

Anosmia en pacientes jóvenes con COVID-19: Revisión Narrativa.

Anosmia in young patients with COVID-19: Narrative Review.

Edson Benites^{1,2,a}, Diana Vásquez^{1,b}, Olenka Salinas^{1,b}, Danna Abanto^{1,b}

¹ Hospital de Especialidades Básicas La Noria.

² Universidad Privada Antenor Orrego.

^a Médico Otorrinolaringólogo.

^b Estudiante de Medicina Humana.

Correspondencia: Diana Lucia Vásquez Julca. ✉ dvasquezj1@upao.edu.pe

Recibido: 21/07/2021

Aceptado: 25/01/2022

Citar como: Benites E, Vásquez D, Salinas O, Abanto D. Anosmia en pacientes jóvenes con COVID-19: Revisión Narrativa. *Rev méd Trujillo*.2022;17(1):033-037. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i1.4265>

RESUMEN

El COVID-19 es la enfermedad catalogada como pandemia y que actualmente afecta nuestra realidad. Sus manifestaciones clínicas son variadas y su expresión más grave puede llegar a ser mortal.

La anosmia en cambio es uno de los síntomas de COVID-19 de menor gravedad en la salud del paciente, pero que sin embargo puede afectar directamente en su calidad de vida. Este síntoma en general aparece en los casos de leve intensidad, asociado a las manifestaciones más típicas como son la cefalea, fiebre, malestar general y manifestaciones respiratorias superiores.

Los pacientes adultos jóvenes han tenido en mayor proporción casos de COVID-19 leve, y así también se ha reportado la anosmia como una manifestación clínica. A pesar de lo anteriormente dicho, y que esta manifestación en particular se está haciendo más frecuente entre los afectados (por COVID-19), aún no se tiene en claro el mecanismo, el abordaje y finalmente el pronóstico que se le puede ofrecer al paciente.

Por lo antes mencionado, el equipo investigador se propuso hacer una revisión narrativa con el fin de recolectar los datos de mayor relevancia o las teorías más prometedoras con respecto a la anosmia en pacientes jóvenes afectados por COVID-19.

Palabras Clave: COVID-19, Trastornos del Olfato, Joven Adulto (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

COVID-19 is the disease classified as a pandemic and that currently affects our reality. Its clinical manifestations are varied among themselves and its most serious expression can be fatal.

Anosmia, on the other hand, is one of the less serious symptoms in the patient's health, but one that can nevertheless directly affect their quality of life. This symptom generally appears in cases of mild intensity, associated with the most typical manifestations such as headache, fever, general malaise and upper respiratory manifestations.

Young adult patients have had a higher proportion of mild COVID-19 cases, and thus the clinical manifestation of anosmia has also been reported. Despite the aforementioned, and that this particular manifestation becomes more frequent among those affected, the mechanism, the approach and finally the prognosis that can be offered to the patient are still not clear.

Due to the aforementioned, the research team set out to carry out a narrative review in order to collect the most relevant data or the most promising theories regarding anosmia in young patients affected by COVID-19.

Key words: COVID-19, Olfaction Disorders, Young Adult (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

En Wuhan, capital de la provincia de Hubei-China, durante el último trimestre del año 2019 se identificó un nuevo coronavirus que finalmente fue denominado como coronavirus del síndrome respiratorio agudo sistémico [1,2] (SARS-CoV-2). En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designa a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una emergencia en el sistema de salud de categoría mundial [1]. En marzo de ese mismo año, el Perú anuncia oficialmente su primer caso; dictándose medidas de aislamiento social obligatorio [3,4].

Contrariamente a la narrativa actual, los riesgos de COVID-19 en niños y jóvenes dependen en gran medida del lugar

donde viven, las personas y de su vulnerabilidad [5]. Sin embargo, son estos pacientes los que en su mayoría presentan síntomas de leve intensidad, en comparación con la población adulta cuya incidencia de morbilidad es más alta e igualmente la severidad de los casos [6].

En realidad, la enfermedad por SARS-CoV-2 es el mayor problema de salud mundial hoy y en el futuro previsible. Los médicos y científicos de todo el mundo han estado produciendo evidencia para comprender la epidemiología, el perfil clínico y los factores pronósticos del COVID-19. Desde que se publicó el primer informe, el mundo ha pasado de conocer algunos síntomas y factores de riesgo a una gran lista de síntomas producidos por el SARS-CoV-2 que también se

pueden utilizar con fines de cribado y estratificación del riesgo [1,3].

El COVID-19 está caracterizado por la aparición de distintos síntomas respiratorios. Inicialmente, la pérdida completa del olfato (anosmia) no se consideraba un síntoma importante de la enfermedad [3], sin embargo, con la aparición de las nuevas cepas aparecen nuevos síntomas, y este se está considerando como parte de la presentación clínica clásica [4].

Se ha observado que, la pérdida del olfato y el gusto son síntomas comunes en los pacientes con COVID-19 y pueden ser los únicos síntomas en algunos pacientes, específicamente en aquellos con presentación leve de la enfermedad, y si bien no se pueden considerar síntomas incapacitantes, pueden representar una verdadera molestia en cuanto a la calidad de vida del paciente [7]. Por otro lado, la anosmia también es síntoma de otras afecciones respiratorias víricas comunes, en especial la influenza, implicada en el 14 al 26% de todos los casos que presentan hiposmia o anosmia [41].

Siendo la anosmia un síntoma importante del COVID-19 y que actualmente se relaciona con la aparición en pacientes jóvenes, resulta de importancia identificar el impacto que tiene en la población. Por ello, el principal objetivo del presente estudio es sintetizar la información científica actual disponible sobre la pérdida del olfato en pacientes jóvenes con COVID-19, a fin de dar aportes con relevancia médico-científica y determinar algunos direccionamientos para futuras investigaciones.

METODOLOGÍA

Se buscaron distintos estudios primarios con el fin de cumplir con el objetivo establecido. Se hizo una búsqueda exhaustiva de la información en las bases de datos: Pubmed, Central de Cochrane, Scholar Google, Ebsco, ClinicalKey. Se usaron las palabras clave: "Anosmia", "COVID-19", "Young Adult".

La búsqueda preliminar se realizó el 10 de mayo 2021 usando el buscador Pubmed con las palabras clave mencionadas y los filtros: in the last 2 years, English, Spanish. Encontrando 23 artículos relacionados de los cuales se sintetizó la información relevante que cumplía las expectativas para la presente revisión narrativa.

Conceptos Iniciales.

Cuando se refiere al coronavirus se describe a un grupo de virus que comparten la familia coronaviridae, que característicamente son pleomórficos de ARN monocatenario con proyecciones formadas por proteínas S. Dentro de sus géneros tenemos a los alfa, beta, delta y gamma coronavirus cada cual con características específicas. El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de linaje B de relativamente reciente descubrimiento que es, englobando todas sus variantes, el agente principal de la actual pandemia [8].

El COVID-19 es la enfermedad infectocontagiosa producida por el SARS-CoV-2 cuyas principales manifestaciones pertenecen al sistema respiratorio por afección directa de este y de diferente gravedad que en su máxima expresión produce neumonía vírica con gran porcentaje de compromiso pulmonar, insuficiencia respiratoria resistente a la oxigenoterapia, falla multisistémica y la muerte [9]. A medida que se fue avanzando en los estudios descriptivos, y a razón de la aparición de nuevas cepas del mismo virus, se fue registrando también el daño directo e indirecto que causa el virus en prácticamente todos los sistemas, y sus

manifestaciones propias de cada cual, siendo entre estos los más importantes el aparato cardiovascular, el aparato gastrointestinal y el sistema nervioso [10].

El olfato es considerado el más primitivo de los sentidos, este tiene la capacidad de relacionar, prevenir, alertar, recordar y generar distintos tipos de sensaciones. Un olor se define como una impresión especial percibida a través del sentido del olfato, que deriva de la acción de algunas sustancias químicas sobre el sistema olfatorio [11].

La anosmia es el término médico que se usa para definir la pérdida subjetiva total del sentido del olfato que manifiesta el paciente y que puede ser evidenciado por el médico en la evaluación clínica especializada. Esta manifestación puede ser permanente o transitoria, así como también congénita o adquirida [12].

Epidemiología.

Desde el punto de vista epidemiológico, la anosmia es un síntoma de presentación variable. Si bien en los primeros estudios fue un síntoma que incluso fue pasado desapercibido, cada vez se puede encontrar más frecuentemente en los reportes publicados. Actualmente es un síntoma muy característico, incluido como parte de las preguntas clásicas en la anamnesis de los médicos clínicos encargados de las áreas COVID-19 [13]. En un metanálisis de 83 estudios en los que participaron más de 27 000 pacientes, se notificó disfunción olfativa en el 48% (IC del 95%: 41,2 a 54,5) [14]. Sin embargo, la prevalencia general puede variar según el estudio revisado, como se resume en la **Tabla 1**.

COVID-19 en el Perú.

El Perú es actualmente uno de los países con la tasa de mortalidad más alta del mundo a pesar de la cuarentena temprana. Hasta el 21 de agosto del año 2020, se informaron 248 849 casos de COVID-19, mientras que para la junio del 2021 se contaba con más de dos millones [15].

La mayor incidencia por cada mil se observó en los distritos de Jesús María y Lima-centro (126,4 y 86,6) que a la vez concuerda con una tasa de población juvenil elevada. En este estudio se evidenció una correlación directa entre el grupo de edad de 15 a 64 años y la incidencia de COVID-19 [16].

La Libertad es el tercer departamento con mayor número de fallecidos, solo por debajo de Lima metropolitana y Piura. Hasta el mes de junio del 2021 se han reportado 83 611 casos positivos tomados entre pruebas moleculares, rápida y de antígeno.

Manifestaciones Clínicas de COVID-19.

El periodo de incubación del COVID-19 se considera dentro los 14 días consecutivos a la exposición [9]. La aparición de los síntomas es de carácter inespecífico e incluso algunos son asintomáticos. Referente a este último punto, el agente causal es detectado por medio del examen de rutina, representando aproximadamente 40% al 45% de las infecciones por SARS-CoV-2 [17].

Clínicamente la neumonía es considerada como la afectación más grave de COVID-19¹⁸. Afortunadamente y hasta la fecha, los síntomas clínicos reportados con más frecuentes son; tos (50%), fiebre 43%, mialgias (36%) y cefalea (34%); mientras que los menos comunes son; dolor de garganta (20%), diarrea (19%), náuseas y vómitos (12%) y la presencia de anosmia, dolor abdominal y rinorrea en un porcentaje menor al 10% [19]. La anosmia descrita como una pérdida repentina de olores intensos que va evoluciona hacia olores más tenues, dentro de los tres primeros días de síntomas.

Se ha informado de anosmia y disgeusia como síntomas tempranos comunes en pacientes con COVID-19, que se dan en más del 80% de los pacientes, según una serie reportada en Europa [20]. Estos síntomas se podrían presentar como

una manifestación inicial de COVID-19 y pueden ocurrir en ausencia de congestión o secreción nasal; sin embargo, rara

vez son la única manifestación clínica [7,19]. Además con las nuevas cepas emergentes estas circunstancias pueden variar.

Tabla 1: Prevalencia de anosmia en COVID-19 en estudios publicados en el año 2021.

N°	Autor (es)	Anosmia	País	COVID-19+	Tipo
1	Gwathney [34]	10%	EUA	1081	Serie de casos
2	Al-Rawi et al [35]	44%	Emiratos Árabes Unidos	500	Descriptivo epidemiológico
3	Petit et al [36]	39.50%	Francia	2049	Seccional Transversal
4	Kim et al [37]	17.60%	Corea del Sur	306	Descriptivo epidemiológico
5	Silva et al [38]	53%	Brasil	166	Descriptivo epidemiológico
6	Kusnik et al [39]	22.90%	Alemania	711	Descriptivo epidemiológico
7	Rodeles et al [40]	42.40%	Argentina	3000	Seccional Transversal
8	Abdulrahman et al [41]	33.20%	Arabia Saudita	223	Seccional Transversal
9	Sebo et al [42]	36%	Francia	1543	Seccional Transversal

Anosmia y COVID-19.

La anosmia es un síntoma que pertenece al sistema nervioso y refleja directamente el daño del sistema nervioso central y los pares craneales por parte del SARS-CoV-2. Para el caso de los pacientes con COVID-19 generalmente se habla de una anosmia adquirida transitoria [11]. Por otro lado, se la debe diferenciar también de la hiposmia donde el paciente simplemente refiere una disminución parcial del sentido del olfato, que no es tan característica del COVID-19 sino que además puede ser referida en otros cuadros catarrales específicos [12].

De todos los síntomas del COVID-19, esta nueva enfermedad trajo consigo trastornos del olfato, mismo que ha atraído la atención reciente como posible síntoma frecuente y relevante para la detección de SARS-CoV-2 [18,21].

Los pacientes jóvenes, que para motivos del estudio de COVID-19 se ha definido como edades entre 18 a 55 años, son los que presentan mayor proporción de presentación leve y asintomática de la enfermedad a pesar de que esta proporción sufre variación dependiendo de la variante viral estudiada, según los estudios epidemiológicos revisados [5,6,9]. Dentro de los síntomas leves reportados, la anosmia es uno de los más característicos en esta población [20]. El motivo aún se desconoce, pero parece estar implicado la carga viral.

Por otro lado, independientemente de la edad, la nueva variante delta del SARS-CoV-2 presenta un cuadro clínico atípico en comparación a lo previamente observado por otras variantes, puesto que la afección principal es gastrointestinal, manifestándose como náuseas/vómitos, dolor abdominal y diarrea acuosa profusa que produce hipovolemia. Además, la característica anosmia se reporta en menor frecuencia como síntoma de esta variante en particular [22,23].

Patogenia de anosmia por SARS-CoV-2.

El mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 provoca anosmia aún se encuentra en discusión y aparentemente parece ser multifactorial. Por un lado, puede infectar directamente la hendidura olfatoria al ser inhalados los viriones activos, a partir de ahí pueden propagarse al bulbo olfatorio haciendo uso de las células bipolares [24]. También cabe la posibilidad que su afección sea a través del sistema circulatorio, cuando el virus alcanza su primera etapa de viremia inicial [25]. Todas estas alternativas se ilustran en la Figura 1.

Independientemente de la vía, el SARS-CoV-2 puede interactuar potencialmente con los nervios craneales, dentro de ellos con el bulbo olfatorio, usando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que conduce a una disfunción del sentido olfatorio [24,25].

Aparentemente este mecanismo no es exclusivo puesto que el SARS-CoV-2 también puede causar daño a los nervios periféricos, esto conduce a otras manifestaciones neurológicas [26]. En dos casos de autopsia, los hallazgos patológicos demostraron un infiltrado inflamatorio y lesión axonal en los tractos olfatorios, pero no pudieron determinar si el daño viral directo fue el responsable [27].

Alternativamente, la anosmia transitoria puede estar relacionada con cambios inflamatorios en los conductos nasales. En un estudio basado en resonancia magnética de 20 pacientes con anosmia, se identificó una obstrucción edematosa en la hendidura olfatoria de las cavidades nasales. Adicional a esto, al mes de seguimiento, la recuperación de la función olfativa se asoció con la mejoría de la obstrucción [28].

Diagnóstico y Exámenes Auxiliares.

Aunque los médicos de atención primaria no suelen realizar pruebas olfativas en sus consultorios, se pueden usar pruebas superficiales con olores como chocolate, trementina, café, bolas de polilla o jabón para evaluar la sensibilidad al olor [9]. Las pruebas olfativas estandarizadas pueden ser más útiles para determinar el grado de deterioro olfativo. Tales pruebas que se pueden administrar en un consultorio de atención primaria incluyen: Prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), prueba de umbral, discriminación, identificación (TDIT) [29].

La derivación a un otorrinolaringólogo local o un centro olfativo, donde se pueden realizar pruebas más detalladas de manera fácil y eficiente, está indicada cuando se identifica un deterioro significativo en cualquiera de las pruebas realizadas en consultorio. La decisión de obtener imágenes en la evaluación de un paciente con disfunción del olfato depende de las preocupaciones sobre las posibles etiologías derivadas de la anamnesis y el examen físico. Sin embargo, para el caso en particular de anosmia secundaria a infección por SARS-CoV-2, los exámenes adicionales no son requeridos [10].

Manejo y Pronóstico.

Aunque la presente enfermedad aún se encuentra en proceso de estudio, dentro de los pacientes con anosmia, se pueden clasificar en tres evoluciones reportadas. En el primero de los casos los pacientes presentaron anosmia transitoria que se autolimita de forma progresiva antes de los tres meses de evolución post-COVID-19. En una serie, entre el 33% de los pacientes afectados que habían recuperado la función olfativa, la duración media de los síntomas fue de ocho días [10]. En una encuesta de pacientes no hospitalizados con disfunción olfativa de Italia, el 83% informó de una

recuperación completa a una media de 37 días después del inicio de los síntomas [30].

Si bien este primer grupo es el más común, en el segundo se encontraron pacientes que presentan anosmia persistente que continúa como único síntoma en un paciente por lo demás curado; además, en este mismo grupo se describen aquellos que con el tratamiento específico mejoraron progresivamente y en contraste, otro pequeño subgrupo que continúan en terapia con resultados no satisfactorios. De estos últimos su evolución a través del tiempo es incierta y mientras por un lado se considera a esta anosmia como una secuela de COVID-19 que no podrá recuperarse en su totalidad, otros consideran que la afectación podría ser reversible o mínimamente recuperar un muy aceptable nivel olfatorio para mantener la calidad de vida del paciente. Solo el tiempo y la evolución progresiva de los pacientes nos revelarán el resultado final [30-33].

Según lo antes mencionado, la mayoría de casos de anosmia por COVID-19 es de carácter autolimitado, por lo mismo no requiere mayor intervención terapéutica para su recuperación total. Sin embargo, existen casos donde esta manifestación persiste en el tiempo por encima de los tres meses de evolución y que representan una afectación directa en la calidad de vida del paciente en cuestión. Para estos casos donde el paciente continúa presentando anosmia, documentada objetivamente con exámenes complementarios, y el paciente solicite tratamiento, existen ciertas alternativas terapéuticas [31].

Los tratamientos con fármacos derivados de la quinina, la famotidina e incluso el uso de micronutrientes han mostrado

resultados variados para los casos de anosmia persistente por COVID-19. Por otro lado, los tratamientos intervencionistas, que compiten desde la terapia de rehabilitación olfatoria y la terapia de neuroestimulación directa, reportan resultados aparentemente de mayor eficacia, por lo mismo estas medidas son reservadas para casos particulares y su difusión popular aún no se encuentra prevista [32].

CONCLUSIONES

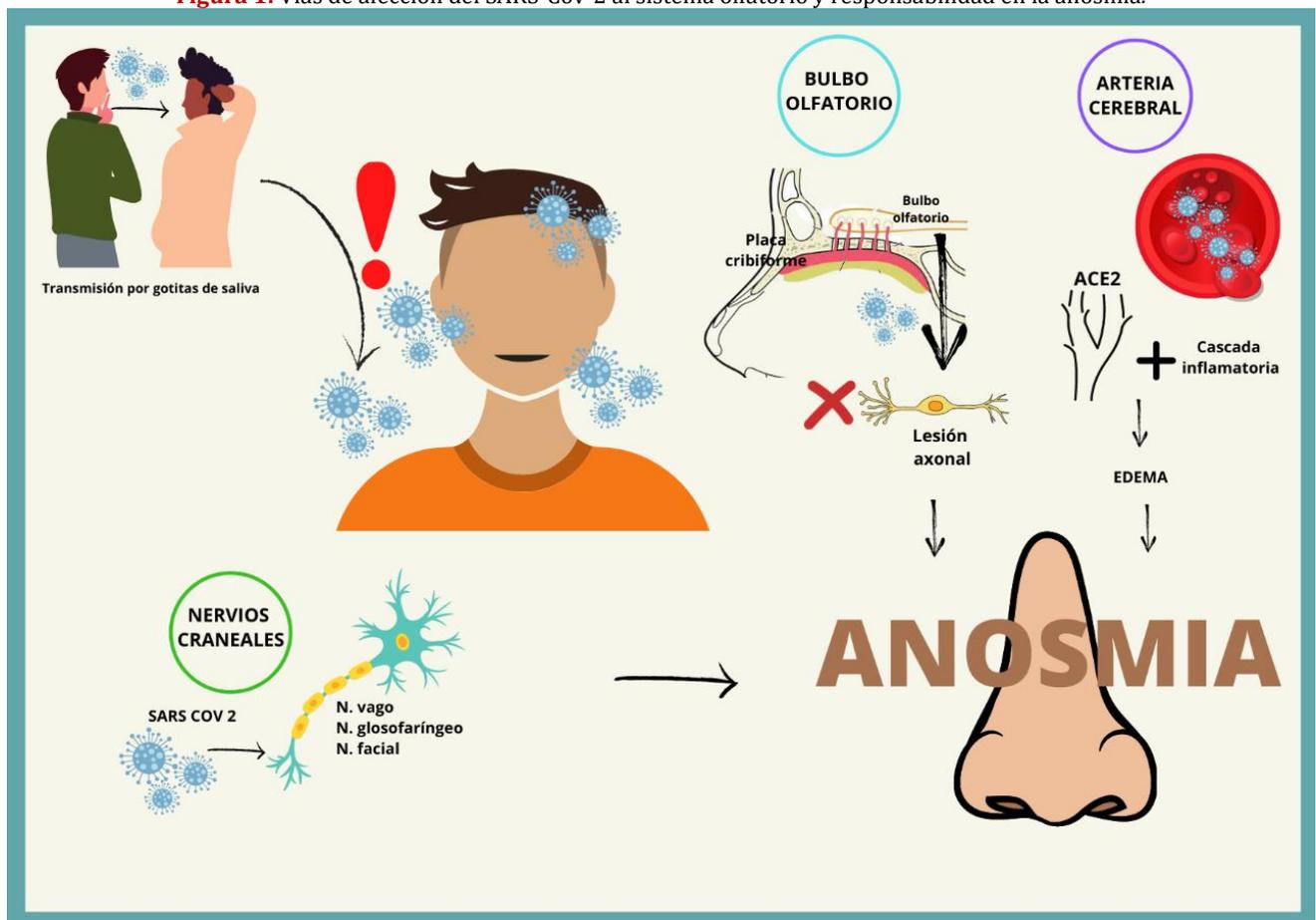
La pandemia de COVID-19 es una realidad global con alta incidencia en el Perú y en La Libertad, las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de las condiciones del paciente y de la variante del virus.

La anosmia es un síntoma importante para la calidad de vida de los pacientes jóvenes con COVID-19, y su frecuencia es variable según la población estudiada y su geografía.

La vía por la cual el SARS-CoV-2 afecta a la vía olfatoria aún se encuentra en debate, pero tanto el daño directo mediante la ECA2 como la diseminación hematogéna tienen pruebas a su favor.

Finalmente, la anosmia no es una manifestación que requiera un mayor estudio diagnóstico complementario y para su detección de rutina es suficiente la anamnesis y el examen físico, sin embargo; es necesario a futuro contar en nuestro medio con pruebas estandarizadas que clasifiquen objetivamente el grado de anosmia para una mejor comprensión de su evolución clínica. En la actualidad se sabe que tiene una duración transitoria, pero en algunos casos no se autolimita y el pronóstico sigue siendo aún incierto.

Figura 1: Vías de afección del SARS-Cov-2 al sistema olfatorio y responsabilidad en la anosmia.



Se esquematizan las tres vías fisiopatológicas propuestas. 1. Vía por medio de nervios craneales. 2. Vía a través del bulbo olfatorio y 3. Vía a través de la arteria cerebral. (Ilustración creada por Diana Vásquez Julca y Dlenka Salinas Esquivel)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. Actualización: 29 de enero de 2021:46.
- [2] Cáceres-Bernaola U, Becerra-Núñez C, Mendivil-Tuchía de Tai S, Ravelo-Hernández J. Primer fallecido por COVID-19 en el Perú. *An. Fac. med.* 2020;81(2): 4-201.
- [3] Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* 2021;174.
- [4] Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.*2020;130(7):1787.
- [5] Bielecki M, Züst R, Siegrist D, Meyerhofer D, Cramer G, Stanga Z, et al. Social Distancing alters the Clinical Course of COVID-19 in Young Adults: A Comparative Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(4):598-603.
- [6] Zheng C, Huang WY, Sheridan S, Sit CH, Chen XK, Wong SH. COVID-19 Pandemic Brings a Sedentary Lifestyle in Young Adults: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):1-11.
- [7] 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.
- [8] Mohamadian M, Chitri H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23(2):1-11.
- [9] Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec; 18(12):11-1201.
- [10] Liu K, Fang YY, Deng Y, Wei L, Mei-Fang W, Jing-Ping M, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9):31-1025.
- [11] Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):1-6.
- [12] Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses.* 2017; 42(7):23-513.
- [13] Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):174.
- [14] Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *Laryngoscope.* 2021; 131:865.
- [15] Ministerio de Salud (Minsa). Covid-19 en el Perú. Ministerio de Salud del Perú. 2021:24.
- [16] Ministerio de Salud (Minsa). Datos Abiertos Minsa y Gestión del Conocimiento en Covid-19 Ministerio de Salud del Perú. 2021:87.
- [17] Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):7-362.
- [18] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):69-1061.
- [19] Stokes E, Zambrano L, Anderson K, Marder EP, Raz KM, Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(24):65-759.
- [20] Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V, Rampinelli V, Grammatica A, Raffetti E, et al. Olfactory and Gustatory Outcomes in COVID-19: A Prospective Evaluation in Nonhospitalized Subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(6):1144-1149.
- [21] Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020; 5:94.
- [22] Torjesen I. Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools. *BMJ.* 2021;373: 445.
- [23] O'Dowd A. Covid-19: Cases of delta variant rise by 79%, but rate of growth slows. *BMJ.* 2021; 373:1596.
- [24] Zahra S, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain and Behavior.* 2020;10: 1-18.
- [25] Izquierdo A, Rojas M, Mullol J, Alobido I. Olfactory dysfunction during COVID-19 pandemic. *MedClin(Barc).* 2020;155(9):8-403.
- [26] Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):56-3039.
- [27] Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(6):33-725.
- [28] Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):29-1028.
- [29] Konnerth CG, Hummel T, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function using a 4 minute odor identification test. *Chem Senses* 2001; 26:1088.
- [30] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):20-1708.
- [31] Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16(12):84-1159.
- [32] Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50(5):9-436.
- [33] Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5):317-326.
- [34] Gwathney J. Anosmia/ageusia in prison: results from a COVID-19 cluster. *Journal of Correctional Health Care.* 2021;27(1):1-3.
- [35] Al-Ani RM, Acharya D. Prevalence of Anosmia and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:1-7.
- [36] Petit A, Jeulin H, Legrand K, Jay N, Bochnakian A, Vallois P, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2, Symptom Profiles and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:1-7.
- [37] Kim H, Cho Y, Lee S. Neurological Manifestations in Patients with COVID-19: Experiences from the Central Infectious Diseases Hospital in South Korea. *J Clin Neurol.* 2021;17(3):435-442.
- [38] Silva T, Sperandio M, Suzuki S, Silva H, de Oliveira D, Stefenon L, et al. Self-reported taste and smell impairment among patients diagnosed with COVID-19 in Brazil. *Oral Dis.* 2021.
- [39] Kusnik A, Weiss C, Neubauer M, Huber B, Gerigk M, Miethke T, et al. Presence of gustatory and olfactory dysfunction in the time of the COVID-19 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2021; 21:612.
- [40] Rodeles L, Peverengo L, Benítez R, Benzaquen N, Serravalle P, Long AK, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG in asymptomatic and paucisymptomatic people over a 5 month survey in Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2021; 45:66.
- [41] Bin-Abdulrahman KA, Bamosa AO, Aseri KS, Bukhari AI, Masuadi EM. Clinical Presentation of Asymptomatic and Mild SARS-CoV-2 Infection in Riyadh, Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14:1341-1347.
- [42] Sebo P, Tudrej B, Lourdaux J, Cuzin C, Dagmar M, Maisonneuve H, et al. Cross sectional study of the clinical characteristics of French primary care patients with COVID-19. *Cross sectional study of the clinical characteristics of French primary care patients with COVID 19. Scientific Reports.*2021;11:1-7.