^(11,12). Debe aclararse que en la institución de la actual serie, acorde el grado de compromiso

pulmonar y factores de riesgo, el tratamiento del COVID-19 moderado implicó el uso de corticoides a dosis baja y antitrombóticos.

Limitantes del estudio: resulta una debilidad la no inclusión de un grupo control de pacientes que refirieran ausencia de compromiso del olfato/gusto.

Conclusión

Como conclusión, probablemente dependerá de la gravedad del compromiso del epitelio olfatorio, de la vitalidad de este previo a la enfermedad, de la plasticidad del mismo, como así también del grado y persistencia de la respuesta inflamatoria reactiva, el tiempo que pudiese requerirse para restablecer la función olfativa o conllevar a lesiones en el bulbo olfatorio (implicando un cuadro de alteración del olfato persistente).

En la actual serie, no se identificó una relación entre el compromiso de la función olfato/gusto y el desarrollo de complicaciones neurológicas en el período de enfermedad activa. El mismo, acorde a las publicaciones, estaría relacionado a inflamación persistente y estadios de hipercoagulabilidad y no tanto a daño viral directo.

Agradecimientos: Ing. Fernando Pino, jefe del Departamento de Vida Útil y Análisis Sensorial del INTI, quien facilitó el acceso al dispositivo Olfatest

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(6): 1012-1023.
2. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1): 8-10.
3. 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): 415-424.
4. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15): 7264-7275.
5. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 889-890.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter

- European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251-2261.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
 8. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Portillo-Mazal P, Martínez F, Cuauro-Sanchez J, Calvo-Henriquez C, et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19. First reports of Latin-American ethnic patients.* *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(5): 102605.
 9. Liang F, Wang Y. *COVID-19 anosmia: high prevalence, plural neuropathogenic mechanisms, and scarce neurotropism of SARS-CoV-2?.* *Viruses* 2021; 13(11): 2225.
 10. Ammar A, Distinguin L, Chetrit A, Safa D, Hans S, Carlier R, et al. *Transient modifications of the olfactory bulb on MR follow-up of COVID-19 patients with related olfactory dysfunction.* *J Neuroradiol.* 2022; 49(4): 329-332.
 11. Harapan BN, Yoo HJ. *Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19).* *J Neurol* 2021; 268(9): 3059-3071.
 12. Fabbri VP, Foschini MP, Lazzarotto T, Gabrielli L, Cenacchi G, Gallo C, et al. *Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases.* *Brain Pathol.* 2021; 31(1): 205-210.
-