Med Clin (Barc). 2021;**156(12)**:595–601

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original

Frecuencia de aparición y validez predictiva de la disfunción olfatoria y del gusto en pacientes con infección por SARS-CoV-2

Luis Ángel Pérula de Torres[a,b,c], Jesús González-Lama[a,c,d], Celia Jiménez García[a,e], Rosa Sánchez Montero[e], Faustino Rider Garrido[e], Yolanda Ortega López[f], Diego Pajares Conde[f], Miguel Ramírez Baena[f], Ignacio Párraga Martínez[g,h,i], Esperanza Romero-Rodríguez[a,c,*] y Grupo Colaborativo EPICOVID

[a] *Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba, Córdoba, España*
[b] *Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria de Córdoba, Córdoba, España*
[c] *Grupo de Evaluación y Mejora del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS-semFYC), Barcelona, España*
[d] *Centro de Salud «Matrona Antonia Mesa Fernández». UGC Cabra. AGS Sur de Córdoba, Córdoba, España*
[e] *Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir, Córdoba, España*
[f] *Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Infanta Margarita. AGS Sur de Córdoba, Córdoba, España*
[g] *Sección de Investigación de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), Madrid, España*
[h] *C.S. Zona* VIII *de Albacete. Gerencia Atención Integrada de Albacete, Albacete, España*
[i] *Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 18 de noviembre de 2020
Aceptado el 30 de diciembre de 2020
On-line el 28 de enero de 2021

Palabras clave:
COVID-19
SARS-CoV-2
Disfunción olfatoria
Disgeusia

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La disfunción olfatoria (DO) y gustativa (DG) han demostrado ser síntomas de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, su presencia en determinadas poblaciones, sobre todo en aquellas con cuadros clínicos leves, aún debe aclararse. El objetivo fue estimar la frecuencia de DO y DG, y su validez predictiva en pacientes detectados en Atención Primaria.
Pacientes y métodos: Se realizó un estudio transversal en el Sistema Nacional de Salud español. Se administró una encuesta epidemiológica dirigida a pacientes a los que se les solicitó la prueba PCR para SARS-CoV-2. Se estimaron las odds ratio (OR) para medir la magnitud de la asociación entre la DO y DG y la existencia de infección por SARS-CoV-2. Se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de estos síntomas en la infección por SARS-CoV-2.
Resultados: Se captaron 1.038 pacientes, de los cuales el 20,1% presentaban infección por SARS-CoV-2. Las DO y DG estuvieron presentes en el 64,4% (IC 95% 56,0-72,1) y el 56,2% (IC 95% 47,9-64,2) de los sujetos con infección, respectivamente. La OR para la DO fue de 12,2 (IC 95% 8,26-18,06) y para la DG de 7,95 (IC 95% 5,48-11.53). La DG presentó una sensibilidad del 41,1% (IC 95% 34,4-46,1), una especificidad del 91,9% (IC 95% 89,8-93,7), un VPP del 56,2% (IC 95% 48,0-64,2) y un VPN de 86,1% (IC 95% 83,6-88,3), mientras que la DO mostró una sensibilidad del 45,0% (IC 95% 37,6-51,5), una especificidad del 93,7% (IC 95% 91,8-95,0), un VPP del 64,4% (IC 95% 56,0-72,1) y un VPN del 87,1% (IC 95% 84,7-89,2).
Conclusiones: Más de la mitad de los sujetos con infección por SARS-CoV-2 presentan DO o DG. La presencia de DO o de DG podría ser de utilidad diagnostica por su capacidad para predecir la infección en más de la mitad de las ocasiones.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: espe_mrr@hotmail.com (E. Romero-Rodríguez).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.015
0025-7753/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection

Keywords:
COVID-19
SARS-CoV-2
Olfaction disorders
Dysgeusia

A B S T R A C T

Background and objective: Olfactory and taste dysfunction (OD, TD) have been considered symptoms of SARS-CoV-2 infection. However, its presence in certain populations, especially those with mild clinical symptoms, has not been clarified. The objective was to estimate the frequency of OD and TD, and its predictive validity in patients detected in Primary Care.

Patients and methods: A cross-sectional study was carried out in the Spanish National Health System. An epidemiological survey was administered to patients who were requested the PCR test for SARS-CoV-2. Odds ratio (OR) were estimated to measure the magnitude of the association between OD and TD and the existence of SARS-CoV-2 infection. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPV, NPV) of these symptoms in SARS-CoV-2 infection were calculated.

Results: Of 1,038 patients screened, 20.1% had SARS-CoV-2 infection. OD and DG were present in 64.4% (95% CI 56.0-72.1) and 56.2% (95% CI 47.9-64.2) of the subjects with infection, respectively. The OR for OD was 12.2 (95% CI 8.26-18.06) and for TD was 7.95 (95% CI 5.48-11.53). TD presented a sensitivity of 41.1% (95% CI 34.4-46.1), a specificity of 91.9% (95% CI 89.8-93.7), a PPV of 56.2% (95% CI48.0-64.2) and a NPV of 86.1% (95% CI 83.6-88.3), while the OD showed a sensitivity of 45.0% (95% CI 37.6-51.5), a specificity of 93.7% (95% CI 91.8-95.0), a PPV of 64.4% (95% CI 56.0-72.1) and a NPV of 87.1% (95% CI 84.7-89.2).

Conclusions: More than half of the subjects with SARS-CoV-2 infection have OD or TD. The presence of OD or TD could be of diagnostic utility due to its ability to predict infection in more than half of the cases.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la aparición de los primeros casos en la ciudad de Wuhan (China), la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se ha propagado rápidamente[1], generando hasta la fecha de octubre de 2020 un total de 38.620.496 de casos y 1.093.921 de fallecimientos en todo el mundo[2]. Declarada la situación de urgencia sanitaria internacional el 30 de enero y la notificación de pandemia el 11 de marzo, la enfermedad por COVID-19 continúa siendo un reto sanitario mundial[3].

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse de forma asintomática (sobre todo en los pacientes más jóvenes) o producir cuadros clínicos leves, moderados o severos, con un cortejo sintomático muy amplio y diverso[4]. En España, los síntomas descritos más frecuentes son fiebre (69%), tos (68%), dolor de garganta (24%), disnea (31%), y escalofríos (27%)[5]. Además, se han ido identificando otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas, entre los cuales destacan la disfunción olfatoria (DO) y del gusto (DG)[6]. La frecuencia con la que se presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 88% de los pacientes según las series internacionales[7-9]. Por su parte, los resultados preliminares del primer estudio de seroprevalencia desarrollado en España indican que la prevalencia de anosmia en los pacientes diagnosticados por COVID-19 fue del 43,3% (IC 95% 39,9-46,8)[10].

Estudios recientes revelan que la variación de la DO en la población se debe a la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) en la mucosa nasal[11], la cual puede variar sustancialmente entre las poblaciones[12], lo que podría explicar la posible mayor prevalencia de DO en la población europea afectada por la COVID-19 en comparación con la población asiática[13], dada la mayor expresión de esta enzima en la mucosa nasal de la población europea[14]. Con respecto a la AG, recientemente Xu et al.[15] describieron la alta expresión de ECA-2 en las células epiteliales de la cavidad oral, lo cual podría justificar la entrada del virus a las terminaciones nerviosas gustativas.

Diversas investigaciones han indicado que la DO o la DG pueden ser uno de los síntomas iniciales de la enfermedad[16-18]. Un estudio realizado en 180 pacientes COVID positivo en Italia reveló que el 46,7% de los pacientes presentaron DO como síntoma inicial de la enfermedad, sugiriendo, por tanto, que la DO puede ser la manifestación inicial de la enfermedad[16]. De forma similar, un estudio piloto multicéntrico realizado en España indicó que la DO o DG se presentó en el 35,5% de los casos como síntoma inicial[18].

Investigaciones desarrolladas en pacientes con sospecha de COVID-19, registrados mediante una aplicación móvil en Reino Unido y EE. UU., revelaron que la pérdida de gusto y olfato es un predictor potencial de la enfermedad por COVID-19[8]. Un estudio posterior realizado por el mismo grupo de investigación reveló que la capacidad predictiva que presenta la pérdida del olfato y del gusto fue superior a la identificada en otros síntomas como la fiebre o la tos persistente[19]. En la misma línea, una investigación europea desarrollada en pacientes con enfermedad por COVID-19 leve-moderada indicó que la DO es un «síntoma clave» en la infección por COVID-19 y está influenciada por la edad y el sexo, siendo su manifestación mayor en mujeres y en jóvenes[20].

A pesar del impacto que la enfermedad por COVID-19 ha tenido en España, existe aún un elevado desconocimiento sobre la prevalencia y relevancia clínica de estos síntomas en relación con esta enfermedad, sobre todo entre los pacientes que presentan cuadros leves y que son detectados en el ámbito de la Atención Primaria (AP), a pesar de que representan más del 80% de los casos reportados[21].

El objetivo principal del estudio fue la estimación de la frecuencia de DO y DG en pacientes con infección por SARS-CoV-2, detectados en el ámbito de AP. Como objetivos secundarios nos propusimos conocer las características sociodemográficas y clínicas de dichos pacientes y el grado de asociación entre la DO y DG y la infección por el SARS-CoV-2, y evaluar la validez criterial de estos síntomas en la predicción de la COVID-19.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional transversal, con uso de grupo control de comparación. El estudio se efectuó siguiendo las recomendaciones de la guía STROBE[22].

El ámbito del estudio fue, por un lado, el Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba y el Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir (ambas instituciones pertenecientes al Servicio Andaluz de Salud

[SAS]), y por otro, el conjunto del territorio español, a través de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Se reclutaron a sujetos a los que se les realizó la prueba PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real [RT-PCR] en un hisopo nasal/faríngeo), para la detección del SARS-CoV-2 durante el periodo comprendido entre el 28 de marzo y el 31 de mayo de 2020.

El tamaño muestral fue calculado aceptando un riesgo alfa del 0,05 y un riesgo beta del 0,2, en un contraste bilateral, para detectar una odds ratio (OR) mínima de dos, asumiendo que la tasa de pacientes con DO o DG en el grupo control (pacientes sin infección por SARS-CoV-2) sería del 14%, y una relación entre el grupo de casos (pacientes con infección por SARS-CoV-2) y el de controles de 1:4. Con estas premisas se estimó que se precisarían 163 casos con COVID-19 y 652 en grupo control (cálculos realizados con el programa Granmo v.7.12® (https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/).

Se emplearon dos procedimientos de obtención de la información. En la primera fase, a pacientes captados en las áreas de salud mencionadas, a los que se les extrajo una muestra nasofaríngea para el diagnóstico de COVID-19, se les realizó una entrevista personal telefónica para comunicarles el resultado y pasarles una encuesta epidemiológica. En la segunda fase, los datos se obtuvieron mediante encuesta autocumplimentada rellenada por el propio sujeto vía *online*. Se contactó para ello con los responsables de investigación de las sociedades federadas de la semFYC, invitándoles a participar en la difusión del estudio y la captación de profesionales que reuniesen los criterios de inclusión (haberse hecho la prueba de la PCR para el SARS-CoV-2). Participaron finalmente 12 de las 17 Comunidades Autónomas del estado español (Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Euskadi, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra y la Rioja). El cuestionario fue creado mediante la herramienta Google Forms de Drive® (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeYTw5lmJnQKNN6SDp73KN5M0e7kFIFTZkOSOdDuEpKcZkUuA/viewform), y en él se recabaron los datos de las siguientes variables: sociodemográficas (edad, sexo, ámbito de residencia [urbano: núcleo $\geq$ 20.000 habitantes vs. rural], institucionalizado vs. no institucionalizado), laborales (personal del sistema sanitario vs. no sanitario), tipo de cobertura sanitaria (seguro médico público, privado o ambos), síntomas presentes en las últimas semanas (entre ellos, DO o DG), y resultado de la prueba PCR para el coronavirus SARS-CoV-2 (positivo, negativo o inconcluyente).

Se realizó un análisis estadístico univariado y bivariado, comparando las características de ambos grupos (casos positivos de SARS-CoV-2 frente a los negativos), mediante test de contraste de hipótesis, como la prueba de la χ^2 o test exacto de Fisher, y la *t* de Student (previa comprobación de ajuste a una distribución normal, aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov). Para estimar la magnitud o fuerza de asociación entre la presencia de DO y/o DG y la infección por SARS-CoV-2, se calcularon las OR. Para analizar la validez predictiva de la DO y la DG para detectar la infección por la COVID-19 fueron calculados los parámetros de sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de estos síntomas, con sus intervalos de confianza para el 95% de seguridad (IC 95%). Finalmente se realizó un análisis de regresión logística binario, tomando en consideración como variable dependiente la presencia de infección por SARS-CoV-2 (Sí/No), y como variables independientes el sexo, la edad y la profesión. La bondad de ajuste del modelo se comprobó con el test de Hosmer-Lemeshow. El análisis estadístico se hizo con los programas SPSS v.17.0® y EPIDAT 4.2®.

El proyecto se ajustó a las normas de buena práctica clínica (art.34 RD 223/2004; directiva comunitaria 2001/20/CE), y a la protección de datos personales y confidencialidad (Reglamento Europeo de Protección de Datos, y de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales).

El estudio fue autorizado por la Dirección-Gerencia del Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir y por la Gerencia del Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba, y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Reina Sofía de Córdoba. A todos los pacientes se les pidió el consentimiento informado antes de proceder a rellenar la encuesta epidemiológica.

Resultados

Se evaluaron un total de 1.038 sujetos, de los cuales 624 fueron entrevistados a través del Servicio de Epidemiología del SAS, y 414 mediante correo enviado a los socios de las sociedades federadas de la semFYC que participaron. En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas y laborales de los sujetos estudiados, según el procedimiento de captación y de obtención de la información. La edad media global ($\pm$ desviación estándar) fue de 45,6 $\pm$ 11,7 años (límites 12-94); el 69,2% eran mujeres. El 79,8% eran profesionales que trabajaban en el sistema sanitario en el ámbito de la AP, y de éstos, el 51,7% eran médicos de familia.

Se reclutaron un total de 209 casos positivos (20,1%) y 829 negativos (79,9%). El grupo de sujetos encuestados del SAS presentó una prevalencia significativamente mayor de infección por SARS-CoV-2 (26,0%) que los que respondieron a través de la semFYC (11,4%; p < 0,001).

Como se puede apreciar en la tabla 2, la DO y la DG estaban presentes en el 14,1% (IC 95% 11,9-16,2%) y el 14,7% (IC 95% 12,0-16,3%) de todos los sujetos de estudio, respectivamente. Un 12,0% de los pacientes (IC 95% 10,1-14,2) expresaron tener DO y DG simultáneamente. La DO y la DG fueron los primeros síntomas de inicio del cuadro clínico en el 2,1% y el 1,1% de los casos, respectivamente. Tanto la frecuencia de DO como de DG fue mayor en el grupo con COVID-19 que en el de controles, con una OR cruda de 12,2 (IC 95% 8,2-18,6) en el caso de la DO, y una OR cruda de 7,9 (IC 95% 5,5-11,5) en la DG, así como con la presencia de ambas alteraciones conjuntas (OR 9,90; IC 95% 6,6-14,9).

La tabla 3 muestra las frecuencias de DO y DG, según la edad, el sexo y la profesión en cada uno de los grupos comparados. Se observan diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de DO y DG respecto a la edad (p = 0,001; mayor frecuencia en pacientes con edad menor o igual a 40), el sexo (p = 0,001; mayor frecuencia en mujeres) y la profesión (p = 0,001; mayor frecuencia en profesionales sanitarios).

En la tabla 4 se presentan los resultados del modelo de regresión logística binaria. Si bien no se observa significación estadística con relación a la edad, sexo y profesión, sí se aprecian diferencias significativas respecto a la presencia de DO (OR 23,52; IC 95% 8,38-65,98; p = < 0,001), DG (OR 2,91; IC 95% 23-6,88; p = 0,015) y ambas (OR 5,66; IC 95% 1,43-22,44; p = 0,014).

En la tabla 5 se muestran los resultados de la validez criterial de la DG y la DO, usando como *gold standard* el resultado de la PCR. La sensibilidad para la DG fue del 41,1% y la especificidad del 96,1%, mientras que para DO la sensibilidad fue del 45,0% y la especificidad del 93,7%.

Discusión

El presente estudio muestra la frecuencia de la DO y la DG en pacientes con infección por SARS-CoV-2, así como la validez criterial y predictiva que poseen la DO y la DG en una muestra de pacientes españoles reclutados a través del SAS y de la sociedad científica semFYC, presente en todo el estado. Nuestros resultados revelan que más de la mitad de los sujetos con infección por

Tabla 1
Características sociodemográficas y laborales de los sujetos estudiados, según el procedimiento de captación y de obtención de la información

Variables	Muestra total	Muestra según método de recogida de datos (n = 1.038)		p
		SAS (n = 624)	semFYC (n = 414)	
Edad (media ± DE)	45,6 ± 11,7	46,5 ± 11,5	44,3 ± 11,8	0,003*
Sexo (%)				
Hombre	30,8	33,0	27,5	0,061**
Mujer	69,2	67,0	72,5	
Ámbito de residencia (%)				
Urbano	90,7	85,4	80,0	< 0,001**
Rural	9,3	14,6	20,0	
Personal (%)				
Sanitario	79,8	67,0	100,0	< 0,001**
No sanitario	20,2	33,0	0,0	
Profesión en el sistema de salud (%)				
Médico de familia	51,7	28,2	97,8	< 0,001**
Enfermera	13,4	27,3	1,7	
Auxiliar de enfermería	9,6	20,7	0,0	
Celador	1,7	3,7	0,0	
Administrativo	2,4	5,2	0,0	
Otros	7,1	14,9	0,5	
Tipo de seguro médico (%)				
Público	83,1	75,3	94,9	< 0,001**
Privado	4,2	6,9	0,2	
Ambos	12,6	17,8	4,8	

DE: desviación estándar; SAS: Servicio Andaluz de Salud; semFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
* Valor de p obtenido mediante la prueba t-Student.
** Valores de p obtenidos mediante la prueba χ^2.

Tabla 2
Frecuencia de alteraciones olfatorias y gustativas de los sujetos según el grupo de estudio y del tipo de muestra

Síntomas	Total(n = 1.038)%	Grupo		p*	Muestra		p*
		Con SARS-CoV-2 (n = 209) %	Sin SARS-CoV-2 (n = 829) %		SAS (n = 624) %	semFYC (n = 414) %	
Disfunción olfatoria	14,1	64,4	12,9	< 0,001	18,9	6,8	< 0,001
Disfunción gustativa	14,7	56,2	13,9	< 0,001	20,7	5,8	< 0,001
Disfunción olfatoria y gustativa	12,0	37,3	5,7	< 0,001	16,8	4,8	< 0,001

SAS: Servicio Andaluz de Salud; semFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
* Valores de p obtenidos mediante la prueba de χ^2.

SARS-CoV-2 muestran DO o DG. Además, la DO o DG constituyen síntomas predictores de enfermedad en la mitad de las ocasiones, en consonancia con los resultados obtenidos en otros países, como Italia o EE. UU.

Los primeros registros clínicos provenientes del continente asiático indicaron que los síntomas más frecuentes de la enfermedad por COVID-19 eran la fiebre, la tos seca, la disnea, las mialgias, las artralgias, la cefalea, la diarrea, la rinorrea y el dolor de garganta[23]. Investigaciones posteriores han identificado una forma de presentación atípica de la enfermedad que incluye la DO y la DG[6,24,25], las cuales parecen estar presentes en pacientes con síntomas leves o moderados de la enfermedad.

La frecuencia de DO y DG varía de forma sustancial en las series internacionales. La prevalencia europea de DO oscila entre el 31,6-85,6%, dependiendo del país: el 47% de 114 pacientes con COVID-19 en Francia[26], el 31,6% de 79 pacientes con COVID-19 en España[18], y el 64,4% de 202 pacientes con COVID-19 en Italia. Sin embargo, la investigación a mayor escala de Europa (realizada en Bélgica, Francia, España, e Italia) revela que el 85,6% de los 417 pacientes con COVID-19 leve a moderado tenían DO[6]. En EE.UU. dicha prevalencia fue del 68% en 59 pacientes[27]. Contrariamente a los artículos anteriores, solo el 5,1% de 214 pacientes presentaron DO en China[9]. Respecto a la prevalencia de la DG, también se han identificado diferencias en las series, variando esta entre el 35,4% de España[18], el 71% de EE. UU.[27] y el 88,8% del estudio europeo[6]. Por otro lado, el metaanálisis realizado por Ibekwe et al. revela que la frecuencia de DO fue del 48.5% y la de DG 41.5%, y la proporción de ambos síntomas fue del 35%[28]. Si bien es complicado establecer conclusiones con los resultados publicados a nivel internacional, nuestros hallazgos parecen seguir la línea de los estudios realizados en Italia o EE. UU.

Entre los síntomas descritos como posibles manifestaciones iniciales de la enfermedad por COVID-19, se encuentran la DO y la DG[16-18]. Un estudio realizado en pacientes con SARS-CoV-2 en Alemania reveló que la pérdida de olfato presentó una sensibilidad del 65%, una especificidad del 90%, un VPP del 32% y un VPN del 97%, utilizando como *gold standard* la prueba de RT-PCR[7]. Por su parte, otro estudio desarrollado en Reino Unido reveló que los mayores predictores de enfermedad fueron la DO y DG, con una sensibilidad del 65%, una especificidad del 85%, un VPP del 47% y un VPN del 90% aproximadamente, utilizando como *gold standard* «*SARS-CoV-2 swab test*»[19]. Los resultados de nuestro estudio, en comparación con los artículos anteriores, muestran una sensibilidad, especificidad y VPN similar (con la salvedad de que el VPP es inferior en el estudio de Alemania[7] y Reino Unido[19]). Estos hallazgos indican que los síntomas DO y DG pueden considerarse bastante específicos y predictores de enfermedad por COVID-19.

Si bien los factores asociados a la presencia de DO y DG aún no están totalmente claros, diversas investigaciones apuntan que la edad y el sexo pueden influir en la aparición de dichos síntomas[11,17]. Varios estudios han revelado que las mujeres presentan con mayor frecuencia la DO, en comparación a los hombres[6,17,26]. Aunque

Tabla 3
Frecuencia de alteraciones olfatorias y gustativas de los sujetos según la edad, el sexo y la profesión en cada uno de los grupos

Síntomas	Edad (años)				p*	Sexo				p*	Profesión				p*
	≤ de 40 (%)		Mayor de 40 (%)			Hombre (%)		Mujer (%)			Sanitaria (%)		No sanitaria (%)		
	Con SARS-CoV-2 (n = 67)	Sin SARS-CoV-2 (n = 302)	Con SARS-CoV-2 (n = 142)	Sin SARS-CoV-2 (n = 527)		Con SARS-CoV-2 (n = 71)	Sin SARS-CoV-2 (n = 249)	Con SARS-CoV-2 (n = 138)	Sin SARS-CoV-2 (n = 580)		Con SARS-CoV-2 (n = 164)	Sin SARS-CoV-2 (n = 664)	Con SARS-CoV-2 (n = 45)	Sin SARS-CoV-2 (n = 165)	
Disfunción olfatoria	46,3	3,6	44,4	7,8	< 0,001	40,8	6,8	47,1	6,0	< 0,001	53,3	10,9	42,7	5,1	< 0,001
Disfunción gustativa	43,3	4,0	40,1	10,4	< 0,001	39,4	9,2	42,0	7,6	< 0,001	48,9	15,2	39,0	6,3	< 0,001
Disfunción olfatoria y gustativa	41,8	3,3	35,2	7,0	< 0,001	33,8	6,0	39,1	5,5	< 0,001	44,4	9,1	35,4	4,8	< 0,001

* Los valores de p fueron obtenidos mediante la prueba de χ^2.

Tabla 4
Variables relacionadas con la presencia de infección por SARS-CoV-2. Modelo de regresión logística binaria

Variables	β	OR	IC 95%	p	
Edad (años)	Menor o igual de 40	-0,034	0,97	0,67-1,39	0,855
	Mayor de 40		1		
Sexo	Mujer	0,220	1,25	0,86-1,80	0,240
	Hombre		1		
Profesión	Sanitaria	0,262	1,30	0,84-2,00	0,237
	No sanitaria		1		
Disfunción olfatoria	Sí	3,158	23,52	8,38-65,98	< 0,001
	No		1		
Disfunción gustativa	Sí	1,070	2,91	1,23-6,88	0,015
	No		1		
Disfunción olfatoria y gustativa	Sí	-1,733	5,66	1,43-22,44	0,014
	No		1		

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; test de Hosmer y Lemeshow 8.770; p = 0,119.
Variable dependiente: infección por SARS-CoV-2 (Sí/No)

Tabla 5
Validez diagnóstica de la disfunción olfatoria y gustativa para predecir una infección por SARS-CoV-2

Síntoma	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Disfunción olfatoria	45,0 (37,6-51,5)	93,7 (91,8-95,0)	64,4 (56,0-72,1)	87,1 (84,7-89,2)
Disfunción gustativa	41,1 (34,4-46,1)	91,9 (89,8-93,7)	56,2 (48,0-64,2)	86,1 (83,6-88,3)
Disfunción olfatoria y gustativa concomitante	37,3 (30,7-44,3)	94,3 (92,5-95,9)	62,4 (53,3-70,9)	85,7 (83,2-87,8)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

se han apuntado diversas teorías para tratar de explicar este fenómeno[29], aún no se conoce con exactitud el motivo de dichos hallazgos. Respecto a la edad, varios estudios describen la presencia de DO y DG en pacientes más jóvenes[11]. Los hallazgos obtenidos en este estudio respecto a la edad y el sexo de los pacientes con infección por SARS-Cov-2 siguen la misma dirección que los artículos publicados hasta la fecha.

Entre las limitaciones del estudio cabe señalar un posible sesgo de selección, debido a que el 79% de la muestra eran profesionales sanitarios. Aunque se tratase de un colectivo altamente motivado, es de esperararse que los profesionales sanitarios más interesados y concienciados con la enfermedad por COVID-19 fuesen los más proclives a participar en el estudio. A su vez, la población sanitaria constituye un grupo de población más expuesta al virus[30], en comparación a la población general, lo cual podría sobreestimar la verdadera prevalencia de infección por SARS-CoV-2. Por otra parte, es necesario indicar que un número importante de estudios observacionales revisados poseían un tamaño muestral reducido, lo que limita su capacidad de generalización; por tal razón, hay que ser cautos a la hora de comparar los resultados de nuestro estudio con los hallazgos identificados en las series internacionales. Otra limitación, común a la casi totalidad de estudios observacionales, es que se realizan cálculos estadísticos (como los IC 95%) que descansan en la premisa de muestreo aleatorizado, lo cual no es cierto, por lo que la incertidumbre de los resultados podría ser mayor que la que reflejan estos intervalos.

Sería importante realizar un estudio comparativo de frecuencia estimada de DO y DG en pacientes que han presentado clínica leve-moderada y los que han presentado cuadros sintomáticos severos, ya que, si bien existe literatura que apunta a que la frecuencia de afectados de DO y DG es superior en los sujetos con clínica leve[31], dicho análisis no ha sido realizado en España hasta la fecha. Otra posible limitación del estudio radica en el método de declaración de los síntomas de infección por SARS-CoV-2. El registro clínico-epidemiológico se realizó mediante la autodeclaración de síntomas sensoriales por los propios sujetos, sin usar, por tanto, test olfatorios o gustativos.

Teniendo presente los resultados obtenidos en nuestro estudio, existe la necesidad de indagar en futuras investigaciones cuáles son los factores asociados a la DO y la DG, lo que proporcionaría mayor información sobre la identificación precoz de la enfermedad por COVID-19. Asimismo, serían pertinentes estudios longitudinales que evalúen la presencia y la duración temporal de dichos síntomas, tanto en pacientes con cuadros clínicos leves o moderados, como en aquellos con procesos graves[32].

En conclusión, el estudio muestra la elevada frecuencia de afectados por disfunción olfatoria y gustativa en pacientes detectados en AP, con infección por SARS-CoV-2, demostrando que más de la mitad de los sujetos presentan estos trastornos sensoriales, en consonancia con los hallazgos publicados hasta la fecha. Además, dichos síntomas parecen resultar importantes predictores específicos de enfermedad en la población española seleccionada. Por tal razón, dadas las limitaciones actuales del cribado poblacional de la infección por SARS-CoV-2, y a la probable recirculación del virus hasta conseguir una vacuna eficaz, la DO y la DG son síntomas que deberían tenerse en cuenta ante la sospecha de COVID-19, ya que su detección temprana puede ayudar a orientarnos mejor en el diagnóstico y a actuar adoptando medidas de prevención rápidas para tratar de reducir la progresión de la transmisión de la enfermedad y contribuir a la contención de la pandemia.

Financiación

El trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Junta Directiva de la semFYC, por avalar este proyecto y colaborar en la captación de sujetos participantes. Al equipo directivo del Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir, por apoyar la realización de este estudio.

Appendix A. Grupo Colaborativo EPICOVID

Inmaculada Olaya Caro, Sara Ares Blanco, Jaime Barrio Cortes, Francisco Javier Bartolomé Resano, Ana Clavería Fontá, Ana Dosio Revenga, Yolanda González Silva, Jorge Lema Bartolomé, Carmen Martínez Cervell, Bernardino Oliva Fanlo, Santiago Poveda Siles, Raquel Regla Marín, Rubén Villa Estébanez.

Bibliografía

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
2. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center: Johns Hopkins University of Medicine. 2020. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Weekly epidemiological update and weekly operational update. 2020. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
4. WHO, Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020;20:e192–7, http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
5. Ministerio de Sanidad de España. Información científica-técnica. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. 2020. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf.
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;277:2251–61, http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1.
7. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2020;82:175–80, http://dx.doi.org/10.1159/000509143.
8. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med. 2020;26:1037–40, http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683–90, http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127.
10. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020;396(10250):535–44, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
11. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Coronavirus humanos y otros virus respiratorios: ¿patógenos oportunistas subestimados del sistema nervioso central? Virus. 2019;12:14, http://dx.doi.org/10.3390/v12010014.
12. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. Cell Discov. 2020;6:11, http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1.
13. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Saussez S. The alteration of smell and taste in COVID-19 patients. A diagnostic resource in primary care. Aten Primaria. 2020;52:592–3, http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.005.
14. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol. 2020;126:108961, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961.
15. 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;12:8, http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
16. Spadera L, Viola P, Pisani D, Scarpa A, Malanga D, Sorrentino G, et al. Sudden olfactory loss as an early marker of COVID-19: a nationwide Italian survey. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278:247–55, http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-06252-9.
17. 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;71:889–90, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa330.
18. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez J, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. Eur J Neurol. 2020:1738–41, http://dx.doi.org/10.1111/ene.14273.
19. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. Lancet. 2020;395(10241):e107–8, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31281-2.
20. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. J Intern Med. 2020;288:335–44, http://dx.doi.org/10.1111/joim.13089.
21. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61:344–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
23. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020;323:1488–94, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3204.
24. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. Rhinology. 2020;58:295–8, http://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.116.
25. Iravani B, Arshamian A, Ravia A, Mishor E, Snitz K, Shushan S, et al. Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population [published online ahead of print, 2020 May 22]. Chem Senses. 2020;bjaa034, http://dx.doi.org/10.1093/chemse/bjaa034.
26. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. Med Mal Infect. 2020;50:436–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006.
27. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10:806–13, http://dx.doi.org/10.1002/alr.22579.
28. Ibekwe TS, Fasunla AJ, Orimadegun AE. Systematic review and meta-analysis of smell and taste disorders in COVID-19. OTO Open. 2020;4, http://dx.doi.org/10.1177/2473974X20957975, 2473974X20957975.
29. Lefèvre N, Corazza F, Valsamis J, Delbaere A, De Maertelaer V, Duchateau J, et al. The number of X chromosomes influences inflammatory cytokine production following toll-like receptor stimulation. Front Immunol. 2019;10:1052, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01052.
30. Xiong Y, Peng L. Focusing on health-care providers' experiences in the COVID-19 crisis. Lancet Glob Health. 2020;8:e740–1, http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30214-X.
31. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. JAMA. 2020;323:2089–90, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6771.
32. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory dysfunction: a highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163:12–5, http://dx.doi.org/10.1177/0194599820926464.