

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control

TESIS

Para optar por el grado académico de Doctor en Ciencias de la Salud

Autor: MSc. Maykel Soto Rodríguez

Tumbes, 2024

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control

Tesis aprobada en forma, y estilo por:

Dr. Néstor Purizaga Izquierdo (presidente)

Dr. Abraham Pérez Urruchi (secretario)

Dra. Luz María Moyano Vidal (miembro)

Tumbes, 2024

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control

Los suscritos declaramos que la tesis es original en contenido y forma:

MSc. Maykel Soto Rodríguez (Autor)

Dr. Víctor Manuel Reyes (Asesor)

Dr. Raúl Sánchez Ancajima (Co-asesor)

Tumbes, 2024

ACTA DE SUSTENTACIÓN



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
Licenciada
Resolución del Consejo Directivo N° 155-2019-SUNEDU/CD
ESCUELA DE POSGRADO
Tumbes – Perú

"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS

En Tumbes, a un día del mes de marzo del dos mil veinticuatro, a las diecisiete horas con dos minutos, en la **modalidad virtual**, a través de la **Plataforma Virtual Zoom**, cuyo link es <https://us02web.zoom.us/j/84637702702?pwd=bUd4Q3g4bUhyY0tmK3VCMUK5aCtFUT09>, se reunieron el jurado calificador de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes designado con resolución N° 565-2022/UNTUMBES-EPG-D, del 29 de diciembre del 2022, Dr. **Néstor Herminio Purizaga Izquierdo** (presidente), Dr. **Abraham Eudes Pérez Urruchi** (secretario), Dra. **Luz María Moyano Vidal** (vocal), Dr. **Víctor Manuel Reyes** (asesor) y como co-asesor Dr. **Raúl Alfredo Sánchez Ancajima**.

Se procedió a evaluar, calificar y deliberar la sustentación de tesis titulada: "**COVID-19 ASOCIADO A ANOSMIA EN ADULTOS ATENDIDOS DURANTE LAS TRES PRIMERAS OLAS DE PANDEMIA EN ECUADOR: UN ESTUDIO CASO-CONTROL**", para optar el grado académico de **DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD**, presentado por el:

Doctorando: MAYKEL SOTO RODRÍGUEZ

Concluida la sustentación y absueltas las preguntas, por parte del (la) sustentante y después de la deliberación el jurado según el artículo N° 65 del Reglamento de Tesis para Pregrado y Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes, declara al (la): Doctorando **MAYKEL SOTO RODRÍGUEZ**, **aprobado** con calificativo de **MUY BUENA**.

En consecuencia, queda apto (a), para continuar con los trámites correspondientes a la obtención del grado académico de Doctor en Ciencias de la Salud, de conformidad con lo estipulado en la ley universitaria N° 30220, el estatuto, Reglamento General, Reglamento general de grados títulos y reglamento de tesis de la Universidad Nacional de Tumbes

Siendo las dieciocho horas con cuarenta y cinco minutos, del mismo día, se dio por concluido la ceremonia académica, procediendo a firmar el acta en presencia del público asistente.

Tumbes, 1 de marzo de 2024.

Dr. **Néstor Herminio Purizaga Izquierdo**
DNI N°. 00252656
ORCID N° 0000-0002-3193-5007
Presidente

Dr. **Abraham Eudes Pérez Urruchi**
DNI N°. 00252181
ORCID N° 0000-0003-2037-8951
Secretario

Dra. **Luz María Moyano Vidal**
DNI N°. 21493610
ORCID N° 0000-0002-5878-5782
Vocal

Dr. **Víctor Manuel Reyes**
CE N°. 002883155
ORCID N° 0000-0002-8336-0444
Asesor

C.c.
Jurado de Tesis (03),
Asesor
Interesado
Coasesor (es)
Archivo (Director EPG).

REPORTE DEL TURNITIN

COVID-19 asociado a anosmia
en adultos atendidos durante
las tres primeras olas de
pandemia en Ecuador: un
estudio caso-control

por Maykel Soto Rodríguez

COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante
las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio
caso-control

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%	6%	2%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	revistas.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	repositorio.untumbes.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	repositorio2.unican.es Fuente de Internet	<1%
5	editorialalema.org Fuente de Internet	<1%
6	revreumatologia.sld.cu Fuente de Internet	<1%
7	vdocuments.site Fuente de Internet	<1%
8	tesis.usat.edu.pe Fuente de Internet	<1%

9	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
10	www.atenaeditora.com.br Fuente de Internet	<1 %
11	Gabriela Antezana Llaveta, Jaime Arandia-Guzmán. "SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19", Gaceta Medica Boliviana, 2020 Publicación	<1 %
12	L. Bauk, H.A. Costa, S.I. Caligiuri. "Utilidad clínica de la monitorización domiciliar de la presión arterial en pacientes bajo tratamiento", Hipertensión y Riesgo Vascular, 2015 Publicación	<1 %
13	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
14	www.sdpt.net Fuente de Internet	<1 %
15	produccioncientificaluz.org Fuente de Internet	<1 %
16	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
17	publicacoes.cardiol.br Fuente de Internet	<1 %

18	portal.amelica.org Fuente de Internet	<1 %
19	doi.org Fuente de Internet	<1 %
20	alerta.salud.gob.sv Fuente de Internet	<1 %
21	1library.co Fuente de Internet	<1 %
22	www.grafiati.com Fuente de Internet	<1 %
23	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
24	biblioteca.medicina.usac.edu.gt Fuente de Internet	<1 %
25	Submitted to Universidad Internacional del Ecuador Trabajo del estudiante	<1 %
26	medicina.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
27	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
28	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca Trabajo del estudiante	<1 %
29	libros.cidepro.org	

	Fuente de Internet	<1 %
30	laboratorio.lister.com.mx Fuente de Internet	<1 %
31	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
32	Submitted to Universidad Católica Nordestana Trabajo del estudiante	<1 %
33	covid19dataportal.es Fuente de Internet	<1 %
34	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
35	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
36	www.horizontemedico.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
37	www.majadahonda.org Fuente de Internet	<1 %
38	www.yumpu.com Fuente de Internet	<1 %
39	repisalud.isciii.es Fuente de Internet	<1 %
40	repositorio.unap.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

		<1 %
41	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
42	Cristina A. López Rodríguez, Marc Boigues Pons, Bibiana Quirant Sánchez, Aina Teniente Serra et al. "SARS-CoV-2: una nueva amenaza", <i>Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio</i> , 2020 Publicación	<1 %
43	doaj.org Fuente de Internet	<1 %
44	informatica.upla.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
45	revclinesp.es Fuente de Internet	<1 %
46	saludbydiaz.com Fuente de Internet	<1 %
47	www.quito-turismo.gob.ec Fuente de Internet	<1 %
48	www.virtualpro.co Fuente de Internet	<1 %



Dr. Víctor Manuel Reyes.- Asesor

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 15 words

Excluir bibliografía

Activo

DEDICATORIA

A todos los trabajadores y profesionales de la salud, valiosos seres humanos, que diariamente sacrificaron su existencia e inmolaron sus vidas para atender a los enfermos infectados por la COVID-19, mi más sincero y tributo homenaje por trabajar incansablemente y defender su dignidad.

A todos los pacientes y colegas víctimas de la COVID-19, que batallaron como guerreros hasta el final de sus días. Enalteceré su honor, valentía y siempre mantendré la luz de su recuerdo encendida.

A la Universidad Nacional de Tumbes, Perú por su humanismo, comprensión, tutoría individualizada y ambiente inclusivo en aras de favorecer el desempeño y aprendizaje de los estudiantes con discapacidades.

A aquellas personas que aún se sienten estigmatizadas por la sociedad y enclaustradas en un mundo donde creen que todo es imposible lograrlo, no somos peores ni mejores por tener limitaciones, la discapacidad no está en una parte del cuerpo, sino en nuestra mente.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por bendecirme para hacer realidad este sueño anhelado.

A mi familia, en especial a mis padres Fidelio y Mayda, por anhelar siempre lo mejor para mí, y por sus valores inculcados.

A mi Asesor de tesis, el Dr. Víctor Manuel Reyes, por su atención profesional en los momentos decisivos, y por la dinámica que le imprime a la labor investigativa que levanta la autoestima cuando se cree no poder concluir lo iniciado.

A mi Co-asesor de tesis, el Dr. Raúl Alfredo Sánchez Ancajima, por dedicarme parte de su tiempo en las consultas necesarias.

A las Doctoras Soledad Isla Grados y Nancy Peña Nole, quienes, con sus conocimientos, experiencias y motivaciones, han logrado en mí que pueda terminar mi estudio doctoral con éxito.

A la Dra. Luz María Moyano, por sus recomendaciones en el proceso de revisión de la tesis, por mostrarme su optimismo incomparable, y demostrarme con su ejemplo que se puede llegar al final.

A los que siempre me dijeron que toda la verdad era posible,

A todos esos nombres del elogio y de la crítica.

ÍNDICE

RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvi
RESUMO	xvii
I. INTRODUCCIÓN	18
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	24
2.1. Bases Teórico-Científicas.	24
2.2. Antecedentes.	38
2.3. Definición de términos básicos.	49
III. MATERIAL Y MÉTODOS	50
3.1. Tipo de estudio y diseño de la investigación.	50
3.2. Población, muestra y muestreo.	50
3.3. Control de sesgos.	53
3.4. Criterios de elegibilidad.	54
3.5. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.	56
3.6. Procedimientos para la recolección de datos.	58
3.7. Plan de procesamiento y análisis de datos.	59
3.8. Consideraciones éticas.	62
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
4.1. Resultados.	64
4.2. Discusión.	71
V. CONCLUSIONES	86
VI. RECOMENDACIONES	87
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXOS	102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01. Análisis del tamaño muestral. Proporción control-caso (1:1).	51
Tabla 02. Análisis del tamaño muestral. Proporción control-caso (2:1).	52
Tabla 03. Caracterización de la muestra de estudio según variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas.	64
Tabla 04. Análisis de asociación entre la COVID-19 y anosmia en la muestra de estudio.	66
Tabla 05. Análisis asociativo entre anosmia y el grado de evolución clínica de la COVID-19.	67
Tabla 06. Análisis bivariado de las determinantes sociodemográficas, clínica y epidemiológicas en la muestra de estudio.	67
Tabla 07. Análisis multivariado por regresión logística binaria.	70
Tabla 08. Análisis de los parámetros de validez de los predictores clínicos de anosmia.	70
Tabla 09. Rendimiento del desempeño del modelo de predicción clínica de anosmia.	71

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Esquema del diseño de estudio caso-control.	102
Anexo 2. Esquema que ilustra el control de sesgos en el estudio.	103
Anexo 3 Ficha de recolección de datos.	104
Anexo 4. Historia Clínica Odontológica.	105
Anexo 5. Test de Identificación de Olores.	107
Anexo 6. Carta de solicitud para autorización de investigación en la institución.	108
Anexo 7. Memorando de respuesta autorizando la realización del estudio.	109
Anexo 8. Evaluación del proyecto de investigación.	110
Anexo 9. Aval emitido por el Comité de Ética Institucional.	113
Anexo 10. Consentimiento informado de participación del estudio.	114
Anexo 11. Matriz de consistencia del estudio.	115
Anexo 12. Operacionalización de las variables.	118

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 constituye un reservorio en el epitelio olfatorio por la alta afinidad de receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). Se han reportado artículos de varios casos de anosmia que han contribuido a comprender el cuadro clínico, sin embargo, aún existe insuficiente información con el que se pretende esclarecer ese vacío en el presente estudio. El objetivo fue determinar la asociación entre la COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador. La metodología empleada fue analítica, de tipo caso-control. La población de estudio fue constituida por 8 276 pacientes, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con presencia o ausencia de anosmia, expuestos o no a la COVID-19, que acudieron al hospital Dr. Publio Escobar, durante el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2021; posteriormente se obtuvo una muestra de 342 pacientes, 171 en el grupo casos, y 171 en el control, obtenidos a través del software Epi Info versión 7.2.4.0 con parámetros predefinidos de un estudio previo. Las variables de estudio fueron medidas y registradas mediante la técnica de observación directa e indirecta, y recolectadas a través de una ficha de recolección de datos. Posteriormente los datos fueron procesados mediante el programa SPSS versión 21.0 y analizados a través de análisis estadístico descriptivo, bivariado y multivariado. Dentro de los resultados se obtiene una asociación entre la COVID-19 y la anosmia con un Odds Ratio (OR) ajustado de 8,1667; [IC95%:4,48-14,8]; la media de edad fue de 62,9 años, con un 69,6% en las féminas, los antecedentes de hábitos tabáquicos y la higiene oral deficiente fueron los factores predictivos positivo de la enfermedad. Se concluye que existe ocho veces más probabilidad de que exista anosmia en pacientes expuesto al antecedente de haber padecido de COVID-19.

Palabras clave: Alteraciones sensoriales, anosmia, COVID-19, disfunciones quimiosensorial, trastornos olfatorios

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus constitutes a reservoir in the olfactory epithelium due to the high affinity of receptors for angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). Articles have been reported on several cases of anosmia that have contributed to understanding the clinical picture; however, there is still insufficient information to clarify this gap in the present study. The objective was to determine the association between COVID-19 and anosmia in adults treated during the first three waves of the pandemic in Ecuador. The methodology used was analytical, case-control type. The study population was made up of 8,276 patients, of both sexes and over 18 years of age, with the presence or absence of anosmia, exposed or not to COVID-19, who attended the Dr. Publio Escobar hospital, during the March period. from 2020 to December 2021; Subsequently, a sample of 342 patients was obtained, 171 in the case group, and 171 in the control group, obtained through the Epi Info software version 7.2.4.0 with predefined parameters from a previous study. The study variables were measured and recorded using the direct and indirect observation technique, and collected through a data collection form. Subsequently, the data were processed using the SPSS version 21.0 program and analyzed through descriptive, bivariate and multivariate statistical analysis. Among the results it obtains an association between COVID-19 and anosmia with an adjusted Odds Ratio (OR) of 8.1667; [95%CI:4.48-14.8]); The average age was 62.9 years, with 69.6% being female, a history of smoking habits and poor oral hygiene were the positive predictive factors of the disease. It is concluded that there is eight times more probability of anosmia in patients exposed to a history of having suffered from COVID-19.

Keywords: Sensory alterations, anosmia, COVID-19, chemosensory dysfunctions, olfactory disorders

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 constitui um reservatório no epitélio olfatório devido à alta afinidade dos receptores para a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Foram relatados artigos sobre diversos casos de anosmia que contribuíram para a compreensão do quadro clínico, porém ainda não há informações suficientes para esclarecer essa lacuna no presente estudo. O objetivo foi determinar a associação entre COVID-19 e anosmia em adultos tratados durante as três primeiras ondas da pandemia no Equador. A metodologia utilizada foi analítica, do tipo caso-controle. A população do estudo foi composta por 8.276 pacientes, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com presença ou ausência de anosmia, expostos ou não à COVID-19, que compareceram ao hospital Dr. Publio Escobar, no período de março de 2020 a dezembro de 2021. Posteriormente, obteve-se uma amostra de 342 pacientes, sendo 171 do grupo caso e 171 do grupo controle, obtida por meio do software Epi Info versão 7.2.4.0 com parâmetros pré-definidos de estudo anterior. As variáveis do estudo foram mensuradas e registradas pela técnica de observação direta e indireta, e coletadas por meio de formulário de coleta de dados. Posteriormente, os dados foram processados no programa SPSS versão 21.0 e analisados por meio de análise estatística descritiva, bivariada e multivariada. Entre os resultados obtemos que existe associação entre COVID-19 e anosmia com Odds Ratio (OR) ajustado de 8,1667; [IC95%:4,48-14,8]; A média de idade foi de 62,9 anos, sendo 69,6% do sexo feminino, histórico de tabagismo e má higiene bucal foram os fatores preditivos positivos da doença. Conclui-se que há oito vezes mais probabilidade de anosmia em pacientes expostos a história de ter sofrido de COVID-19.

Palavras-chave: Alterações sensoriais, anosmia, COVID-19, disfunções quimiossensoriais, distúrbios olfativos

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El acaecimiento pandémico de la emergencia sanitaria a nivel mundial por la COVID-19, ha constituido un reto para los profesionales de la salud que laboran en las instituciones hospitalarias, porque se enfrentan a diario a los peores desenlaces de la enfermedad, siendo una gran preocupación para la salud pública ya que la transmisión viral ha mostrado una tendencia ascendente. Antes de esta pandemia se había realizado estudios sobre la identificación de otros coronavirus, surgido en los años sesenta, causando infecciones respiratorias e intestinales en animales, y en un número limitado en humanos, enfermedades respiratorias más tenue como la gripe o el resfriado ⁽¹⁾.

Estos coronavirus no se consideraban virus de alta patogenicidad para los humanos hasta el brote del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés), causando el virus SARS-CoV entre los años 2002 y 2003 originada en la provincia Guangdong, China, y con una distribución espacial predominantemente asiática. Diez años después, surge otro coronavirus altamente patógeno denominado Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés) provocando el virus MERS-CoV, informado por países del medio oriente como Arabia Saudita, Jordania, Qatar y Emiratos Árabes Unidos ⁽¹⁾.

A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia Hubei, China, se reportó la noticia de un nuevo virus denominado “SARS-CoV-2” que ocasiona la enfermedad COVID-19. Este nuevo virus tiene un periodo de incubación medio de tres días y se propaga mucho más rápido. Mientras que el virus MERS-CoV demora dos años y medio en infectar a 1 000 personas, y el virus SARS-CoV tarda cuatro meses, el nuevo virus SARS-CoV-2 tarda 48 horas en alcanzar esa cifra por lo que su alto grado de contagio logró extenderse de manera exponencial por el resto del territorio chino, se propagó hacia los continente de Europa y América, provocando una pandemia global sin

precedentes en la historia contemporánea declarada por el Organización Mundial de la Salud como un grave problema de salud pública ⁽²⁾ .

Hasta el cierre del 31 de diciembre del año 2021, en el mundo la COVID-19 ha cobrado la vida de 6.836.825 de personas en ciento ochenta y ocho países, de un total de 755.703.002 contagiados por la infección viral ⁽³⁾. Por otra parte, en la región de América Central, América del Sur y el Caribe se han reportado 88.033.336 millones de casos. Brasil continúa siendo el país más afectado de la Región, que sobrepasan los 35 millones de habitantes con diagnóstico de COVID-19 ⁽⁴⁾.

Ecuador reporta el primer caso confirmado el veintinueve de febrero de 2020, que correspondió a una viajera de 71 años procedente de España denominada “paciente cero”, a partir del cual las cifras se duplicaron diariamente hasta alcanzar actualmente 1.052.007 ⁽⁵⁾. Desde los inicios la tasa de infectividad y letalidad aumentó de manera gradual, y producto de esto se apertura espacios en los hospitales del país para la identificación de pacientes sintomáticos respiratorios y responder ante la inminente necesidad de atención ⁽⁶⁾.

Inicialmente, el principal escenario y epicentro de la pandemia ocurrió en la ciudad de Guayaquil, pero producto del desconocimiento, la falta de compromiso en la implantación de protocolos sanitarios y escasez de insumos médicos, conllevó a que se propagara a todo el territorio nacional. Las provincias de Pichincha, Guayas, Azuay y El Oro fueron las más afectadas, sin embargo, la provincia del Chimborazo fue una de las provincias con mayor índice de letalidad por COVID-19 a nivel nacional en relación al número de habitantes, reportándose un 25,7% ⁽⁶⁾.

A mediados de marzo del año 2020, el hospital Dr. Publio Escobar, institución receptora de pacientes infectados por COVID-19, y escenario institucional de esta investigación, acondiciona áreas para la identificación de pacientes respiratorios que requerían atención, pero a medida que transcurrieron las semanas se fue complejizando la situación debido a la alta demanda de pacientes, lo que ocasionó colapso de las áreas y servicios, y fruto de eso hubo que lamentar muchas muertes por las complicaciones propias de la enfermedad, mal manejo de los protocolos de atención, y en otros casos por el insuficiente abordaje

terapéutico integral, en los cuales no se trataron de manera oportuna otras patologías relacionadas con el cuadro respiratorio, como los trastornos olfatorios expresados a través de la anosmia.

La anosmia es una disfunción olfativa cuantitativa que se expresa como la pérdida total del olfato o percepción nula de la capacidad para manejar la información quimiosensorial captada por los sentidos del olfato ⁽⁷⁾. El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona a través de gotículas ya sea al estornudar, toser, hablar o respirar, lo que pudiera indicar que la mucosa nasal pudiera ser el primer escenario de infección viral, trayendo como consecuencia el incremento de casos clínicos y su rápida propagación, es por ello que los primeros síntomas son de tipo sensorial, los cuales aparecen mucho antes que los síntomas generales, lo que permite comprender el comportamiento del virus ⁽⁷⁾.

Sin embargo, la información que se tiene sobre reportes de artículos en relación a la anosmia como disfunción olfatoria es aún insuficiente, por lo que el profesional de la salud de primera línea de pandemia debe estar informado y preparado para desempeñar un rol activo en el diagnóstico oportuno e identificación temprana de pacientes COVID-19. En base a la situación anteriormente descrita surge el interés para abordar el tema partiendo de la siguiente interrogante: ¿Existe asociación entre COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador?

Es un tema de actualidad que se ha constituido en motivo de investigación, por la implicancia que tiene en la salud pública, de gran impacto por la situación sanitaria actual, por lo tanto, el estudio es altamente relevante y novedoso; ha encontrado justificación en la medida de las graves consecuencias que pudiera ocurrir por la no identificación y diagnóstico oportuno de pacientes COVID-19, que de no tratarse oportunamente pudiera provocar secuelas entre las que se citan: lesiones y cicatrices faríngeo-laríngeas tras intubación prolongada, trastornos durante la deglución, mantenida distorsión en la percepción olfatoria, trastornos neurológicos postcovid, aparición de enfermedades oportunistas por el debilitamiento del sistema inmunitario, entre otros ⁽⁷⁾.

La repentina aparición de la COVID-19, el incremento abrupto de las tasas de mortalidad y su repercusión, ha tenido connotación desde el punto de vista clínico,

lo que ha generado tiempos de incertidumbre en la búsqueda de una mejor elucidación de la enfermedad debido a los diversos grados de evolución clínica que se presenta que varía desde leve hasta crítico, sumado a esto, la amplia gama de síntomas, por lo que a partir de estos resultados obtenidos, se tiene una aproximación objetiva, esclarecedora, y mayor comprensión del diagnóstico y cuadro clínico de la nueva enfermedad, constituyendo éste el valor teórico de la investigación.

La relevancia académica se arguye en que, a partir de los resultados verídicos y confiables obtenidos, permitirá establecer nuevas teorías y se generará nuevos conocimientos que den solución a un problema que permita contribuir a la mejora de la sociedad. La relevancia social radica, en que el conocimiento actual que se tenga de la asociación entre la anosmia y los pacientes COVID-19, será crucial para el logro de los beneficios de todos los pacientes objetos de investigación en su área de residencia, respetando los valores éticos de cada uno de ellos.

La investigación tendrá además un impacto social positivo sobre la comunidad y los sujetos participantes del estudio basada en evidencia contrastable. Del conocimiento obtenido, servirá de insumo al personal de salud para elaborar propuestas de programas, o trazar estrategias sanitarias encauzadas a la solución de las demandas de la sociedad a una mejor atención y calidad de vida de los pacientes examinados.

La unidad metodológica que se ha abordado en la investigación está dada por la aportación de una ficha de recolección de datos creada por el propio autor, tomada como referencia de fuentes de información validadas, siendo un referente para que otros investigadores, apliquen dicho instrumento de base o punto de partida para otros estudios similares en diferentes contextos o escenarios.

Otras de las relevancias metodológicas es la correcta aplicación que se ha seguido en el tipo de diseño utilizado, la permisibilidad de obtener una proporción de control por cada caso, debido al suficiente número de casos, el uso del método de emparejamiento de los sujetos por edad y sexo, la obtención de un tamaño muestral adecuado y representativo, la selección aleatoria de los controles, la aplicación del método y técnicas con toda la relevancia y rigurosidad científica requerida para indagar la realidad de lo que se presenta, y la realización de un

análisis estadístico apropiado de acuerdo a los objetivos planteados en la investigación.

Las consultas de antecedentes de estudio actuales ha permitido conocer la realidad y magnitud del problema, las referencias bibliográficas se han obtenido de repositorios y base de datos destacadas en el dominio por expertos y especialistas en el tema, el nivel de originalidad del informe es inferior al 20%, lo que ha conllevado a que el estudio sea creativo, interesante, compartido, replicado y discutido a partir de los resultados fidedignos y certeros obtenidos que da luces sobre un tema basado en la solución de un problema sanitario actual.

Los resultados obtenidos tienen relevancia práctica, pues permite ser un referente a la comunidad científica para mejorar y orientar la respuesta sanitaria al problema. Al conocer con claridad el cuadro clínico, se aporta información valiosa de manera que beneficia a que el paciente pueda tener un mejor pronóstico y evitar futuras complicaciones. Dada la insuficiente capacidad asistencial sanitaria, debido al creciente número de casos infectados, se considera que el análisis de los casos estudiados, ayuda a identificar las características clínicas y evolutivas de la enfermedad, por lo que el estudio motiva a la comunidad sanitaria ecuatoriana realizar investigaciones clínicas.

Se cumple la hipótesis de investigación planteada, existiendo relación directa entre la COVID-19 y la anosmia en los pacientes adultos, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, es decir a mayor nivel de exposición de pacientes COVID-19, mayor frecuencia de aparición de anosmia. Con esta investigación se pretendió determinar que, efectivamente existe la asociación y cuál es esta, por lo que aporta nuevos conocimientos, y logra un mejor control de la enfermedad, siendo una investigación novedosa, oportuna y trascendente, con nuevos aportes a las Ciencias de la Salud, lográndose a través de los siguientes objetivos planteados de investigación: el objetivo general fue determinar la asociación entre COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador.

En tanto que los objetivos específicos fueron: Caracterizar a la muestra de estudio según variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas; determinar la asociación entre los pacientes con anosmia expuesto a COVID 19 en muestras

no pareadas y pareadas; analizar la asociación entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y la anosmia en los pacientes atendidos; evaluar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas en los adultos investigados, y diseñar un modelo que permita predecir la influencia de las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en la probabilidad de ocurrencia de la anosmia en los pacientes expuestos a COVID-19.

Estructuralmente la tesis está constituida por seis capítulos: el capítulo I que comprende la introducción en la que se detalla la realidad problemática, delimitación y formulación del problema, justificación y objetivos; el capítulo II, que se refiere a la revisión de la literatura, en el que se aborda las bases teóricas-científicas, los antecedentes de estudio y definición de términos básicos; el capítulo III, que contempla el tipo y diseño de estudio, población, muestra y muestreo, control de sesgos, criterios de elegibilidad, métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos, procedimientos de recolección de datos, plan de procesamiento y análisis de los datos, y las consideraciones éticas; el capítulo IV incluye los resultados y discusión de los hallazgos encontrados en la investigación; el capítulo V, las conclusiones; el capítulo VI, las recomendaciones. Por último, se plasman las referencias bibliográficas y los anexos de interés en la investigación.

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Bases teóricas-científicas.

2.1.1. Características generales de los coronavirus.

En términos generales, los coronavirus son fracciones pleomórficas muy pequeñas, entre 80 a 160 nanómetros, rodeados con proyecciones en forma de bráctea que dan un aspecto de corona solar, estos son de Ácido Ribonucleico (RNA), cadena simple y no segmentado ⁽⁸⁾. Antes del surgimiento del virus SARS-CoV-2, se encontraban seis coronavirus en humanos, capaces de producir infecciones respiratorias leves, por lo que concurre un séptimo virus altamente idóneo para producir propagaciones y contagios más severos ⁽⁹⁾.

2.1.2. Estructura del virus SARS-CoV-2.

El examen genealógico del virus SARS-CoV-2 reveló que pertenece al género betacoronavirus, familia de los coronavirus, recibiendo este nombre debido al aspecto que presentan estos viriones, semejante a una corona solar con proyecciones espiculares debido a sus proteínas de superficie. Morfológicamente, este tipo de virus visto desde una imagen con microscopía electrónica de transmisión, son virus esféricos, que pueden llegar a alcanzar hasta 220 nanómetros de diámetro, cubiertos por una envoltura de bicapa lipídica al que contiene el genoma voluminoso ⁽¹⁰⁾.

Este genoma viral contiene un RNA monocatenario (ssRNA) llegando a tener entre 26,4 y 31,7 kilobases de longitud, es de cadena simple, envuelta, no segmentada, de polaridad positiva, sensible al calor y a todos los solventes lipídicos ^(10,11). El genoma y subgenoma del SARS-CoV-2 contiene al menos seis Marcos Abiertos de Lectura (ORF's por sus siglas en inglés), presenta una cola de poliadenilo en el extremo 3' y un capuchón de metilo en el otro extremo 5' ⁽¹¹⁾.

En su estructura se asemeja al RNA mensajero de las células eucariotas. Contiene alrededor de 29 891 nucleótidos que van a codificar a 9 860 aminoácidos. El virus cuenta en general con veintiocho proteínas: cuatro estructurales, dieciséis no estructurales y ocho accesorias ⁽¹¹⁾.

El virus está formado de adentro hacia afuera por una nucleocápside helicoidal, que contiene en su interior material genético, llamado ARN genómico. Formando parte de la nucleocápside se encuentra la proteína N, que une el material genético a la nucleocápside. A continuación, la glicoproteína llamada M, que sirve de soporte a la glicoproteína de la membrana y favorece a la nucleocápside; la glicoproteína llamada E es otra de las proteínas virales que facilita el ensamblaje y liberación del virus ^(11,12). Atravesando la membrana lipídica existen otras glicoproteínas, que visto el virus en microscopía electrónica se observa rodeado de una corona de espinas alrededor, estas espinas son llamadas proteínas S o Spyke, de ahí el nombre de coronavirus ⁽¹²⁾.

Un grupo de investigadores lograron secuenciar genéticamente al virus SARS-CoV-2, posteriormente procedieron a identificar la forma tridimensional de la proteína espicular S, la cual fue lograda mediante imagen de criomicroscopía de alta resolución de 3,5 Angstrom. Esta imagen evidencia una proteína transmembrana homotrimétrica, de tipo I, formada por 3 subunidades similares las cuales pertenecen a tres dominios, de ellos, dos dominios funcionales de glicoproteína S está conformado por las subunidades S₁ y S₂ ⁽¹³⁾.

Se puede observar que la subunidad S₁ presenta un dominio terminal N y otro de unión al receptor Binding Domain (RBD, por sus siglas en inglés); la subunidad S₂ presenta un péptido de fusión y una secuencia heptapeptídica, ambas subunidades forman la región del tallo. Por otra parte, la proteína espicular S presenta un tercer dominio denominado transmembranal (TM por sus siglas en inglés) o también llamado segmento viral, ya que se encuentra anclada a la membrana viral o dominio citoplasmático ^(12,13).

Es importante conocer las especificidades de los componentes del virus SARS-CoV-2, como es la glicoproteína S, el dominio RBD presente en la subunidad S₁, el sitio de acoplamiento del virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) para el comienzo de la infección viral ⁽¹³⁾.

2.1.3. Ciclo de replicación del virus.

El virión se pone en contacto con la célula hospedera para facilitar su entrada al interior; posteriormente ocurre la unión al receptor de la célula hospedera. La glicoproteína espiga S, altamente glucosilada, utiliza sus dos subunidades funcionales: la subunidad S₁ y la subunidad S₂ para lograr la unión/fusión. En la subunidad S₁ se encuentra el dominio de unión al receptor RBD, esta subunidad S₁ junto al dominio de unión al receptor RBD, logra la unión con el receptor de la célula hospedera ECA 2, la cual es una exopeptidasa de membrana. Posteriormente, la subunidad S₂ hace posible la fusión de virus con la membrana de la célula hospedera ⁽¹⁴⁾.

Una vez que la glicoproteína espiga S se une al receptor ECA-2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por una proteína enzimática de membrana denominada proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2 por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de la subunidad S₂ en el heptodominio S₁/S₂ y se procede a la activación de la glicoproteína espiga S, separando al dominio RBD del receptor hACE2, permitiendo la fusión del virus con la membrana celular ^(14,15).

Una vez que se ha finalizado la fusión del virus a la membrana celular, la partícula viral entra a la célula hospedera, esta etapa se conoce como internalización, penetración, viropexia o fagocitosis ⁽¹⁵⁾. El SARS-CoV-2 penetra a la célula a través de dos rutas: endocitosis o fusión directa con la superficie celular. Para la ruta de endocitosis, el virus es encapsulado por la endosoma mediada por receptores con captación de las partículas virales ingeridas después de la unión con su receptor ECA2 ⁽¹⁵⁾.

Una vez que se ha logrado el ingreso del virus a la célula huésped, se requiere de una acidificación endosómica lograda por lisosomas, lo que permitirá la unión de la membrana de la endosoma con la envoltura viral, liberando su nucleocápside al citoplasma ⁽¹⁶⁾.

Posteriormente, las proteínas no estructurales se van a reorganizar en vesículas de doble membrana y se ensamblan en la región perinuclear del complejo replicasa-transcriptasa, creando un entorno adecuado para la síntesis del ARN

negativo, con esto se logra la replicación y síntesis del conjunto de ARNm subgenómicos; luego estos se sintetizan combinando longitudes variables del extremo 3' del genoma con la secuencia líder 5' necesaria para la traducción. Estos ARNm subgenómicos negativos se transcriben en ARNm subgenómicos positivos, que codifican a las proteínas estructurales S, M, E y N, y las accesorias (hacia el extremo 3' ⁽¹⁷⁾).

La fase de ensamblaje se produce antes de la expulsión de los viriones, que consiste en un proceso organizativo de todas las estructuras para formar toda la estructura viriónica rodeada por su material genético. El ARN genómico viral recién sintetizado se une a la proteína N originando la nucleocápside. Las proteínas S, M, E y las accesorias, expresadas a partir del sg ARN, son sintetizadas en la membrana del retículo endoplásmico ⁽¹⁷⁾; luego son transportadas al compartimento intermedio del Complejo de Golgi para ser ensambladas con la nucleocápside, produciendo nuevas partículas víricas; éstas partículas migran hacia la membrana y son liberadas de la célula infectada a través del sistema de transporte de vesículas que viajarán hasta la superficie, liberándolo al exterior celular mediante exocitosis ⁽¹⁸⁾.

2.1.4. Teorías del posible origen del virus SARS-Cov-2.

Desde finales del año 2019 el gremio sanitario continúa realizando un incesante esfuerzo para arrojar luces sobre la erradicación de esta crisis sanitaria de un modo efectivo y seguro, como es el esclarecimiento del inicio del agente etiológico del virus SARS-CoV-2 ⁽¹⁵⁾. Como ya es conocido, antes del surgimiento de este nuevo agente, existían otros coronavirus que afectaban a múltiples especies y solo una minoría habría sido capaz de atravesar la barrera especie, y, por lo tanto, infectar al ser humano ⁽¹⁹⁾.

El virus SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus del orden de los nidovirales, familia coronaviridae que ha evolucionado a partir de los Betacoronavirus, y debido a su evolución natural ha logrado adaptarse a la especie humana y aumentar su virulencia, siendo más infecto-contagioso y transmisible que sus predecesores patógenos, el SARS-CoV y MERS-CoV ⁽²⁰⁾.

Tras una incesante lucha por descubrir su origen se realizaron varias investigaciones comparativas donde reportan que todos los coronavirus poseen la misma composición estructural aminoacídica de la glucoproteína o espiga S, por lo que ésta representa la clave en la capacidad infectiva viral, pues está íntimamente unida con el dominio de unión al receptor o conocida como región RBD (cadena proteica encargada del reconocimiento de los receptores celulares al huésped determinado por la enzima convertidora de angiotensina 2 ⁽²¹⁾).

A pesar de que se logró observar que se trata del mismo receptor RBD tanto en los virus SARS-CoV y MERS-CoV en relación al virus SARS-CoV-2, existen algunas diferencias moleculares en el dominio RBD, por lo que estas diferencias entre ellos, hace que hayan especificidades en el hospedero, otro de los elementos encontrados que el nuevo virus es que posee una variabilidad genómica y elevada magnitud de mutación, lo que justifica la facilidad de atravesar la barrera especie y apoyar la evolución natural del virus SARS-CoV-2 ⁽²¹⁾.

Existen dos teorías que sustentan el origen del virus, la primera es la teoría de selección natural de un hospedero animal previa transferencia zoonótica, y la segunda, la teoría de selección natural en personas tras haber cruzado la barrera especie. La primera se refiere a la selección genética de varias especies antes de traspasar la barrera especie al humano, y está basada en dos maneras fundamentales de evolución genómica: la selección mediante mutaciones y el intercambio genético entre virus por recombinación, confiriéndole la facilidad de infectar a nuevas especies o aumentar la posibilidad de encontrar un nuevo hospedero, que pueda por medio de la recombinación, facilitar genes con mayor poder virulento o específicos para codificar un dominio RBD afín a otro nuevo huésped ⁽²²⁾.

Para facilitar el salto de barrera especie hasta llegar al hombre, es necesario que el virus precursor presentes en los animales, haya adquirido mutaciones adecuadas en el lugar de anclaje con una codificación similar al humano, además que el huésped intermedio esté masivamente infectado para que la selección natural sea efectiva ⁽²²⁾.

La teoría de selección natural de personas tras haber cruzado la barrera especie se sostiene en base a las características moleculares del virus, debido a la plasticidad del dominio RBD y el gran tamaño de su genoma que facilitó la amplia gama de variantes virales con características fenotípicas diferentes. La transmisión zoonótica se logró porque durante este proceso hubo un mejoramiento en la capacidad de unión del receptor ECA2 humano debido a una mayor adquisición de un lugar de escisión polibásica y la adición de glicanos al oxígeno en la región del dominio RBD, logrando producir mutaciones con mayor grado de patogenicidad y virulencia ⁽²³⁾.

2.1.5. Coronavirus COVID-19. Factores de riesgo y cuadro clínico.

Una vez que se tiene una explicación certera a través de estudios bioquímicos, de la perfecta sincronización del virus SARS-CoV-2 para reconocer a la proteína ECA-2, y lograr la unión a la membrana celular, que además la proteína viral es la responsable de esta unión a través del dominio RBD, y que se conocen además, las diferentes fases del ciclo de replicación del virus; esta infección vírica es capaz de provocar una serie de síntomas y signos que en su conjunto desarrollan una enfermedad denominada Coronavirus COVID-19, clínicamente severa, con una tasa de virulencia y letalidad superior a otros coronavirus ⁽²⁴⁾.

La gravedad e incidencia de la COVID-19 guarda relación con comorbilidades preexistentes y concurre la hipótesis de que el sexo biológico podría relacionarse con la expresión ECA-2. Se han definido acertadamente grupos de riesgos, el primer grupo calificado como de riesgo biológico son los adultos mayores de 60 años de edad, las mujeres embarazadas, inmunodeprimidos, enfermedades neurológicas como el Alzheimer ^(25,26).

Otras de las enfermedades de riesgo biológico se encuentran las cardiopatías isquémicas, diabetes mellitus tipo 2, hepatopatías, hipertensión arterial, neoplasias, enfermedades hematológicas, enfermedades cerebrovasculares y el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana VIH-SIDA ⁽²⁷⁾. Dentro del grupo asociado a estilos de vida se encuentra la obesidad y el hábito de fumar. Otro grupo son los relacionados a factores de riesgo social como el hacinamiento, pobreza y la inaccesibilidad a los sistemas y servicios de salud ⁽²⁸⁾.

Las personas infectadas por el virus SARS-CoV-2 tienen un amplio espectro clínico, dividiéndose en cinco grupos, que va desde la forma asintomática hasta el estadio crítico de la enfermedad, variando la sintomatología, severidad y evolución de la enfermedad de acuerdo a hallazgos clínicos, radiológicos y laboratoriales ⁽²⁹⁾.

Dentro de los grados de evolución clínica de la COVID-19, encontramos los siguientes:

1.- Asintomática: En esta etapa de evolución no existe sintomatología clínica aparente a la exploración física, pero el resultado de la prueba molecular reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) resulta positiva. El examen radiográfico de tórax es normal, revelando una zona de mayor densidad en su interior. La prevalencia de los pacientes asintomáticos es variable, reportándose en la literatura del 15-20 % en población pediátrica, y del 2-5% en población adulta ⁽³⁰⁾.

2.- Leve: Presentan síntomas como malestar general, dolor de garganta, estornudos, secreciones, fiebre, tos seca, mialgia, artralgia, hiposmia/anosmia, anorexia, astenia, ageusia/hipogeusia. El examen físico revela hiperemia nasal, congestión faríngea, y no se evidencia alguna anomalía a la auscultación ⁽³⁰⁾. Se pueden dar casos afebriles acompañados de manifestaciones gástricas y cefaleas intermitentes. La radiografía torácica se encuentra dentro de los parámetros normales, y la prueba RT-PCR resulta positiva. Este estadio representa del 50 al 80 % de los casos ^(29,30).

3.- Moderado: Los pacientes en este estadio presentan como sintomatología tos húmeda acompañada de secreciones y expectoraciones, cefalea a repetición, enrojecimiento en la orofaringe, dolor torácico, mialgias, artralgias, cólicos gastrointestinales, vómitos, náuseas, diarrea, dolor pleurítico. A la exploración física se encuentran estertores gruesos, con signos de neumonía y la oximetría se encuentra conservada ⁽³⁰⁾. En algunos casos no se observan síntomas y signos clínicos aparentes. La Tomografía Axial Computarizada muestra lesiones pulmonares subclínicas, no obstante, es importante el seguimiento clínico-epidemiológico de estos pacientes. Este estadio representa el 40-70 % de la población infectada ^(29,30).

4.-Grave: Los pacientes continúan con los mismos síntomas de la etapa moderada. Adicionalmente de los síntomas anteriores puede presentar taquipnea, confusión mental, vasculitis, hipotensión refractaria, frecuencia respiratoria $\geq 3^{\circ}$ respiraciones/ minutos, prueba molecular RT-PCR positiva, se observa en reposo una saturación de oxígeno menor al 85% o PaFi ≤ 300 mm Hg, rash inespecífico generalmente de tipo pruriginoso, con edema, lesiones perniolike o llamadas “dedos de covid” ⁽³⁰⁾. Las lesiones imagenológicas progresan más del 50 % en un lapso de 24 a 48 horas. Dentro de los síntomas laboratoriales se encuentra hematuria, enzimas hepáticas elevadas, proteinuria y albuminuria. Dentro de los hallazgos radiográficos se observa una zona de vidrio esmerilado subpleural localizados bilateralmente. Este estadio representa del 2,5 al 15 % ⁽³⁰⁾.

5.- Crítico: Esta etapa puede progresar rápidamente un Síndrome Respiratorio Agudo severo que amerita intubación orotraqueal con ventilación mecánica. Los pacientes pueden presentar un cuadro de shock séptico, daño renal, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía y fallo multiorgánico. Dentro de los hallazgos bioquímicos existe la presencia de neutrofilia, leucocitosis, hiponatremia, linfopenia, trombopenia, elevadas cifras de interleucina-6 y de la enzima transaminasa glutámico pirúvico, Dímero-D y un aumento considerable de los niveles de ferritina. Se puede presentar en desde un 0,5 a un 10 % del total de los casos ⁽³⁰⁾.

2.1.6. Patogénesis.

El virus por lo general se encuentra presente en las células alveolares, especialmente en los neumocitos tipo 2, ubicados en la mucosa alveolar del tracto respiratorio inferior, pero no es el único sitio localizable, también existen otras células y tejidos con expresión de receptores ECA-2, como las células endoteliales, células dendríticas e inmunes localizadas en los centros germinales de los folículos secundarios de los linfocitos B de ganglios linfáticos, bazo y miocitos ventriculares ^(31,32,33).

Otros sitios de localización el virus SARS-CoV-2 son los hepatocitos, islotes pancreáticos, células parietales gástricas, enterocitos absorbentes localizados en las microvellosidades del intestino delgado proximal y colonocitos ^(34,35,36). En el riñón también se han identificados en las células de los túbulos contorneado

proximales, túbulos contorneados distales, en los ribetes en cepillos y en los glomérulos ⁽³⁷⁾. Además, existen otras expresiones de ECA-2 como en los receptores de las terminaciones nerviosas olfatorias, células C foliculares de la glándula tiroides, epitelio de revestimiento de la mucosa esofágica, células del epitelio cúbico del conducto biliar, células mioepiteliales de la glándula mamaria ⁽³⁸⁾.

Las mucosas constituyen la puerta de entrada viral por la alta expresión de los receptores ECA-2, principalmente la de tipo nasal y orofaríngea, para luego ingresar a los pulmones por continuidad, replicarse en los neumocitos tipo 2 y llegar a sangre periférica ⁽³⁸⁾. Desde los pulmones van hacia los diferentes órganos que expresan los receptores ECA-2, causando viremia, un proceso inflamatorio sistémico, trastornos graves de coagulación, cuadro respiratorio agudo severo que puede llegar a ocasionar shock séptico, fallo orgánico múltiple y la muerte ⁽³⁹⁾.

El virus SARS-CoV-2 desencadena una cascada inflamatoria sistémica y un efecto citopático que conlleva a la destrucción de los neumocitos tipo 1 y 2. Dentro del epitelio alveolar se comienza a liberar más neumocitos tipo 2, creando un círculo vicioso (destrucción-generación), este círculo permite que el epitelio alveolar se llene cada vez más, logrando una regeneración de neumocitos tipo 2, con el consiguiente aumento de receptores ECA-2 disponibles para el acoplamiento o fusión viral, produciéndose una apoptosis celular, tratando de defenderse el organismo ⁽⁴⁰⁾.

El virus trata de replicarse y sobrevivir, lo que empieza a desplazarse de una célula a otra, y esto conlleva a una reacción inflamatoria a nivel pulmonar; se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias en las células endoteliales y epitelio alveolar, estas citoquinas van a generar vasodilatación y un aumento de exudado o líquidos dentro del alveolo pulmonar y en el intersticio ⁽⁴¹⁾.

Sin embargo, los mecanismos patogénicos aún se desconocen con claridad, pero se sabe que la vía linfática pudiera ser el mecanismo ideal para que las partículas virales lleguen a muchos órganos y tejidos donde existen mayor predominio de ECA-2 ⁽⁴²⁾. La literatura menciona otras rutas como la transneuronal en la que invaden las terminaciones nerviosas cerca del bulbo olfatorio diseminándose por

vía retrógrada mediante los componentes neuronales hasta finalmente llegar al Sistema Nervioso Central ⁽⁴³⁾.

2.1.7. Vías de transmisión.

1.-. Vía Directa. Este modo de transmisión se realiza por contacto directo con las secreciones respiratorias de la persona infectada en espacios interiores, poco ventilados y cerrados ya sea al respirar, toser o estornudar a distancias menores a un metro. Dichas secreciones se producen por gotículas respiratorias o núcleos goticulares expelidas por el tracto respiratorio, lo que permite mantenerse en el medio circulando por varios periodos de tiempo ⁽⁴⁴⁾.

2.- Vía Indirecta. Puede darse por contacto indirecto de superficies contaminadas por secreciones, ya sea guantes, manos u objetos, por lo que se requieren que estas superficies no entren en contacto con las mucosa nasal, oral o conjuntival donde existen receptores ECA-2 ⁽⁴⁴⁾. Recientemente se realizó un estudio a nivel comunitario en China donde dentro de los hallazgos encontrados revelen que el tiempo de permanencia de las superficies contaminadas dependía de factores como la humedad, temperatura y la concentración de partículas virales presente en el aire ⁽⁴⁵⁾.

3.-Vía Fecal-oral. Esta vía de transmisión se constata a través de dos investigaciones realizadas, donde analizan muestras de materia fecal, encontrándose partículas del virus SARS-CoV-2, por lo que esta vía pudiera ser un modo de transmisión viral, y marcar pautas para estudios en zonas con condiciones ambientales por la falta de saneamiento ^(46,47). En Perú, se realizó una investigación sobre un análisis de sobrevida en pacientes COVID-19, evidenciándose que los síntomas más frecuentes presentaban vómitos, diarrea, reportándose gastroenteritis viral y hemorragias digestivas bajas, ayudando a esclarecer con el estudio la posible ruta de transmisión fecal-oral ⁽⁴⁸⁾.

4.-Vía Oro-fecal. Un estudio revela que los tejidos orales son infectados por el virus la alta expresión de ECA-2, por lo que la cavidad oral pudiera ser uno de los sitios de infección primaria ⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, en una investigación utilizaron un anticuerpo monoclonal específico para la nucleoproteína SARS-CoV y sondas para el fragmento del gen de la ARN polimerasa en cuatro pacientes fallecidos, los resultados revelan que el virus se detectó en tejidos orales, glándulas

salivales, mucosa gástrica e intestino delgado, lo que evidencia que el virus podría ingresar al organismo a través de células epiteliales que cubren toda la superficie del tracto gastrointestinal superior ⁽⁵⁰⁾.

2.1.8 Anosmia.

La anosmia es un trastorno quimiosensorial bastante frecuente en la población, se considera que alrededor del 15% de la población mundial padece esta patología, con mayor incidencia en la población geriátrica. Puede perturbar la calidad de vida de los pacientes al disminuir la percepción de la capacidad olfatoria para reconocer ciertos olores. Se considera un trastorno olfatorio de tipo cuantitativo expresado como la pérdida total para reconocer o detectar los olores; esta comprende un variado espectro de disfunciones que puede clasificarse en anosmia de transmisión, conducción y neurosensorial ⁽⁵¹⁾.

Puede ser síntoma o signo clínico de diversas patologías de base, dentro de las más frecuentes se encuentran los trastornos post infecciosos por enfermedades virales respiratorias, enfermedades rinosinusales, trastornos post traumáticos como el traumatismo cerebral agudo. En menor cuantía están asociadas a causas congénitas, idiopáticas, procesos neoplásicos, de causa iatrogénica durante la cirugía nasal, tóxicas como el tabaquismo y la drogadicción, y asociadas a patologías neuro degenerativas como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer ⁽⁵²⁾.

2.1.9. Teorías que hipotetizan la relación de la anosmia con la COVID-19.

Durante el curso clínico de la enfermedad por COVID-19 se ha podido constatar diversos síntomas que padecen los pacientes como fiebre, tos seca, disnea, malestar general, mialgia, artralgia, cefalea, anorexia, astenia, desórdenes gastrointestinales, pero sobre todo, ha existido un aumento considerable de hasta seis veces de alteraciones olfatorias no acompañadas de rinorrea, ni obstrucción nasal, que ha logrado investigar sobre este tema, sin embargo, todavía existen enigmas que incita a indagar sobre la fisiopatología de la anosmia ⁽⁵³⁾.

La patogenia exacta de los trastornos quimiosensoriales aún no se ha aclarado del todo, al mismo tiempo la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2 podría ser fructífera para poder entender la forma en

la cual el virus afecta directamente el sentido del olfato. La pérdida del olfato puede producirse a causa de una infección vírica en el epitelio olfatorio, una estructura ubicada en la fosa nasal superior que se encarga de transmitir señales al Sistema Nervioso Central (SNC) por medio del bulbo olfatorio, esto con el fin de que la corteza cerebral reconozca e interprete un olor; en base a estas afirmaciones se constata que el mecanismo fisiopatológico de la anosmia es producido por neuroinvasión del virus SARS-CoV-2 ⁽⁵⁴⁾.

El epitelio olfatorio posee dos células que expresan el receptor ECA-2, las células sustentaculares y las células basales. Las células sustentaculares son un tipo de células que rodean y juegan un papel metabólico al aportar nutrientes y protección a las neuronas sensitivas del epitelio olfatorio, estas neuronas sensitivas son las responsables de transmitir la señal de cada olor que el organismo va detectando hacia el SNC por medio del bulbo olfatorio; y, por otro lado, están las células basales, que son un tipo de células madres que se encargan de regenerar el epitelio olfatorio en caso de que existiera un daño. Por lo que esto sugiere que el virus al infectar a las células de soporte y basales dejan las neuronas sensoriales olfatorias vulnerables y desprovista de nutrientes perdiéndose el olfato ⁽⁵⁴⁾.

Una vez que se haya instaurado en el organismo, el ciclo de vida del virus SARS-CoV-2 se inicia la unión de la proteína S o Spyke con el receptor ECA-2, en el que ocurre un cambio conformacional posterior a esta unión, facilitando de esta manera la fusión entre la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosómica. También se ha descrito a la proteasa transmembrana de serina tipo 2(TMPRSS2) para la información de la proteína S, la cual es una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis del SARS-CoV-2 ⁽⁵⁴⁾.

Más recientemente fue descrita el uso de la furina, una proteasa que también está involucrada en el proceso de la infección, ya que el SARS-CoV-2 posee un sitio para la escisión del furina en la proteína S, esta potencia la infectividad del virus y proporciona una vía de ingreso al SNC ⁽⁵⁴⁾.

Una vez que se tiene estos elementos, existen teorías que pudieran hipotetizar la etiopatogenia de los trastornos olfatorios, la cual hace referencia a la afección directa de la mucosa olfatoria, y que posteriormente va a causar una destrucción

de las neuronas sensoriales olfativas, lo que justificaría por qué la recuperación de algunos pacientes podría ser lenta, e incluso ocasionar un déficit neurológico residual, por lo que dicha neuroinvasión se puede generar por diferentes vías ⁽⁵⁵⁾.

Se plantea que el virus puede ser capaz de generar afectación quimiosensorial pudiendo afectar los órganos de la olfacción. En general la fisiopatología de base de las alteraciones olfativas está asociada a la congestión primaria de la mucosa nasal, causada por aumento de las secreciones nasales, provocando obstrucción, rinorrea, prurito, congestión nasal y un edema transitorio de las hendiduras olfatorias, atribuido al mecanismo de conducción; en estos casos la anosmia es solo transitoria, y desaparece una vez que se logra resolver el cuadro clínico y la obstrucción nasal ⁽⁵⁵⁾.

En el contexto de la pandemia estas manifestaciones clínicas nasales como la obstrucción nasal y rinorrea se encuentran ausentes en pacientes COVID-19, por lo que se plantea que la fisiopatología de los trastornos olfatorios asociada a la COVID-19 es más atribuible al mecanismo neurosensorial, en la que persiste por mucho tiempo la anosmia por afectación neuronal inducida por el virus, manifestándose la anosmia de tipo epitelial, retroepitelial o central. Esto ocasiona alteraciones en el “neuroepitelio olfatorio” que conlleva a una disfunción de cualquiera de las estructuras del sistema olfatorio tanto a nivel periférico (fascículos nerviosos y neuroepitelio olfatorio), como a nivel central (bulbo olfatorio y sus conexiones centrales) ⁽⁵⁵⁾.

Se ha demostrado que la COVID-19 tiene una propagación por vía retrógrada, hace la transferencia transináptica, la cual tiene como mecanismo la endocitosis o exocitosis. Otro de los mecanismos que se ha descrito es la afectación del virus a las células de sostén y células madres, que tienen alta expresión de receptores ECA-2, estos afectan al neuroepitelio olfatorio y a través del bulbo olfatorio llegan al Sistema Nervioso Central (SNC) provocando alteraciones neurosensoriales. Por otra parte, se habla del mecanismo a través de la barrera hematoencefálica por la migración leucocitaria que se produce y la infección del endotelio vascular ⁽⁵⁵⁾.

La teoría de la inflamación se ha considerado en este proceso, si bien es cierto que la infección del virus SARS-CoV-2 provoca la pérdida del olfato por la

presencia de receptores ECA-2 y de la TMPRSS-2 presentes en las células horizontales, células de soporte y glándulas de Bowman, no se han encontrado receptores ECA-2 en las neuronas del epitelio olfatorio, por lo que el daño a las células con expresión ECA-2 va a provocar liberación de moléculas inflamatorias como la interleucina-2,6,7 y factor de necrosis tumoral, citoquinas proinflamatorias que pueden afectar pequeños vasos del bulbo olfatorio, ocasionando daño neuronal y posteriormente muerte neuronal. Existe una conexión entre la anosmia y el desencadenamiento de los procesos sistémicos, reportándose mecanismos asociados al entorno nasal y la salud pulmonar que incluye la carga bacteriana, inflamación sistémica y función endotelial ⁽⁵⁵⁾.

También se ha confirmado la presencia de partículas virales en estudios histopatológicos post mórtem, específicamente en el nervio olfatorio, expresada como un posterior daño tisular extendido, que incluye el giro del lóbulo frontal y tronco encefálico, por lo que se le atribuye a la teoría neurosensorial. Otra teoría que trata de explicar la posible pérdida del olfato, es que existe una respuesta concomitante del olfato y del gusto en pacientes COVID-19 debido al funcionamiento estrecho entre estos dos sistemas quimiosensoriales, encontrándose receptores olfatorios en el interior de los receptores de las papilas gustativas ⁽⁵⁵⁾.

La presencia de alteraciones neurológicas postcovid como la anosmia postviral, depresión, pérdida de la memoria, entre otros, se le atribuye a la teoría del vector olfativo, el cual el bulbo olfatorio y el epitelio olfatorio son vectores para el ingreso de infecciones, priones, sustancias tóxicas ambientales y virus que llegan al SNC ⁽⁵⁵⁾.

El grado de afectación de la anosmia depende de cada paciente en particular, resulta importante su identificación, realizar una historia médica detallada, un minucioso examen físico, una evaluación endoscópica nasal, realización de test olfatorios, estudios tomográficos, resonancia magnética nuclear y algunos casos requieren biopsias de la mucosa olfatoria, sobre todo en aquellos trastornos que persisten por más de tres meses, en aras de descartar algún déficit neurodegenerativo, por lo que estos elementos resulta loable categorizar el caso para dilucidar el tipo de trastorno y darle el seguimiento respectivo.

2.2. Antecedentes.

2.2.1. A nivel internacional.

Brann DH y colaboradores ⁽⁵⁶⁾ efectuaron una investigación para identificar los tipos de células con alta expresión de ECA-2. La metodología empleada fue de tipo analítica, experimental, realizado en la Universidad de Harvard, Estados Unidos, en el año 2020. En el estudio se hallaron muestras de células en el epitelio y bulbo olfatorio. Se demostró que la secuenciación masiva de la mucosa olfatoria en ratones, primates y humanos expresan dos genes claves involucrados en la entrada del virus. La inmunotinción reveló la expresión de ECA-2 en los pericitos del bulbo olfatorio. En base a esta evidencia científica encontrada se podría inferir que el virus SARS-CoV-2 podía conducir a la anosmia.

Klopfenstein T et al. ⁽⁵⁷⁾ con el objetivo de describir la prevalencia de las alteraciones quimiosensoriales en sujetos diagnosticados por la COVID-19 realizaron una investigación a través de una metodología descriptiva, retrospectiva, transversal, en el hospital Norte de Franco Condado, Francia durante el año 2020. Se investigó a toda la población de estudio conformada por 114 sujetos diagnosticados por la COVID-19 confirmado mediante la prueba molecular RT-PCR en tiempo real. Se obtuvo como resultados que 54 pacientes informaron tener anosmia, la media de edad fue de 47 años, de ellos el 67% fueron mujeres, con un tiempo de duración media de anomia de 8 días, la prevalencia de anosmia en el estudio fue del 85%. Se concluye que la mayoría de los pacientes presentaron anosmia asociados a la COVID-19.

Vaira LA et al. ⁽⁵⁸⁾ se propusieron realizar un estudio en que se incluyera la evaluación de la percepción olfatoria en cuanto al umbral y discriminación en sujetos diagnosticados por la COVID-19. La metodología empleada fue descriptiva, transversal, realizada en el hospital de Sassari, Italia durante el año 2020. El universo de estudio fue de 72 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba molecular RT-PCR. Se utilizó el muestreo no probabilístico de tipo opinático. Las variables fueron procesadas y analizadas a través de herramientas estadísticas descriptiva. Se obtiene como resultado que un 73,6% de los pacientes estudiados informaron alguna disfunción quimiosensorial; la evaluación objetiva mostró anosmia en sesenta casos. Se

concluye que las disfunciones olfatorias representan hallazgos clínicos relevantes en los pacientes contagiados por la COVID-19.

Mao L, y colaboradores ⁽⁵⁹⁾ durante el año 2020, realizaron en China un estudio con el objetivo de identificar los tipos de manifestaciones neurológicas en los pacientes COVID-19. Se empleó una metodología de cuantitativa, observacional, descriptiva, transversal. El estudio fue constituido por 214 pacientes a los que se les incluyeron datos clínicos procedentes de registros clínicos electrónicos. Los datos de todos los síntomas neurológicos encontrados fueron verificados a través de dos especialistas neurólogos entrenados y altamente calificados. Dentro de los resultados encontrados el 60,7% fueron hombres, con una media de 52 años de edad, el 41,1% presentaron infección grave.

Otro de los resultados encontrados fue que el 34,4% presentaron alguna manifestación neurológica siendo más evidente la enfermedad cerebrovascular, anosmia y neuritis en pacientes grave de la enfermedad. Se concluye que los pacientes estudiados presentan alguna sintomatología neurológica, existiendo una neuro invasión del virus SARS-CoV-2, por lo que los profesionales podrían realizar un diagnóstico oportuno presentes y prevenir complicaciones futuras ⁽⁵⁹⁾.

Beltrán-Cobellini Á et al. ⁽⁶⁰⁾ realizaron en el Hospital Universitario de Madrid, España durante el año 2020 un estudio no experimental, observacional, analítico de tipo caso control, con el objetivo de establecer la asociación entre las alteraciones quimiosensoriales y la COVID-19 en pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 versus pacientes infectados por influenza. La muestra de estudio fue constituida por 80 controles y 40 casos, provenientes de pacientes hospitalizados. Los resultados indican una frecuencia de exposición en los controles de 12,5%, mientras que la frecuencia de exposición de los casos fue de 39,2%.

Otros de los resultados obtenidos arrojaron que el 45,2% presentaron anosmia con una duración media de los síntomas de $7,5 \pm 2,3$ días de evolución. Se concluye que las alteraciones olfatorias de nueva aparición fueron estadísticamente significativas, por lo que sugiere el uso una adecuada anamnesis, exploración física detallada y la realización de la evaluación objetiva de los trastornos olfativos como parte del protocolo en estos pacientes ⁽⁶⁰⁾.

Giacomelli A et al. ⁽⁶¹⁾ con el objetivo de determinar la frecuencia de alteraciones quimiosensoriales en pacientes diagnosticados por COVID-19 confirmados, realizaron en Italia durante el año 2020 un estudio de enfoque metodológico cuantitativo, nivel descriptivo, de corte transversal. El universo de estudio fue conformado por 88 pacientes. Se realizaron cuestionarios sobre la presencia de alteraciones quimiosensoriales, tipo y tiempo de aparición. Los resultados obtenidos reflejan que el 38,6% presentaron trastornos olfatorios, siendo más evidente la anomia e hiposmia moderada con un 25,7% y 14,6% respectivamente. Las mujeres informaron una mayor frecuencia de alteraciones olfativas (52,6. Se concluye que las alteraciones quimiosensoriales podrían estar asociadas a la COVID-19 por su alta prevalencia de los casos estudiados.

Lechien JR et al. ⁽⁶²⁾ realizaron una investigación con la finalidad de caracterizar clínicamente la enfermedad COVID-19 en 417 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmatorio mediante prueba molecular RT-PCR, realizaron una investigación no experimental, de tipo descriptivo realizada en 12 instituciones hospitalarias de diferentes países europeos como Francia, España e Italia durante el año 2020. Los resultados confirman que el 79,6% manifestaron anosmia, de ellos el 68,4% durante y después del inicio de los otros síntomas del cuadro clínico, con un tiempo de aparición entre el cuarto y sexto día de haberse instaurada la enfermedad. En base a los hallazgos se concluye que la infección por SARS-CoV-2 podría conducir a anosmia en pacientes con diagnóstico de la COVID-19.

Levinson, et al. ⁽⁶³⁾ realizaron un estudio de tipo observacional, analítico, de cohorte prospectiva durante el año 2020 a 42 pacientes hospitalizados con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente la enfermedad COVID-19. Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico, opinático o al juicio según los criterios de selección. Se recopilaban datos mediante la técnica de observación indirecta, y se aplicaron como instrumentos la guía de observación y las historias clínicas de los pacientes. Los resultados reportan que un 35,7 % presentaron y anosmia. Se concluye en el estudio que la anosmia podría ser un síntoma predictor de la enfermedad en los pacientes infectados por la COVID-19.

2.2.2. A nivel regional.

Sampaio R et al. ⁽⁶⁴⁾ realizaron un estudio en cuatro hospitales de la región de Recife, Brasil, durante el año 2020, con el objetivo de identificar los síntomas neurológicos en los pacientes COVID-19, a través de una metodología observacional, analítica de cohorte prospectiva, a 613 pacientes, mayores de 18 años, de edad, con diagnóstico COVID-19 confirmado mediante prueba molecular RT-PCR en tiempo real. Los resultados indican un mayor predominio en los hombres con un 54,6% del total de los casos, una media de 54 años; los síntomas neurológicos más frecuentes fueron la mialgia (25,6%), cefalea (22%), fatiga (22%), somnolencia (16%), anosmia (14%), desorientación (8,8), ageusia (7,3%) y convulsiones (2,8%).

Se concluye que los hombres adultos mayores, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2, y hábitos tabáquicos, fueron las variables con mayor asociación estadísticamente significativa con una estadía de hospitalización prolongada, mientras que los que presentaban anosmia presentaban un riesgo significativamente menos de fallecer ⁽⁶⁴⁾.

Olson D et al. ⁽⁶⁵⁾ realizaron en Guatemala durante el año 2020, un estudio con el objetivo analizar las características clínicas de la enfermedad respiratoria COVID-19, a través de una investigación cuantitativa, descriptiva, transversal a 1 833 trabajadores agrícolas de fincas bananeras. El método empleado fue el empírico y la técnica empleada fueron las encuestas y se usó la ficha clínica como instrumento. Las encuestadoras fueron quince enfermeras de los puestos de vigilancia centinela epidemiológica, las cuales fueron previamente capacitadas y entrenadas para el estudio, ellas tomaron las muestras respectivas para el diagnóstico; posteriormente los datos fueron recolectados y procesados estadísticamente.

Los resultados indican que el 43 % de total de los casos dieron positivo a las pruebas realizadas para diagnóstico COVID-19, los trabajadores que resultaron infectados reportaron anosmia en un 62,82%, y disgeusia en un 37,18%; estos resultados respaldan la priorización de una campaña inmediata de inmunización para COVID-19 en la población guatemalteca. Se concluye que cada vez más hay pruebas que el receptor ECA-2 se expresan en gran medida en los tejidos

olfatorios y orales, lo que pudiera explicarse con los hallazgos encontrados en este estudio ⁽⁶⁵⁾.

Fleitas PE y colaboradores ⁽⁶⁶⁾ en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, realizaron un estudio con el objetivo de determinar los principales signos y síntomas asociado en pacientes COVID-19 durante el año 2021. La metodología empleada fue de tipo no experimental, analítica, de cohorte prospectiva. Los datos incluyeron información clínica y demográfica. La población se dividió en cuatro grupos en cuatro grupos de edades: 0-17 años, 18-44 años, 45-64 años, y 65 a 103 años; se utilizó como técnica la guía de observación y como instrumento las fichas clínicas. Los resultados encontraron que los síntomas asociados a COVID-19 fueron fiebre (47%), anosmia (28%), disgeusia (12,5%), y cefalea (12,5%), sin embargo, la presentación de estos síntomas varió entre los grupos de edades. Se concluye que un modelo basado en múltiples factores puede usarse como un método de diagnóstico y detección rápida de caso COVID-19.

Sampaio R y colaboradores ⁽⁶⁷⁾ publicaron en Brasil, durante el año 2021, un estudio sobre cefalea y anosmia persistente asociada a COVID-19. Se trató de un reporte de caso de una paciente del sexo femenino, de 40 años de edad, con antecedentes de migraña en región frontal-temporal. El examen de prueba molecular RT-PCR fue positiva para COVID-19, la troponina, proteína c reactiva, hemograma, ferritina, alanina aminotransferasa y aspartato amino transferasa estuvieron dentro de los parámetros laboratoriales normales.

Los resultados reflejan que la anosmia apareció de forma súbita, asociado a dolor facial en región malar bilateral, descrito como un dolor opresivo, de intensidad moderada, a partir del quinto de la enfermedad. Se concluye que los hallazgos encontrados en la paciente coinciden con los reportados en la literatura, por la presencia de anomía súbita y cefalea persistente, lo que pudiera inferirse que probablemente el virus SARS-CoV-2 ingrese al SNC por la vía olfativa ⁽⁶⁷⁾.

Villarroel-Dorrego M et al. ⁽⁶⁸⁾ durante el año 2022, realizaron un estudio observacional, descriptivo, transversal, en una institución hospitalaria en Caracas, Venezuela, con el objetivo de describir los trastornos orosensoriales en pacientes previamente confirmados por COVID-19. El universo de estudio lo constituyeron 55 pacientes adultos. El método de muestreo empleado fue el no probabilístico;

los instrumentos de recolección aplicados fueron las historias clínicas. Los resultados arrojan que los hallazgos clínicos más relevantes fueron que el 40 % de los pacientes presentaron al menos una alteración de tipo oral, y el 60 % con alteraciones sensoriales, siendo la anosmia la más significativa con el 37,4%, seguido de disgeusia con 17,8%. Se concluye que trastornos orosensoriales fueron mayormente observadas en los pacientes contagiados por COVID-19, siendo la anosmia la variable clínica más significativa en el estudio, por lo que pudiera un síntoma predictor y marcador temprano de la infección por el virus SAR-CoV-2.

2.2.3. A nivel nacional.

Vázquez G y colaboradores ⁽⁶⁹⁾ con el objetivo de describir el primer paciente cero COVID-19 en Ecuador y analizar el manejo clínico según la evidencia científica, realizaron un reporte de caso clínico a través de una metodología descriptiva en el año 2020. La paciente estudiada fue una fémina, de 72 años de edad, residente en Madrid, España, de nacionalidad ecuatoriana, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, sin hábitos tabáquicos ni exposición a factores de riesgo respiratorio. Dentro de los hallazgos encontrados se observa una sintomatología de tos, fiebre, astenia, anomia, disgeusia y disnea progresiva. Se evidencia pupilas puntiformes reactivas a la luz, deshidratada, a la auscultación estertores crepitantes en ambas bases pulmonares con murmullo vesicular disminuido globalmente.

Entre los datos relevantes se logró evidenciar en la radiografía de tórax varias opacidades de forma multifocal con patrón de vidrio esmerilado. Se concluye que la edad avanzada, la comorbilidad presente y los síntomas presentados son predictores de agravamiento de enfermedad. En gran trayecto de su historia se le trató de forma empírica, se tomó como base experiencias de los manejos de otras neumonías provocadas por coronavirus y se fue implementando nuevas medidas terapéuticas, por lo que es imperativo promulgar nuevas investigaciones a fin de recaudar información de primera fuente y tomar decisiones futuras ⁽⁶⁹⁾.

Avendaño-Castro LP et al. ⁽⁷⁰⁾ realizaron un estudio en el Hospital General Alfredo Novoa Montenegro, de la ciudad de Guaranda, provincia Bolívar, Ecuador, durante el año 2020, con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente

la gravedad de pacientes internalizados en la institución por diagnóstico de COVID-19. Se empleó una metodología de enfoque metodológico cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal. Dentro de los resultados se destacan que hubo un predominio en los hombres con un 53,3%, grupo de edades más frecuentes comprendidos de 40 a 69 años de edad (42,3%), las enfermedades mayormente asociadas fueron la hipertensión arterial (22,3%), diabetes mellitus tipo 2(15,5%), el tabaquismo se presentó en un 10%. La sintomatología más frecuente fueron la tos (65%), fiebre (54,5%), disnea (46,5%,) y anosmia (37,8%). Se concluye que los pacientes adultos, de sexo masculino, con presencia de comorbilidades tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad por coronavirus COVID-19.

Carriel-Mancilla J et al. ⁽⁷¹⁾ con el objetivo de evaluar las características clínico-epidemiológica asociado a paciente COVID-19 contagiados por el virus SARS-CoV-2, realizaron un estudio en pacientes residentes en la ciudad de Guayaquil, Ecuador durante el año 2021. Se aplicó una investigación cuantitativa, no experimental, analítica, de cohorte retrospectiva, multicéntrica. La muestra fue constituida por 557 pacientes obtenidos de seis instituciones hospitalarias. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, laboratoriales, radiológicas, de pronóstico y terapéuticas.

Los resultados indican que el 62,03% perteneció al sexo masculino, el 74,02% correspondían a nexos epidemiológicos de contacto previo con personas con diagnóstico COVID-19, el 54,12% lo representaron pacientes adultos con más de 65 años de edad, la presencia de comorbilidades estuvo fuertemente asociadas a la COVID-19, y los síntomas más representativos fueron la tos (45,11%), anosmia (27,85%), y disnea (27,04%). Se concluye en el estudio que los hombres mayores de 65 años, con presencia de comorbilidades y con nexos epidemiológicos presenta una exposición mayor de contraer la COVID-19 y de complicaciones mayores.

Ortiz-Prado E et al. ⁽⁷²⁾ realizaron en Ecuador un estudio en el año 2021, con la finalidad de describir clínica y epidemiológicamente a los primeros 9 468 casos confirmados a nivel nacional, bajo una metodología de enfoque metodológico cuantitativo, no experimental, analítica. de cohorte retrospectiva, La fuente de

información fue recolectada del Registro Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ecuador. Se calculó la incidencia global, la tasa de letalidad, riesgo relativo, tasas brutas de mortalidad, y probabilidades relativas de muertes ajustadas por edad y sexo.

Dentro de los resultados los hombres representaron el 55,4% y las mujeres el 44,6%, las determinantes más frecuentes de mortalidad por COVID-19 con mayor significación estadística fueron la cefalea, tos seca y anosmia con un 43%, 41% y 36,1% respectivamente. Se concluye que estas observaciones ofrecen información clínica relevante a la comunidad de galenos para mejorar la calidad de atención y fortalecer la respuesta del país ante el brote.

Peñafiel-Guerrero KA et al. ⁽⁷³⁾ con el objetivo de evaluar la asociación entre el grado de severidad de la COVID-19 y las manifestaciones neurológicas, realizaron un diseño de estudio analítico, de cohorte retrospectivo durante el año 2021. La muestra lo constituyeron 334 pacientes, el método de muestreo fue probabilístico, de tipo aleatorio simple. Como resultado de la investigación se informa que el 74,1% del total de los casos presentaron manifestaciones neurológicas durante el estadio grave de la enfermedad. La cefalea, mialgia y anosmia fueron las manifestaciones más frecuentes con un 46,4%, 22,5% y 17,5% respectivamente. Se concluye que a mayor severidad de la COVID-19 existe un mayor riesgo de presentar manifestaciones neurológicas, por lo que podría explicarse un posible mecanismo de neuroinvasión del virus SARS-CoV-2.

Celi-Yépez EE et al. ⁽⁷⁴⁾ con el objetivo de identificar las alteraciones olfatorias y gustativa en pacientes atendidos por diagnóstico confirmatorio de COVID-19, efectuaron una investigación en el Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador, durante el año 2022. Se utilizó una metodología cuantitativa, observacional, descriptiva, de corte transversal. El universo de estudio fue representado por 121 participante a los cuales se les realizaron encuestas. Dentro de los resultados se reflejan que el 12,4% presentaron anosmia como alteración olfatoria, y el 9,1% mostraron ageusia como disfunción gustativa. Se concluye en el estudio que, los casos clasificados como leves fueron los más afectados por COVID-19, la anosmia y ageusia fueron las alteraciones quimiosensoriales mayormente

relacionadas con la enfermedad, y existió una recuperación total de los síntomas presentados en los pacientes.

2.2.4. A nivel local.

Soto-Rodríguez, M ⁽⁷⁵⁾ con el objetivo de caracterizar clínica-epidemiológicamente a los pacientes COVID-19 confirmados, realizó un estudio descriptivo, de corte transversal en el hospital Dr. Publio Escobar, Chimborazo, durante el año 2020. La investigación incluyó una muestra de 320 pacientes por el método de muestreo probabilístico. Se aplicó el método de observación y la técnica cuantitativa de observación indirecta. Los instrumentos de recolección de datos aplicados fueron las historias clínicas y formularios epidemiológicos, posteriormente se procesaron y analizaron los datos a través de la fase descriptiva o análisis univariado.

Dentro de los resultados encontrados se observa un predominio del grupo comprendido de 52 a 68 años de edad (64,07%), provenientes de zonas urbanas (68,75%), sexo femenino (57,82%). Las comorbilidades más frecuentes encontradas en el estudio fueron la hipertensión arterial (38,13%), diabetes mellitus tipo 2 (24,06%), y obesidad (13,12%). Dentro de las manifestaciones clínicas más representativas, se encontraron la fiebre (26,56%), tos (19,38%) y anosmia (15,94%). Se concluye que las mujeres, adultas mayores, residentes en zonas urbanas, con presencia de comorbilidades fueron variables representativas en los pacientes COVID-19 ⁽⁷⁵⁾.

Plascencia-Valdez, FR ⁽⁷⁶⁾ realizó un estudio de tipo descriptivo, correlacional, retrospectivo, con el objetivo de identificar las complicaciones y secuelas existentes en los pacientes con diagnóstico positivo COVID-19, del Hospital del IESS, provincia del Chimborazo, Ecuador, durante el año 2020. Se consideró a toda la población de estudio conformada por 192 pacientes con diagnóstico positivo confirmado mediante prueba molecular reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR). Dentro de los resultados se determinó que la mayor frecuencia de los pacientes infectados fueron hombres (55,7%), con un nivel de instrucción superior (32,8%), residentes en zona urbana (72,9%), los síntomas más frecuentes fueron la disnea (54,7%), tos (34,1%) y anosmia (17,3%).

Otros de los resultados obtenidos se encontraron que los trastornos tiroideos, alteraciones gástricas, hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron los antecedentes patológicos mayormente frecuentes en los pacientes examinados. Se concluye en el estudio que las notables complicaciones y secuelas por infección del SARS-CoV-2 fueron las de tipo respiratorias y osteomioarticular, por lo que guardan asociación con el grado de severidad de la enfermedad ⁽⁷⁶⁾.

Soto-Rodríguez, M & Reyes VM ⁽⁷⁷⁾ realizaron un estudio en la provincia Chimborazo, Ecuador, durante el año 2020, para evaluar la asociación entre la COVID-19 y las alteraciones olfatorias en pacientes previamente diagnosticados con COVID-19 mediante prueba RT-PCR. La metodología empleada fue cuantitativa, observacional, retrospectiva, con un diseño analítico de tipo caso-control multicéntrico. Se obtuvo una muestra de 105 pacientes por el método de muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, con una proporción de control-caso (2:1), y otros elementos de un estudio realizado anteriormente, quedando definido 35 en el grupo caso y 70 en el grupo control.

En su estudio utilizó la técnica de observación indirecta y los instrumentos utilizados fueron la historia clínica y una ficha de recolección de datos. Dentro de los resultados reportado por los autores, la anosmia fue disfunción olfativa con asociación estadísticamente significativa; con un Odds Ratio (OR) igual a 2,16; [(IC-95%:1,51-32,25)], la proporción de exposición en el grupo control fue de 57,15%, y en el grupo casos de 74,29%. Se concluye en el estudio que existe dos veces más posibilidad de que ocurra el evento (anosmia) asociado al factor de exposición (COVID-19), por lo que esta disfunción quimiosensorial podría ser un marcador temprano por la infección del SARS-CoV-2 ⁽⁷⁷⁾.

Anasicha-Yunga, NV ⁽⁷⁸⁾ realizó un estudio de análisis de supervivencia en pacientes diagnosticados por COVID-19, que ingresaron al Hospital de Alausí, provincia Chimborazo, Ecuador durante el año 2020. La metodología empleada fue de tipo exploratoria, descriptiva, comparativa, de corte transversal. Se aplicó el análisis comparativo a través de curva de supervivencia de Kaplan Mein, y observación exploratoria de aquellas variables con mayor relevancia. Dentro de los hallazgos encontrados se comprobó una media de 38 años de edad, con un 51,2% en el sexo femenino, el 64% de los casos positivos procedieron de pruebas

de esputo, las comorbilidades más representativas fueron los trastornos gastrointestinales (8%), e hipertensión arterial crónica (7,2%). La sintomatología mayormente frecuente estuvo identificada por la tos (57,31%), fiebre (45,14%), la disnea (21,49% y anosmia (21,03%). Se concluye en el estudio que las mujeres de mediana edad, con antecedentes de comorbilidades tienen un riesgo potencial de complicaciones y defunciones por la enfermedad COVID-19.

Soto-Rodríguez, M et al. ⁽⁷⁹⁾ durante el periodo 2022-2023 realizaron un estudio en el hospital Dr. Publio Escobar, provincia Chimborazo, Ecuador, con el objetivo de caracterizar las diferentes manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico COVID-19 confirmado, empleando una metodología de tipo descriptiva, de corte transversal. La población de estudio fue de 556 pacientes diagnosticados de COVID-19, y que al examen clínico presentaran alguna manifestación neurológica. La muestra se obtuvo por el método de muestreo probabilístico y a través de la fórmula de tamaño muestral, quedando definido 181 pacientes.

Se emplearon como método empírico, la observación; como técnica de recolección de la información, la cuantitativa pasiva o no participante y como instrumentos, la historia clínica, previa autorización de la institución para el acceso de la base de datos y registros del departamento de estadística. Posteriormente, la información fue procesada a través del paquete estadístico SPSS versión 21.0, los datos fueron analizados estadísticamente mediante análisis univariado para describir cada una de las variables incluidas en el estudio ⁽⁷⁹⁾.

Los resultados indican una media de edad de 56 años, en el sexo femenino (69,61%), con padecimiento previo de hipertensión arterial (34,81%), con un 56,35% de tiempo de duración de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron la cefalea (51,93%) y anosmia (24,31%). Dentro de las conclusiones se destaca que casi la totalidad de los pacientes estudiados en estadio grave, presentan alguna manifestación neurológica asociada a la COVID-19, por lo que a mayor grado de evolución de la enfermedad mayores secuelas neurológicas ⁽⁷⁹⁾.

En base a estos antecedentes, amerita especial importancia esta investigación, en la que se pretende determinar si efectivamente estos hallazgos encontrados forman parte de la semiótica de la enfermedad y se pudiera instaurar una correlación entre la COVID-19 y la anosmia, o si la presencia de esta alteración descrita en los artículos se presenta como resultado de procesos patológicos aislados, por coinfecciones con manifestaciones secundarias o por la inmunosupresión que desencadena el virus SARS-CoV-2.

2.3. Definición de términos básicos.

1. Aislamiento: se refiere al alejamiento de un sujeto infectado por una enfermedad infecto-contagiosa del resto de las demás personas, con el fin de evitar que se propague al resto de las personas sanas que lo rodean ⁽⁸⁰⁾.

2. Nexos epidemiológicos: Es el vínculo o antecedente de riesgo de contagio por contacto con personas o haber estado en un área de transmisión comprobada a través del tiempo de contagio por la que cursa la enfermedad ⁽⁸⁰⁾.

3. Paciente cero: Se designa esta terminología en el ámbito epidemiológico para referirse al primer individuo el cual es afectado por una enfermedad contagiosa y es capaz de transmitir la infección a muchas más personas. Sirve de referente para poder analizar el potencial de riesgo de contagio, así como la localización témporo-espacial del agente infectante ⁽⁸⁰⁾.

4. Pandemia: Es el aumento exponencial y progresivo de personas afectadas por una nueva enfermedad a partir de una epidemia ocasionada y que se extiende por localidades, países, regiones, continentes, hasta llegar a afectar a toda la población mundial ⁽⁸⁰⁾.

5. SARS-CoV-2: Nueva cepa viral que corresponde al grupo de los coronavirus, descubierta por investigadores y expertos en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China, a finales del año 2019, que no se había identificado previamente en seres humanos, y que produce la enfermedad Coronavirus COVID-19 ⁽⁸⁰⁾.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo y diseño de estudio.

El estudio se asume desde un enfoque metodológico cuantitativo, de alcance aplicada, nivel analítico y con una direccionalidad retrospectiva ⁽⁸¹⁾. De acuerdo a los criterios de CONCYTEC está orientada a lograr un nuevo conocimiento sobre un tema de salud vinculado a las políticas públicas del Ecuador, y a una de las líneas priorizadas por la Universidad Nacional de Tumbes, Perú ⁽⁸²⁾.

En diseño empleado es epidemiológico, no experimental (observacional), analítico, de tipo caso-control (Anexo 01).

3.2. Población, muestra y muestreo.

3.2.1. Población de estudio.

La población de estudio lo conformaron 8 276 pacientes adultos, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con presencia y ausencia de anosmia, expuestos o no a la COVID-19, atendidos en el Hospital Dr. Publio Escobar, perteneciente a la provincia Chimborazo, Ecuador, durante el periodo 2020-2021, información obtenida de las diferentes historias clínicas de los pacientes, registros estadísticos hospitalarios, y del Sistema de Vigilancia Epidemiológica COVID-19, cifras que permitió posteriormente calcular la muestra.

3.2.2 Definición de la Muestra (casos y controles).

El grupo casos quedó definido como aquellos pacientes con la presencia del evento o enfermedad (anosmia), expuesto o no a la COVID-19; y el grupo control como aquellos pacientes con ausencia del evento o enfermedad (anosmia), expuestos o no a la COVID-19.

3.2.3. Muestreo y tamaño muestral.

La muestra fue obtenida por el método de muestreo probabilístico, de tipo aleatorio simple, al azar, a partir del listado de los pacientes divididos en grupos.

Se marcó a cada miembro con un código o número específico, y el resultado de la muestra se obtuvo del ECHANT, un software generador de números aleatorios que permitió reflejar las muestras fiables del error de muestreo.

Para obtener el tamaño muestral se tomó como referencia la publicación de Soto-Rodríguez M & Reyes VM ⁽⁷⁷⁾, donde realizaron un estudio piloto, analítico, de tipo caso-control multicéntrico, con la finalidad de evaluar la asociación entre la COVID-19 y las alteraciones olfatorias, en la que se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en su investigación para el análisis de obtención del tamaño muestral.

3.2.4. Análisis para obtener el tamaño muestral.

La obtención de la muestra se realizó a través del Programa Estadístico Epi Info versión 7.2.4.0 para muestras independientes por el método “Unmatched case-control study (comparison of ill and not ill). Primeramente, se realizó el análisis para una proporción de control-casos 1:1, usando varias potencias estadísticas y los siguientes parámetros obtenidos del antecedente de estudio:

Proporción de casos expuestos: 74,29%, proporción de controles expuestos: 57,15%, nivel de confianza del 95%, y un Odds Ratio esperado de 2,16; los resultados se reflejan en la tabla 01.

Tabla 01.
Análisis del tamaño muestral. Proporción control-caso (1:1).

Potencia (%)	Tamaño de la muestra								
	Kelsey			Fleiss *			Fleiss con C/C		
	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total
80	121	121	242	120	120	240	131	131	262
85	138	138	276	137	137	274	148	148	296
90	162	162	324	160	160	320	171	171	342
95	200	200	400	197	197	394	208	208	416

*Tamaño de la muestra para aplicar chi cuadrado sin corrección de continuidad. C/C: con corrección de continuidad.

Fuente: Software Epi Info versión 7.2.4.0

Se realizó, además, el análisis para la proporción de dos controles por caso, aplicando varias potencias estadísticas, y los mismos parámetros de referencias anteriores: proporción de casos expuestos de 74,29%, proporción de controles expuestos de 57,15%, Odds Ratio esperado de 2,16, y un nivel de confianza del 95%, reflejándose los resultados en la tabla 02.

Tabla 02.

Análisis del tamaño muestral. Proporción control-caso (2:1).

Potencia (%)	Tamaño de la muestra								
	Kelsey			Fleiss*			Fleiss con C/C		
	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total
80	94	188	282	91	182	283	100	200	300
85	108	216	324	104	208	312	112	224	336
90	126	252	378	120	240	360	129	258	387
95	155	310	465	148	296	444	156	312	468

*Tamaño de la muestra para aplicar chi cuadrado sin corrección de continuidad. C/C: con corrección de continuidad.

Fuente: Software Epi Info versión 7.2.4.0

Los resultados del análisis reflejan varias cifras de tamaños muestrales en dependencia de las potencias estadísticas empleadas. Para la toma de decisión, el investigador decidió tomar un control por caso, debido a que en el presente estudio existen suficientes números de casos, por lo que la asignación equitativa en ambos grupos es alta, y lo suficientemente representativa, no siendo recomendable aumentar el número de controles en este caso específico. Se tomó en consideración, además, usar una potencia estadística del 90%, ya que hasta este rango tiene la capacidad de detectar alguna diferencia significativa si la tuviese una vez planteada la hipótesis en el diseño de estudio.

Se mantiene el intervalo de confianza del 95 % para facilitar la interpretación de los resultados en términos de magnitud y relevancia clínica, proporcionando una idea de la precisión con la que se ha efectuado la estimación de la magnitud y el tamaño del efecto. De este modo, tanto la potencia estadística del 90 % como el intervalo de confianza del 95%, permiten tener una idea acerca del poder estadístico de un estudio, y, por lo tanto, de la credibilidad de ausencia de hallazgos significativos. Finalmente, se consideró la fórmula de Fleiss con corrección de continuidad, quedando definida la muestra representativa por 342 pacientes, 171 en el grupo casos y 171 en el grupo control.

3.2.5. Estrategia muestral.

En primer momento, se consultó con el Departamento de Estadística y Admisiones del hospital quien suministró el listado del total de grupo de pacientes (casos incidentes) antes descritos. Los controles fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio simple, obtenidos del archivo de registros de la misma

institución hospitalaria y de la misma población fuente de los controles. De estos, se realizó una selección aleatoria por el software ECHANT. Posteriormente se procedió a revisar cada historia clínica seleccionada y a llenar la ficha de recolección de la información, si la historia clínica no cumplía con dichos requisitos (información incompleta requerida y/o criterios de exclusión), se extraía una nueva manera consecutiva hasta completar los 171 pacientes del grupo casos y los 171 del grupo control.

Para lograr una mayor eficiencia estadística del estudio, y evitar sesgos asociados a los factores de confusión, se realizó la técnica de apareamiento o matching individual, mediante el método de control de variables, seleccionando que cada control por caso tuviera las mismas características específicas comunes. Se aparearon los pares por sexo y edad con un intervalo de hasta 3 años, seleccionando un par lo más parecido entre sí, de esta manera, fue más fácil identificar los controles y los pares formados siendo lo más homogéneos posibles.

3.3. Control de sesgos.

La muestra fue seleccionada de la misma población fuente, y con las mismas características divididos en dos grupos: casos y controles. La selección del grupo casos, se obtuvo de pacientes con diagnósticos recientes o incidentes de la enfermedad, para evitar que se condicionaran sesgos de memoria, y la fuente de selección, se obtuvo a partir de historias clínicas, registros estadísticos hospitalarios y base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica COVID-19 de la misma institución para evitar sesgos de selección.

Para la selección del grupo control se tuvo en cuenta que los controles fuesen obtenidos de la misma base hospitalaria donde fueron obtenidos los casos, no solamente que estuvieran exentos de la enfermedad (anosmia), sino que existiera semejanza en la historia de exposición durante el periodo de tiempo en riesgo, es decir, que los controles fuesen comparables a los casos en el sentido en que ambos grupos habrían estado en igual riesgo de exposición (COVID-19) si la enfermedad y la exposición no estuvieran asociados; de esta forma, se garantizó una similitud y representatividad de la población fuente, evitando sesgos de selección e información.

Para evitar sesgos de confusión se utilizó la técnica de restricción y aleatorización a partir de la misma población fuente de casos, y así disminuir el efecto de confusores potenciales. Otro elemento importante que se consideró para la selección de los controles, fue que se midió con el mismo rigor la magnitud de exposición de interés de casos y controles.

Se realizó el mismo interrogatorio a todos los sujetos incluidos por un solo observador evitando sesgos de variación, se cumplió además con los estándares y protocolo de atención para el diagnóstico, y se aplicó la misma prueba diagnóstica de laboratorio molecular reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) a través de hisopado nasofaríngeo a todos los pacientes para evitar sesgos de detección o mala clasificación, (ver Anexo 02).

3.4. Criterios de elegibilidad.

3.4.1. Criterios de inclusión.

1.- Grupo Casos:

1.- Pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con presencia de anosmia, que hayan sido expuestos o no a un cuadro clínico de inicio repentino, compatible con infección respiratoria aguda COVID-19, con diagnóstico confirmatorio mediante la prueba molecular RT-PCR, independientemente del nexo epidemiológico que haya presentado o no, y que además hayan acudido a la institución hospitalaria durante el periodo de investigación.

2.-Aceptación y firma del consentimiento informado de participación en el estudio.

Grupo Control:

1.- Paciente adultos, mayores de 18 años, de ambos sexos, con ausencia de anosmia, que hayan sido expuestos o no a la COVID-19, confirmados mediante la prueba molecular RT-PCR, independientemente del nexo epidemiológico que presenten, y hayan asistido al establecimiento de salud durante el periodo del estudio.

2.-Que acepten participar y firmen el consentimiento informado de la investigación.

3.4.2. Criterios de exclusión.

Grupo Casos:

1.-Pacientes menores de 18 años de edad, que acudieron a la institución posterior al periodo establecido en la investigación.

2.-Pacientes con enfermedad neurodegenerativa, antecedentes de rinitis alérgica, congestión nasal y pólipos nasales.

3.- Pacientes con antecedentes de traumatismos craneal, cirugía nasal, lesión del nervio y bulbo olfatorio.

4.- Pacientes que hayan sido sometido a medicamentos, uso crónico de inhaladores o gotas nasales, que modifiquen o entorpezcan el proceso de olfacción.

5.- Paciente con falta de cooperación o no aceptación de plasmar su firma y el consentimiento informado de participación del estudio.

Grupo Control:

1.- Pacientes menores de 18 años, con otras enfermedades respiratorias diferente a la COVID-19.

2.- Casos sospechosos o probables COVID-19, y con nexos epidemiológicos.

3.- Pacientes con resultados de pruebas negativas para COVID-19.

4.-Pacientes asintomáticos con diagnóstico COVID-19 mediante pruebas confirmatorias.

5.- Paciente con falta de cooperación o no aceptación de plasmar su firma o consentimiento informado de participación.

3.4.3. Criterios de eliminación.

1.- Abandono voluntario del paciente durante la realización del estudio.

2.-Falta de seguimiento del paciente en sus respectivas mediciones por cambio de domicilio o fallecimiento.

3.- Aquellas historias clínicas y registros de los pacientes posterior a la fecha de estudio (desde el 01 de enero de 2022 en adelante).

3.5. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.

3.5.1. Métodos empleados.

1.- Métodos de nivel teórico.

Histórico-lógico: Permitió caracterizar los antecedentes históricos de problema a nivel internacional, regional, nacional y local.

Análisis-síntesis: Se aplicó para la identificación de los problemas observados en la consulta.

Inductivo-deductivo: Usado para la concreción del instrumento de aplicación a partir de los referentes teóricos.

Hipotético-deductivo: Para la formulación de la hipótesis a partir de los referentes teóricos.

2.- Método de nivel empírico.

Método de la Observación: Permitió conocer la realidad mediante la percepción directa del objeto de estudio.

3.5.2. Técnicas de recolección de datos.

Técnica cuantitativa de observación directa e indirecta.

La técnica de observación indirecta se usó para registrar las variables de interés en el estudio (sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas), observables en los pacientes examinados.

La técnica de observación directa se utilizó para medir las variables clínicas higiene oral deficiente y la anosmia.

3.5.3. Instrumentos de recolección de datos.

El instrumento que se aplicó fue una ficha de recolección de datos, creada por el propio autor (Anexo 03), a partir de dos fuentes de información secundaria: Historia Clínica Odontológica (Anexo 04) y el Test de Identificación de Olores (Anexo 05), alineada a la técnica de observación, lo cual permitió recolectar los datos e información necesaria en relación al objeto de estudio.

La Historia Clínica Odontológica, es el Formulario 033/MSP, usado en toda la Red Pública del Sistema Nacional de Salud. Fue validada en el año 2008, por la Dirección Nacional de Normatización, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, de uso ambulatorio y hospitalario, caracterizada por su veracidad, integralidad, pertinencia, secuencialidad, disponibilidad y calidad de registro ⁽⁸³⁾.

Para dilucidar la pérdida total del olfato o anosmia entre los tipos de alteraciones olfatorias presentes en los pacientes examinados, se aplicó el Test de identificación de Olores “Sniffin Sticks Screening SSST”, instrumento validado y estandarizado, diseñado en el año 1997 por Hummel et al. ⁽⁸⁴⁾ la cual fue adaptado a la versión original, con una actualización y traducción al español, en el año 2007, aplicada en la Universidad Complutense de Madrid, España. Este instrumento mide intensidad, discriminación e identificación de olores a través de doce dispositivos tipo lápiz, con dispensador de olor, que son presentados a los pacientes por tres segundos, y a una distancia de dos centímetros de las fosas nasales. Ha sido utilizado por otros estudios anteriores, cuya validez y confiabilidad está demostrado con excelentes resultados investigativos.

La ficha de recolección de datos que se aplicó, fue basada en una lista de cotejo, que, por su simpleza, requirió un lapso breve de tiempo para su elaboración, se definieron los aspectos necesarios a evaluar, objetivos del instrumento e instrucciones de llenado. El contenido de los ítems fue elaborado teniendo en cuenta su correspondencia con el indicador establecido para cada variable, los ítems fueron precisos, no ambiguos, entendibles y precisos. No presentó errores ortográficos ni en la sintaxis o redacción, se adaptó a la población objeto de estudio, objetivos establecidos en la investigación y operacionalización de las variables, por lo que la información obtenida y aplicabilidad fue de manera rápida y concreta.

Es un instrumento estructurado por una página, con un formato cuya presentación, contiene el nombre de instrumento, instrucciones de llenado y tres elementos que se describen a continuación:

1.Aspectos administrativos: Logo y nombre de la universidad, e institución adscrita a la cual pertenece el investigador, apellidos, nombres y firma del evaluador.

2.Datos generales: Nombre de la institución ejecutora del estudio, provincia, país, nombres y apellidos del/a paciente (solo para conocimiento del investigador), ya que se respeta el principio ético de la confidencialidad, se incluye además la fecha de evaluación y el código designado a cada paciente.

3.Criterios de medición y definición de las variables: Las de tipo sociodemográficas como sexo se recogieron a través de dos categorías (masculino y femenino), la edad se tomó en cuenta los años cumplidos del/a paciente en el momento de la investigación, y la zona de residencia a través de las categorías rural y urbana.

Para la variable clínica, higiene oral deficiente, se dividió en las categorías presente y ausente. Dentro de las variables epidemiológicas, se encontraron el grado de evolución clínica de la COVID-19, que se midieron en cuatro categorías: leve, moderado, grave y crítico, según criterios clínicos definidos por la OMS ⁽³⁰⁾; se contempló además, la variable hábitos tabáquicos clasificada en si/no, y la variable comorbilidades, que se midió en nueve categorías: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipemia, demencia senil, neoplasia, y ningún antecedente. Finalmente, se incluyeron las variables: exposición a la COVID-19, clasificada como expuesto y no expuesto, y anosmia, dividida como ausente o presente.

La ficha, al ser una lista de chequeos, cuenta con datos puntuales, por lo que no se necesita validar, ya que las fuentes de información de los datos han sido obtenidas de instrumentos fiables, válidos, objetivos, consistentes, calibrados, de fácil aplicabilidad, que no ha requerido de un tiempo previo de entrenamiento para su aplicación. Se ha aplicado por un solo observador en el menor tiempo posible, de bajo costo, fácil conservación y transporte de los elementos que lo conforman, y sobre todo reproducible a la muestra seleccionada.

3.6. Procedimiento para la recolección de datos.

Como parte del proceso administrativo, se entregó una carta de los involucrados en la investigación a la máxima autoridad de la institución (Anexo 06), en la que se solicitó disponibilidad y autorización para hacer uso de las historias clínicas de los pacientes, acceder a los registros estadísticos, y a la base de datos del

Sistema de Vigilancia Epidemiológica COVID-19, durante el periodo desde el 16 de marzo de 2020 al 31 de diciembre de 2021.

Posteriormente, la directora del hospital emitió un Memorando de respuesta, dirigido al jefe del Departamento de Estadística del Hospital con copia a los interesados en la ejecución del estudio (Anexo 07), para poder acceder a las historias y registros correspondientes. En los ambientes del Departamento de Estadística, se identificaron de forma retrospectiva, y se procedió a filtrar los registros e historias clínicas de los pacientes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión establecidos en la investigación, el tamaño muestral definido, y tiempo establecido en la investigación.

Cada paciente del grupo caso fue emparejado de forma randomizada y retrospectiva con un control. Se aparearon por sexo y por edad con un intervalo de 3 años. Una vez que se recopilaron las historias clínicas de los pacientes que conformaron la muestra de estudio, se procedió a llenar la ficha de recolección de datos, para posteriormente, confeccionar la base de datos de la investigación, para su procesamiento y análisis estadístico.

3.7. Plan de procesamiento y análisis de datos.

El procesamiento y análisis de los datos estuvo encaminado a describir las variables utilizadas en la muestra de estudio y a identificar las relaciones significativas de las variables en relación a los objetivos planteados y a las hipótesis establecidas.

Una vez que se recolectaron los datos obtenidos, estos se sometieron a un proceso de codificación, luego se transfirieron a una base de datos previamente creada por el investigador, a partir de los registros estadísticos hospitalarios. Se utilizó de manera online, el Programa Software Estadístico SPSS versión 21.0, ingresando los datos con doble digitador directo online.

Se procedió a utilizar las diferentes herramientas estadísticas, de acuerdo a los objetivos del estudio, nivel de medición, naturaleza de las variables, tipo de hipótesis formulada y diseño requerido para comprobar dicha hipótesis.

3.7.1. Análisis univariado o fase estadística descriptiva.

La fase estadística descriptiva se realizó para dar salida al objetivo específico 1, que trató de caracterizar a la muestra de estudio según las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas. El análisis se realizó a través de las medidas de distribución (frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central (media aritmética, para la variable cuantitativa). También para la variable edad, se empleó la desviación estándar como medida de dispersión. Una vez analizados estos datos, fueron agrupados en tablas estadísticas, siguiendo el formato establecido en el reglamento de la universidad.

3.7.2. Análisis bivariado o fase estadística inferencial.

La fase estadística inferencial se recurrió para dar salida a los objetivos específicos 2, 3 y 4. Para el caso del objetivo específico 2, que buscó determinar la asociación entre los pacientes con anosmia expuestos a COVID-19 en muestras no pareadas y pareadas, se realizaron dos estrategias, la Prueba de Contraste de Hipótesis o Significación estadística Chi cuadrado de Pearson, y la medida de asociación epidemiológica Odds Ratio (OR) crudo y ajustado, con una significación estadística de 0,05, y un nivel de confianza del 95%, usando el método exacto de Mid-P o expansión de la serie de Taylor.

La Prueba Chi Cuadrado de Pearson se utilizó para comprobar que la relación observada en los sujetos fuese significativa, y la OR se aplicó para comparar las veces que los enfermos (anosmia) tuvieron exposición a COVID-19, versus las veces que no tuvieron el antecedente de exposición, se analizó primeramente la muestra de estudio sin apareamiento a través del cálculo “Unmatched Case-Control Study”, y posteriormente el análisis con apareamiento, por el método de emparejamiento individual, formado pares por edad y sexo, se usó la fórmula de “Matched Pair Case-Control Study”, ambas muestras analizadas del Software estadístico Epi Info versión 7.2.4.0.

Para dar salida al objetivo específico 3, que buscó analizar la asociación entre el grado de evolución clínica COVID-19 y la anosmia, se usó el coeficiente biserial por rangos (r_b), por ser la variable grado de evolución clínica de la COVID-19, una variable cualitativa ordinal, y la variable anosmia, de tipo cualitativa nominal

dicotómica, se aplicó además la prueba χ^2 por ser ambas variables de tipo cualitativas. También se analizó la intensidad y fuerza de asociación entre las variables estudiadas a través de los coeficientes Phi y V de Crámer. El análisis se hizo a través de una tabla rectangular de 4x2.

Para dar salida al objetivo 4 que buscó evaluar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas, se tuvieron en cuenta varias pruebas estadísticas para muestras independientes dependiendo del tipo y nivel de medición de cada una de las variables.

En todas las variables se aplicó el Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianzas, clasificándola en categorías dicotómicas teniendo en cuenta que su análisis se hace en base a tablas cruzadas. Para las variables de naturaleza categóricas o cualitativas (sexo, zona de residencia, higiene oral deficiente, hábitos tabáquicos y comorbilidades), se aplicó además el estadígrafo Chi Cuadrado de Pearson y Test exacto de Fisher, con un nivel de confianza del 95 % y valor de $p \leq 0,05$.

3.7.3. Análisis multivariado.

El objetivo 5 se basó en diseñar un modelo que permitió predecir la influencia del comportamiento entre las determinantes sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en la anosmia (variable de respuesta). Se realizó el análisis multivariado, mediante un modelo de regresión logística binaria no condicional, por el método de introducir y analizar múltiples factores de manera simultánea, para identificar asociaciones significativas, establecer relaciones causales entre las variables explicativas y la variable de respuesta, verificación de potenciales confusores y ajuste del modelo.

Se incluyeron en el modelo las variables independientes que resultaron estadísticamente significativa en el análisis bivariado; las cuales fueron zona de residencia(rural/urbana), higiene oral deficiente(presente/ausente), hábitos tabáquicos(si/no), insuficiencia renal crónica(si/no), y neoplasia(si/no); y la variable dependiente anosmia (presente/ausente), posteriormente se procedió a su interpretación en base a los resultados obtenidos en sus OR ajustados con sus respectivos intervalos de confianza. La bondad del ajuste final de modelo se analizó mediante el Test de Hosmer y Lemeshow.

Una vez que se comprobó que el modelo cumplió con las pruebas de ajuste, se procedió a determinar el punto de corte, con lo cual se pudo interpretar la predicción en base al valor obtenido. Para calcular la validez de los predictores clínicos para la anosmia en pacientes expuestos a COVID-19, se analizaron los parámetros de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP), valores predictivos negativos (VPN), y razón de probabilidad (likelihood ratio) con sus respectivos intervalos de confianza para un p menor o igual que 0,05. Se pudo comprobar, además, el rendimiento del modelo de predicción clínica utilizando diferentes puntos de corte.

3.8. Consideraciones éticas.

Inicialmente el protocolo fue enviado al Comité de Ética e Investigaciones Científicas del hospital Dr. Publio Escobar, en el que fue sometido a evaluación y aprobado mediante Resolución N°. 104/2023/MSP-DDS06D04-HPE, de fecha 17 de mayo de 2023 (Anexo 08), posteriormente se emitió el correspondiente aval (Anexo 09). De la misma manera el Comité constató que el presente estudio no transgrede los procedimientos éticos, y aseguró el seguimiento del estudio durante su desarrollo, siguiendo lo que establece la normativa legal vigente mediante Acuerdo Ministerial 4889, sobre el Reglamento de los Comités de Ética e Investigaciones Científicas en Seres Humanos para las instituciones públicas y privadas del sistema nacional de salud ecuatoriano ⁽⁸⁵⁾.

Una vez emitido el correspondiente aval, se procedió a realizar la recolección del dato primario según el cronograma previsto. Se garantizó a todos los pacientes incluidos, la protección de los datos de identidad personal, estos datos solo fueron usados con fines científicos, y siempre para mejorar, de acuerdo con las evidencias clínicas, los posibles patrones de conducta médica o sugerencia a los protocolos de tratamiento existentes. Todo el personal que trabajó directamente sobre los pacientes, fueron informado sobre los objetivos del estudio, así como la utilidad que tuvo desde el punto de vista práctico e investigativo.

Los pacientes que no quisieron participar fueron sometidos la intervención habitual fuera del estudio, y aquellos que aceptaron su participación firmaron el consentimiento escrito (Anexo 10), de forma voluntaria, espontánea, garantizando por parte del investigador la mayor discreción posible, y asegurando la

confiabilidad de los resultados y observaciones. Finalmente, fueron informados sobre la fecha y hora de presentación para realizar la intervención.

También se les comunicó que en cualquiera de las etapas de la investigación, podrían retirarse si así lo considerasen necesario, dado muestra de respeto a los cuatro principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia, y no maleficencia; además se garantizó la confidencialidad de los datos, siguiendo las normas deontológicas reconocidas por el Código Internacional de Bioética en Seres Humanos, en la que la Asamblea Médica Mundial en su última actualización ha promulgado la declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los profesionales de la salud en las investigaciones en seres humanos, ratificado en la sexagésimo cuarta asamblea desarrollada en Brasil en el año 2013 ⁽⁸⁶⁾.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Resultados.

4.1.1. Características sociodemográficas, clínica y epidemiológicas de la muestra.

Se examinaron a un total de 342 pacientes, divididos en 171 pacientes tanto en el grupo casos como en el control. La media de edad fue de $62,9 \pm 8,014$ años, (rango: 35 a 84 años), que indica afectación en pacientes jóvenes y adultos mayores, prevaleciendo el sexo femenino (69,6%), y aquellos que residen en zona urbana (grupo casos: 82,5% / grupo control: 97,1%).

Tabla 03.

Caracterización de la muestra de estudio según variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.

Variables sociodemográficas						
Edad	Grupo casos (Presencia de anosmia) (\bar{X} -DS)		Grupo Control (Ausencia de anosmia) (\bar{X} -DS)		Total (\bar{X} -DS)	
	62,67-7,417		63,13-8,585		62,9-8,014	
Sexo	Grupo Casos (n=171)		Grupo Control (n=171)		Total (n=342)	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	54	31,6	50	29,2	104	30,4
Femenino	117	68,4	121	70,8	238	69,6
Zona de residencia						
Rural	30	17,5	5	2,9	35	10,2
Urbana	141	82,5	166	97,1	307	89,8
Variable clínica						
Higiene oral deficiente						
Si	51	29,8	1	0,6	52	15,2
No	120	70,2	170	99,4	290	84,8

El 86,5 % de pacientes con antecedentes de hábitos tabáquicos presentaron anosmia. De los 52 pacientes que presentaron higiene oral deficiente, el 29,8% estuvieron identificados en el grupo casos. El 61,4% de los pacientes cursaron una evolución clínica COVID-19 de tipo leve, comportándose de manera similar en ambos grupos de estudios. Las comorbilidades más frecuentes fueron la

hipertensión arterial (44,7%), diabetes mellitus tipo 2(16,4%), dislipemia (6,4%), y obesidad (5,3%), (ver tabla 03).

Tabla 03. «Continuación».

Variables epidemiológicas	Grupo casos (Presencia de anosmia)		Grupo Control (Ausencia de anosmia)		Total	
Hábitos tabáquicos						
Si	148	86,5	11	6,4	159	46,5
No	23	13,5	160	93,6	183	53,5
Grado de evolución clínica de la COVID-19						
Leve	103	60,2	107	62,6	210	61,4
Moderado	57	33,3	44	25,7	101	29,5
Grave	6	3,5	16	9,4	22	6,4
Crítico	5	2,9	4	2,3	9	2,6
Comorbilidades						
Hipertensión arterial	86	50,3	67	39,2	153	44,7
Diabetes Mellitus tipo 2	31	18,1	25	14,6	56	16,4
Obesidad	8	4,7	10	5,8	18	5,3
Insuficiencia renal crónica	6	3,5	0	0	6	1,8
EPOC	9	5,3	7	4,1	16	4,7
Dislipemia	9	5,3	13	7,6	22	6,4
Demencia Senil	3	1,8	9	5,3	12	3,5
Neoplasia	2	1,2	2	1,2	4	1,2
Ningún antecedente	17	9,9	38	22,2	55	16,1

Nota: EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. \bar{X} : Media aritmética. DS: Desviación estándar.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

4.1.2. Asociación entre los pacientes con anosmia expuestos a COVID-19 en muestras no pareadas y pareadas.

Para el análisis del OR crudo, de un total de 342 pacientes, se obtuvieron que, 130 presentaron anosmia expuestos a COVID-19, 44 pacientes con ausencia de anosmia expuestos a COVID-19, 41 pacientes con presencia de anosmia sin exposición, y 127 pacientes con ausencia de la enfermedad sin exposición a COVID-19; se obtuvo como resultado un OR crudo de 9,152; [(IC-95%:5,60-14,9)], (tabla 04).

Tabla 04.

Análisis de asociación entre la COVID-19 y anosmia en la muestra de estudio.

Análisis de medida de asociación Odds Ratio crudo				
Enfermedad: Anosmia				
Factor de riesgo	Grupo casos	Grupo control	Total	OR- IC:95%
COVID-19	Presencia de anosmia	Ausencia de anosmia		
Expuestos	130	44	174	
No expuestos	41	127	168	9,152-(5,60-14,9)
Total	171	171	342	
Análisis de medida de asociación de Odds Ratio ajustado (método emparejamiento)				
Grupo Casos	Grupo Control		Total	OR- IC-95%
	Expuestos	No Expuestos		
Expuestos	32	98	130	
No Expuestos	12	29	41	8,166-(4,48-14,8)
Total	44	127	171	

Fuente: Análisis del Software estadístico Epi Info versión 7.2.4.0

Para obtener el OR ajustado se conformaron pares por grupos de edad y sexo. De 171 pacientes, 32 pares fueron representados en la celda concordante por casos y controles expuestos, 98 pacientes conformaron los pares de la celda discordantes por casos expuestos y controles no expuestos, 12 pares fueron representados por la celda discordante de casos no expuestos y controles expuestos, y por último se formaron 29 pares de la celda concordante, formado por casos y controles no expuestos. Una vez aplicado la fórmula para casos y control por emparejamiento se obtiene un OR ajustado de 8,166; [(IC-95%:4,48-14,8)], (ver tabla 04).

De los valores de OR se desprende que los sujetos expuestos al factor de riesgo COVID-19, exhiben una razón de ventaja; para el caso del OR ajustado presentan unas 8,166 veces más posibilidades de desarrollar el evento con respecto a quienes no estuvieron expuestos [IC-95%:4,48-14,8]. De esta forma se confirma la “H₁: existe asociación entre los pacientes expuestos a COVID-19 en las muestras no pareadas y pareadas”. Este hallazgo resulta útil en cuanto a las asociaciones y complicaciones que se presentan en la identificación de olores una vez se ha estado expuesto a la COVID-19.

4.1.3. Asociación entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y anosmia en los pacientes atendidos.

Los distintos estadísticos calculados, como el Coeficiente Biserial por rangos (Coef. R_b: 0,031; p.0,958>0,05), el Chi² (6,40, p.0,093>0,05), V de Crámer (0,037) y Coeficiente Phi (0,136) ambos con un p.0,093>0,05, indican que no existe

asociación entre el padecimiento de la anosmia en pacientes expuestos a COVID-19 y el grado de evolución clínica de la COVID-19; por tanto, se acepta la H_0 , ausencia de asociación. En tal sentido, se puede padecer de anosmia en cualquier fase o estadio de la COVID-19, sin que resulte determinante la severidad de la evolución clínica en que se encuentre, (tabla 05).

Tabla 05.

Análisis asociativo entre anosmia y el grado de evolución clínica de la COVID-19.

Categorías	n	%	Coef. R_b	Sig.	IC-95%		V de Crámer	Phi	Chi ²	Sig.
					LI	LS				
Leve *	103	60,2								
Moderado *	57	33,4	0,031	,958	0,749	1,921	0,137	0,136	6,406	,093
Grave *	6	3,5								
Crítico *	5	2,9								

Nota: Coef. R_b : Coeficiente biserial por rangos; Sig. Bil: Significación asintótica bilateral; Li: Límite inferior; LS: Límite Superior.

* Las categorías del grado de evolución clínica del COVID-19 se clasifican según criterios de manejo clínico establecidos en el OMS ⁽³⁰⁾.

4.1.4. Asociación entre las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológicas en los adultos investigados.

Los resultados reflejan que la variable sexo, no mostró asociación significativa [Chi²:0,221; p.0,638>0,05]; OR=1,117[(IC-95%:0,704-1,771), se acepta H_0]. Esto indica que la enfermedad se puede contraer independientemente del sexo que presente, (tabla 06).

Tabla 06.

Análisis bivariado de las determinantes sociodemográficas, clínica y epidemiológicas en la muestra de estudio.

Variables	Grupo Casos (Presencia de anosmia) (n=171) n-%	Grupo Control (Ausencia de anosmia) (n=171) n-%	OR	IC (95%)	Chi ²	Sig.bil.
Sexo						
Masculino	54-31,6	50-29,2				
Femenino	117-68,4	121-70,8	1,117	0,704-1,771	0,221	0,638
Zona de residencia						
Rural	30-17,5	5-2,9				
Urbana	141-82,5	166-97,1	1,142	1,054-1,375	19,893	<,001
Higiene oral deficiente						
Si	51-29,8	1-0,6				
No	120-70,2	170-99,4	72,250	9,848-530,04	56,69	<,001
Hábitos tabáquicos						
Si	148-86,5	11-6,4				
No	23-13,5	160-93,6	93,597	44,103-198,63	220,60	<,001

Tabla 06. «Continuación».

Variables		Grupo Casos (Presencia de anosmia) (n=171) n-%	Grupo Control (Ausencia de anosmia) (n=171) n-%	OR	IC (95%)	Chi ²	Sig.bil.
Comorbilidades							
HTA	Si	79-46,2	74-43,3				
	No	92-53,8	97-56,7	1,126	0,735-1,724	0,296	0,587
DM-2	Si	29-17,0	27-15,8				
	No	142-83,0	144-84,2	1,089	0,614-1,932	0,085	0,770
OBES.	Si	10-5,8	8-4,7				
	No	161-94,2	163-95,3	1,266	0,487-3,288	0,235	0,628
IRC	Si	9-5,3	0-0				
	No	162-94,7	171-100	2,056	1,841-2,295	9,243	<,001
EPOC	Si	9-5,3	6-3,5				
	No	162-94,7	165-96,5	1,528	0,532-4,390	0,628	0,428
DISLIP.	Si	13-7,6	9-5,3				
	No	158-92,4	162-94,7	1,481	0,616-3,562	0,777	0,378
D.SENIL.	Si	7-4,1	5-2,9				
	No	164-95,9	166-97,1	1,417	0,441-4,556	0,345	0,557
NEOPL.	Si	4-2,3	0-0				
	No	167-97,7	171-100	2,024	1,827-2,255	44,047	<,001
NA	Si	28-16,4	27-15,8				
	No	143-83,6	144-84,2	1,044	0,586-1,860	0,022	0,883

Nota: HTA: Hipertensión Arterial; DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2; OBES: Obesidad; IRC: Insuficiencia renal crónica; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; DISLIP: Dislipemia. D.SENIL: Demencia Senil, NEOPL: Neoplasia. Ningún Antecedente. OR: Odds Ratio; IC-85%: Intervalo de confianza al 95 %; Chi ²: Chi Cuadrado de Pearson; Sig.bil.: Significación asintótica bilateral

Fuente: Software Estadístico SPSS versión 21,0.

En cuanto a la variable zona de residencia se constata que existe diferencias significativas, [Chi²:19,893; p.<,001; se rechaza H₀], calculándose un OR=1,142; [(IC-95%:1,054-1,375)]. Esto indica que los pacientes que residen en zona urbana tienen mayor probabilidad de contraer la enfermedad, lo que podría ser una consecuencia del contacto social propio de las zonas citadinas, (tabla 06).

El análisis de la variable clínica mostró que la higiene oral deficiente exhibe asociación estadísticamente significativa con la COVID-19, [Chi²:56,69; p.<,001; se rechaza H₀], un OR=72,250; [(IC-95%:9,848-530,04. Esto revela que el deterioro de la higiene oral pudiera ser un factor desencadenante en el desarrollo de la COVID-19. Estos resultados permiten enfocar el esfuerzo hacia la identificación de este tipo de indicador para prevenir complicaciones clínicas en la afección, puesto que la probabilidad identificada es aproximadamente 72 veces mayor para quienes carecen de una buena higiene oral, (ver tabla 06).

Para las variables de tipo epidemiológica, los resultados indican que las variables con asociaciones estadísticamente significativa, y con p menores a 0,05, fueron

los antecedentes de hábitos tabáquicos [Chi^2 :220,60; $p.<.001$; se rechaza H_0], $\text{OR}=93,597$; [(IC-95%:44,103-198,63)], insuficiencia renal crónica [Chi^2 :9,243; $p.<.001$; se rechaza H_0], $\text{OR}=2,056$; [(IC-95%:1,841-2,295)], y neoplasia [Chi^2 :44,047; $p.<.001$; se rechaza H_0], $\text{OR}=2,024$; [(IC-95%:1,827-2,255)], por lo que se infiere estadísticamente, en función de las razones de ventajas, que los pacientes fumadores, con patologías renales y neoplásicas, tienen mayor probabilidad de desarrollar el evento. El resto de las comorbilidades no mostraron significación estadística [Chi^2 ; $p.>0,05$; se acepta H_0], (tabla 06).

4.1.5. Modelo explicativo-predictivo.

La Prueba de Hosmer y Lemeshow revela un valor ($X^2=0,920$; $p.0,0985 > 0,05$, se acepta la " H_0 el modelo es aceptable" por lo que los eventos observados y esperados son similares o no difieren estadísticamente. En términos de bondad de ajuste, de acuerdo al estadístico C, el valor de Chi^2 toma un valor próximo a 1, por lo que se interpreta que el modelo propuesto es adecuado, presenta una buena calibración en términos de validez, y posee un fuerte poder explicativo.

Existe mayor probabilidad de presentar anosmia en pacientes expuestos a COVID-19 según los resultados del modelo predictivo, tomando como punto de corte 0,5, (ver tabla 07).

De los cinco factores considerados como variables independientes, el estadístico de Wald solo confirma que los hábitos tabáquicos (HT): [Wald:4,861; $p.0,004 < 0,05$], con un OR ajustado de 52,61; [(IC-95%:6,873-69,320)], y la higiene oral deficiente (HOD): [Wald:4,936; $p.0,002 < 0,05$], OR ajustado de 65,18; [(IC-95%:4,034-100,32)], tiene poder explicativo para el modelo, por tanto, la insuficiencia renal crónica, la zona de residencia y la neoplasia, resultan de poca utilidad explicativa, (tabla 07).

Tabla 07.

Análisis multivariado por regresión logística binaria.

	B	Error St.	Wald	gl	Sig.	Exp B	95 % CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
Insuficiencia renal crónica	-,036	,136	,894	1	,182	1,665	0,856	1,375
Zona de residencia	-,151	,052	,199	1	,890	1,077	0,810	1,078
Hábitos tabáquicos	,750	,034	4,861	1	,004	52,61	6,873	69,320
Higiene oral deficiente	,112	,050	4,936	1	,002	65,18	4,034	100,32
Neoplasia	-,025	,192	,771	1	,135	1,236	0,711	1,402
Constante	-8,422	6,558	1,649	1	,199	,000		

Variables especificadas en el paso 1. B: Gradiente χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow) =0,920 y p=0,0985. gl: Grados de libertad; Exp B =OR. **Fuente:** modelo de recogida de datos.

De acuerdo a los resultados anteriores, se tomaron aquellos factores con un estadístico de Wald <0,05. En la tabla 08 se muestran los parámetros de validez predictiva incluido en el proceso de diagnóstico de anosmia asociado a pacientes con exposición a COVID-19. Los resultados reflejan que los factores predictivos de forma aislada no fueron muy sensibles para establecer el diagnóstico de esta condición, (HT:42,6; HOD:49,5), sin embargo, la combinación de hábitos tabáquicos, junto a una higiene oral deficiente (HT+HOD) fueron elementos diagnósticos altamente específicos (E:99,3), con un elevado valor predictivo positivo (VPP:94,6). Esto refleja que la predicción requiere de la consideración conjunta de factores, siendo esto una respuesta de la complejidad del análisis al respecto.

Tabla 08.

Análisis de los parámetros de validez de los predictores clínicos de anosmia.

Predictores clínicos	S	E	VPP	VPN	AUC	IC-95%		p
						Límite Inferior	Límite Superior	
HT	42,6	63,4	62,8	53,7	0,65	0,64	0,67	<0,0001
HOD	49,5	75,1	73,3	66,4	0,76	0,75	0,78	<0,0001
HT+ HOD	18,0	99,3	94,6	50,7	0,79	0,57	0,60	<0,0001

Nota: HT: Hábitos tabáquicos; HOD: Higiene oral deficiente; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictor positivo; VPN: Valor predictor negativo; AUC: Área bajo la curva receptor-operador; IC-95%: Intervalo de confianza al 95 %.

En cuanto al rendimiento del modelo de predicción clínica, los resultados de la capacidad predictiva y precisión del modelo aumenta progresivamente hasta

alrededor de una probabilidad del 90 %, [(AUC:0,81; IC-95%-0,80-0,83)], y una precisión del 81,4 %, (ver tabla 09).

Tabla 09.

Rendimiento del desempeño del modelo de predicción clínica de anosmia.

Probabilidad de anosmia	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC	IC-95%	Precisión
Mayor del 50 %	94,8	35,3	61,5	82,2	1,44	0,18	0,65	0,64-0,64	64,3
Mayor del 60%	89,4	48,4	66,1	78,0	1,70	0,23	0,68	0,67-0,70	69,8
Mayor del 70%	85,5	60,9	71,4	79,2	2,18	0,21	0,73	0,72-0,76	73,6
Mayor del 80%	82,6	70,7	76,3	78,4	2,84	0,25	0,77	0,76-0,79	75,7
Mayor del 90%	79,1	83,5	84,6	76,6	5,17	0,27	0,81	0,80-0,83	81,4
Mayor del 95%	70,8	90,6	90,3	72,4	8,77	0,30	0,81	0,80-0,83	80,8

Nota: S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictor positivo; VPN: Valor predictor negativo; LR+: Likelihood ratio positivo; LR-: Likelihood ratio negativo; AUC: Área bajo la curva receptor operador; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

4.2. Discusión.

Esta investigación tuvo como propósito analizar la asociación entre la COVID-19 y la anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador, a través de un diseño epidemiológico, observacional, analítico de tipo caso-control, cuya elaboración se basó en el manejo avanzado de aspectos de metodología de la investigación en el campo del conocimiento de las Ciencias de la Salud. Las constataciones y aportaciones del estudio, constituye un reto para todos los profesionales de la salud, ofrece información relevante a la investigación clínica, y contribuye al desarrollo de la Salud Pública.

A partir de los hallazgos encontrados, se acepta la hipótesis de investigación, pues se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la COVID-19 y la anosmia para un p menor de 0,05, por lo que la predicción fue correctamente informada por los antecedentes, es decir, a mayor exposición de COVID-19, existe mayor frecuencia de anosmia.

En cuanto a la caracterización de la muestra según la variable edad, se reportó una media de 62,9 años, lo que guarda similitud con otros estudios realizados anteriormente como los descritos por Gil Rodrigo et al. ⁽⁸⁷⁾ realizado a pacientes españoles con diagnóstico COVID-19, en el servicio de emergencia, donde la media de edad fue de 63 años; Zho Fu et al. ⁽⁸⁸⁾ realizados en una cohorte retrospectiva a pacientes COVID-19 hospitalizados en China que reportaron una

media de 63,5 años; Hueda-Zavaleta et al. ⁽⁸⁹⁾ en un estudio de cohorte retrospectiva realizada a pacientes COVID-19, en un hospital de segundo nivel en Tacna, Perú que hicieron alusión a que la media de edad en su estudio fue de 62,7 años.

La similitud de los resultados obtenidos podría deberse a que los tres estudios se realizaron dentro de mismo contexto hospitalario, en el que acudieron con mayor frecuencia personas adultas mayores, se siguió la misma metodología empleada, de tipo observacional, analítica, respaldado por la rigurosidad en el muestreo de tipo aleatorio simple, donde todos los sujetos tuvieron la misma posibilidad de ser escogidos, los métodos estadísticos fueron alineados a los objetivos trazados en los estudios, se aplicaron instrumentos de recolección y medición, que logró una mayor precisión de los datos, evitando sesgos de selección en los sujetos.

En un estudio realizado por González-González C et al. ⁽⁹⁰⁾ señalan que si bien es cierto que todas las personas presentan riesgo de enfermarse por la enfermedad Coronavirus COVID-19, los pacientes geriátricos son los más vulnerables y tienen mayor probabilidad de llegar a agravarse. Exponen, además, que la forma en que una persona puede verse afectada por la COVID-19, depende en gran medida de su salud física y mental, siendo los pacientes adultos más susceptibles a la enfermedad.

Esteve A et al. ⁽⁹¹⁾ en un estudio denominado “ Los patrones nacionales de edad y residencia dan forma a la vulnerabilidad de la COVID-19”, aborda que el riesgo de contagio en las personas adultas mayores durante la pandemia, ha incidido en la restricción social, que conllevó en este grupo poblacional al agravamiento de problemas pre existentes de soledad y aislamiento, como el estrés , miedo, angustia, frustración, desequilibrio nutricional, con gran impacto en la salud, sumado a los antecedentes crónico de patologías, siendo un grupo de mal pronóstico en relación con la COVID-19.

En otro estudio realizado por Bonanad C et al. ⁽⁹²⁾ plantea que las estructuras de los hogares es un factor que se ha explorado el riesgo de infección por COVID-19; aún existe debate sobre este tema, pero se sospecha que los adultos mayores que conviven con hijos y nietos, ya sean en hogares nucleares o ampliados,

tienen mayor riesgo de adquirir el virus, por la movilidad constante que presentan los miembros más jóvenes, lo cual representa una fuente de transmisión de la enfermedad.

En cuanto a la variable sexo, el presente estudio indicó que las féminas fueron las más afectadas con el 69,6%, siendo similar al estudio realizado en la ciudad de Asunción, Paraguay, por Vargas-Correa et al. ⁽⁹³⁾ donde las mujeres alcanzaron el 69,1%. Aunque en ambos estudios las mujeres fueron las más representativas, los autores manifiestan que a lo largo de la pandemia no se le ha prestado especial atención al enfoque del género, razón por la cual existe escasez de información científica sobre los parámetros demográficos en relación a la COVID-19. También disertan que las mujeres representan la mayor fuerza laboral en servicios domésticos, restaurantes, hoteles, locales comerciales, y que, debido a la crisis sanitaria extendida, hubo una precariedad laboral y desempleo que propició a que este género saliera a las calles al trabajo informal para llevar un sustento a sus hogares, siendo más vulnerables a contraer la enfermedad.

Otro estudio de metaanálisis concuerda con la presente investigación como el realizado por Maglietta G et al. ⁽⁹⁴⁾ donde reportan que ocho de veinte estudios investigados encontraron que el sexo femenino fue el más frecuente con el 66,3%. A pesar de que se ha indagado las diferentes vías del sexo biológico en la cadena de infección viral, donde las mujeres presenta una mejor respuesta inmunitaria frente al riesgo de infección del SARS-CoV-2, se ha observado un incremento de mujeres infectadas, sobre todo aquellas vinculadas a tareas que ejercen, como las profesionales sanitarias del área de enfermería, quienes se encargan del suministro de medicamentos, toma de signos vitales y otros procedimientos, por lo que están más expuestas al virus y susceptible de contraer la enfermedad.

El estudio realizado por Ueyama H et al. ⁽⁹⁵⁾ reporta un predominio del sexo masculino con un 77,3% del total de los casos, por lo que no coincide este resultado con la presente investigación. Los autores comentan que las mujeres no son representativas en los casos reportados, debido a las funciones y responsabilidades que realizan en sus hogares con respecto al cuidado de otras personas, a sus medios de vida, sujetas a violencia doméstica, por lo que hay

datos que no se reflejan a la luz investigativa e impactos menos visibles en la pandemia que no suelen cuantificarse de la misma manera en cuanto a la relación del sexo e infecciones por COVID-19.

Es meritorio resaltar lo que ahonda Gebhard C et al. ⁽⁹⁶⁾ en su estudio, de que la pandemia ha puesto de relieve las desigualdades, y que la discriminación por razones de género, puede someter a las mujeres a limitar su acceso a los servicios de salud, incluyendo acudir al programa de inmunización, además de los elevados índices de violencia intrafamiliar a raíz de las medidas de confinamiento, y el aumento de la carga doméstica, por lo que pudiera existir un resultado negativo en las estadísticas sobre las tasas de prevalencia e incidencia de las mujeres enfermas por COVID-19 a diferencia de los hombres.

En cuanto a la frecuencia de las comorbilidades en el estudio se reportó que las más representativas fueron la hipertensión arterial (44,7%), diabetes mellitus tipo 2 (16,4%), dislipemia (6,4%) y obesidad (5,3%), coincidiendo estos resultados con los hallazgos encontrados por González-Rodríguez M et al. ⁽⁹⁷⁾ que reportan que las patologías presentadas en los pacientes infectados fueron la hipertensión arterial (48,6%), diabetes mellitus tipo 2 (22,4%), y obesidad (14,9%).

Asimismo, en el estudio realizado por Saucedo D et al. ⁽⁹⁸⁾ obtienen dentro de sus resultados que, los antecedentes de salud más frecuentes en pacientes COVID-19 fueron la hipertensión arterial (44,9%), diabetes mellitus tipo 2 (17,5%), y dislipemia (8,3%). La presencia de estas comorbilidades en los pacientes COVID-19, son clave para la vigilancia epidemiológica y manejo clínico, por lo que estos dos aspectos deben contribuir a que los equipos de salud puedan tomar decisiones de prevención y control preciso, así como realizar investigaciones que contribuyan a la comprensión de los patrones de factores de riesgos, transmisión, sintomatología, y gravedad de la enfermedad por infección del SARS-CoV-2.

En una investigación realizada en Alemania por Avanoğlu Güler et al. ⁽⁹⁹⁾ reportan que las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, con un 49,82% y 19,47% respectivamente, siendo similares a los resultados presentados en el presente estudio. Los autores fundamentan que las comorbilidades son factores de riesgos que predisponen a los pacientes a

desarrollar un cuadro clínico que agravan y propician un mal pronóstico de la enfermedad por COVID-19, por su alta expresión de ECA-2 en los diferentes tejidos y órganos, y por los altos niveles de marcadores inflamatorios, similar a como se ha encontrado previamente por las infecciones epidémicas por betacoronavirus.

En cuanto al grado de evolución clínica de la COVID-19 se evidencia que el mayor porcentaje de casos ocurrieron en el estadio leve con un 61,4 % del total de pacientes. Los resultados de esta investigación coinciden con otros estudios realizados anteriormente, como el de Folgueira et al. ⁽¹⁰⁰⁾ realizado a trabajadores de la salud infectados por el virus SARS-CoV-2 en un hospital público de Madrid, España, donde la infección de tipo leve fue la más frecuente con el 60,9%; Padilla-Gómez et al. ⁽¹⁰¹⁾ reportaron en su estudio, realizado a 49 pacientes del Hospital Universitario de Bogotá, Colombia, que el estadio leve fue el más representativo con el 80,4% de la muestra estudiada.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Gholami M et al. ⁽¹⁰²⁾ exhiben que, entre el 60 al 80 % de los casos presentan un espectro clínico de tipo leve, no obstante, exponen que aún existen inconsistencia con la definición de los estadios clínicos de la COVID-19, por lo que sugieren a médicos capacitados desde la primera línea de pandemia, realicen una correcta evaluación clínica-epidemiológica de cada caso. También informan que todos los pacientes dentro de un mismo estadio no se pueden tratar por igual, porque hay casos de tipo leve con factores de riesgo, que deben tratarse con terapia antiviral desde los primeros días de la enfermedad, para reducir la progresión a formas severas.

En el presente estudio no existió asociación entre la anosmia y el grado de evolución clínica de la COVID-19, por lo que puede existir anosmia en pacientes expuestos a COVID-19 independientemente del estadio clínico en que se encuentre. A propósito de esta afirmación, se logró obtener información en el estudio realizado por Saussez S et al. ⁽¹⁰³⁾ donde informan que del 20 al 35 % ha experimentado una pérdida total de la capacidad para la olfacción durante las diferentes fases de la enfermedad, viéndose reflejado en menor o mayor magnitud de acuerdo a las variantes del virus y no del estado en que se encuentre el paciente. Se ha observado, además, que estas alteraciones olfatorias no solo

ocurren de manera temporal, sino que un considerable número de personas persisten a largo plazo en el llamado periodo postcovid.

En un estudio realizado en China por Wei-Jie G et al. ⁽¹⁰⁴⁾ respaldan que el virus SARS-CoV-2 puede fulminar el sentido del olfato y pudiera ser una pista para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, no existe evidencia de que la presencia de estas disfunciones pueda orientar el curso clínico de la COVID-19. Por otra parte, Barón-Sánchez J et al. ⁽¹⁰⁵⁾ realizaron un estudio sobre la afectación del gusto y olfato en la fase leve de la enfermedad COVID-19, donde encontraron que el 83,9 % de pacientes con estadio clínico de tipo leve, presentaron anosmia asociado a disgeusia.

En el estudio manifiestan que característicamente ocurre anosmia entre el tercer y sexto día de la enfermedad, con una duración aproximada de una semana $\pm 8,33$ días, después transcurre una hiposmia de leve a moderada con una duración de dos semanas $\pm 17,79$ días, otros pacientes manifiestan una distorsión del olfato (cacosmia o fantosmia) que puede durar hasta tres semanas $\pm 22,4$ días. Sin embargo, un 22,7 % manifestaron no haber recuperado el olfato por seis meses, lo que indica que puede existir disfunción olfativa en cualquier etapa de la COVID-19, y mantenerse por largos periodos de tiempo independientemente de la edad, sexo, y las patologías sobreañadidas ^(104,105).

En el presente estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el factor de exposición (COVID-19) y el evento (anosmia) en los adultos investigados, con un Odds Ratio ajustado de $OR=8,1667$; $[(4,48-14-8)]$; este estudio coincide con el realizado por Soto-Rodríguez M & Reyes VM ⁽⁷⁷⁾, donde encontraron asociación significativa entre las alteraciones olfatorias y COVID-19 con un $OR=2,16$ $[(IC-95\%:1,51-32,25)]$, y el realizado por Beltrán- Corbellini Á et al. ⁽⁶⁰⁾ que buscaron determinar la asociación entre las disfunciones olfatorias y gustativas en pacientes COVID-19, encontrando una asociación significativa para un p igual a 0,006, y un OR ajustado en el caso de las disfunciones olfativas de 18,47; $[(IC-95\%:2,31-147,7)]$; los autores sugieren un tropismo específico del virus SARS-CoV-2 para las estructuras del epitelio sensorial olfativo.

Lee Y et al. ⁽¹⁰⁶⁾ aportaron evidencia sólida que respalda esta información. Más allá de encuestas o sondeos, reportes o series de casos que confirman estos resultados, el autor lo constata a través de evaluaciones clínicas, mediciones objetivas con los test de identificación de olores, de alto poder de sensibilidad y discriminación olfatoria, que correlacionan una mayor frecuencia de alteraciones olfatorias en pacientes COVID-19. Además, el entorno epidemiológico actual comprueba que la pérdida del olfato es uno de los primeros síntomas, siendo útil en la detección temprana del paciente COVID-19, lo que ha permitido reforzar las medidas de autoaislamiento e instar la comunicación hacia aquellos grupos con factores de riesgos y más vulnerables.

En un artículo publicado recientemente por Soto-Rodríguez M et al. ⁽⁵⁴⁾ sobre los referentes teóricos que hipotetizan la relación de la anosmia en pacientes COVID-19, exponen que los coronavirus pueden utilizar el nervio olfatorio como ruta hacia el SNC, por lo que el daño causado al bulbo olfatorio, o daño periférico de células receptoras olfativas del neuroepitelio nasal, durante la invasión y multiplicación del virus SARS-CoV-2, puede explicar la anosmia observada desde las etapas iniciales de la COVID-19.

Los autores exponen además, que se ha identificado casos aislados de anosmia sin la presencia de otros signos clínicos como rinorrea o congestión nasal, lo que podría indicar una afectación neurológica primaria mediada por mecanismos fisiopatológicos independientes, por lo que el virus podría producir daño directo a las neuronas receptoras olfativas ubicada en el epitelio olfatorio, siendo plausible este dato, ya que estas células expresan las dos proteínas necesarias para la entrada del virus al citoplasma, el ECA-2 y la proteína serina 2 transmembrana TRMPSS2. Por otra parte, se podría producir una invasión directa al lóbulo frontal viajando a través de los axones del nervio olfatorio, provocando una afectación de tipo neurosensorial ⁽⁵⁴⁾.

El análisis bivariado realizado a las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas da muestra que las variables con relevancia estadística fueron: zona de residencia, OR=1,142; [(IC-95%:1,054-1,375)], higiene oral deficiente, OR=72,250; [(IC-95%:9,848-530,04)], hábitos tabáquicos, OR=93,597[(IC-

95%:44,103-198,63]), insuficiencia renal crónica, OR=2,056; [(IC-95%:1,841-2,295)] y neoplasia, OR=2,024; [(IC-95%:1,827-2,255)].

Con respecto a la zona de residencia en el estudio existió un 82 % de pacientes que habitan en zonas urbanas asociadas a la infección por COVID-19; al respecto es importante destacar el informe realizado por el Programa de las Naciones Unidas ⁽¹⁰⁷⁾ en torno al asentamiento humano en tiempos de COVID-19, donde manifiestan que el 90% de los casos registrados a nivel mundial se ubican en zonas urbanas, convirtiéndose en el epicentro de la pandemia, por la alta densidad poblacional, el intercambio, la aglomeración de personas en espacios públicos, entre otros, presentando una confluencia de factores de exposición y contagios.

Otro estudio como el realizado por Alcántara-Ayala I et al. ⁽¹⁰⁸⁾ señalan que la exposición al COVID-19 guarda relación con los contextos sociales y patrones culturales de comportamiento humano, propiciado fundamentalmente por las condiciones que generan proximidad física entre personas, la relación del empleo en aquellas personas que por su perfil laboral no pueden asumir la modalidad del teletrabajo desde casa, contribuyendo a un mayor riesgo de infección. Otro elemento que abordan los autores, y que conlleva a un mayor riesgo de infección por COVID-19 en el sector urbano, es el transporte colectivo, donde el comportamiento de los usuarios al toser y al hablar, logra una mayor concentración de partículas en el aire, la falta de desinfección de superficies en las unidades de transporte, poca ventilación, y el tiempo que demora durante el traslado.

La higiene oral deficiente fue otra de las variables con significación estadística. La fundamentación teórica de la repercusión que pudiera tener la COVID-19 en la salud oral se encuentra en proceso de construcción. La literatura expone varios artículos como el presentado por Iranmanesh B et al. ⁽¹⁰⁹⁾ donde reportaron que el 27% de los pacientes contenían lesiones en mucosa queratinizada en el dorso lingual, mucosa de carrillo, suelo de boca y labios, asociado a una inadecuada higiene oral, con la concomitante alteración gustativa, estas alteraciones del gusto podrían afectar a la función olfatoria por mecanismos ya conocidos, por lo que

tener una deplorable higiene bucal, sería un factor predisponente importante para el desarrollo de lesiones orosensoriales en pacientes con COVID-19.

Otra investigación relacionada ha sido la de Rusu LC et al. ⁽¹¹⁰⁾ en la que ilustran varios casos clínicos de pacientes COVID-19 con lesiones orales; ellos afirman que el descuido por la mala higiene oral que presenta los pacientes, pudiera ser un agravante para la severidad del cuadro clínico de la COVID-19, por el debilitamiento del sistema inmunológico y aparición de infecciones oportunistas.

Los autores expresan, además, que a raíz de la pandemia se cerraron muchos consultorios odontológicos que logró un total desconocimiento y relación de las afecciones orales con la COVID-19, descuidándose el examen de la cavidad bucal, por lo que exhortan que se debería realizar un examen intraoral en casos probable, sospechosos y confirmados para prevenir la aparición de lesiones orales por una mala higiene oral y evitar condiciones potencialmente mortales en los pacientes afectados ⁽¹¹⁰⁾.

Un estudio sistemático realizado por Wdowiak-Szymanik A et al. ⁽¹¹¹⁾ plantean que durante la pandemia ha existido una correlación positiva entre la COVID-19 y el empeoramiento de hábitos alimentarios poco saludables, como el consumo excesivo de alimentos azucarados desencadenantes en las enfermedades orales por su colonización bacteriana. Otro de los aspectos abordados, es que las personas durante la pandemia estuvieron menos preocupadas por su estética dental y redujeron la frecuencia del cepillado; estos comportamientos de los patrones de higiene oral, tuvo un efecto negativo en el microbiota oral, responsable de la aparición de lesiones del complejo bucal. La presencia de placa dentobacteriana por la deficiente higiene oral, aumenta considerablemente el riesgo de neumonía y agravamiento de la COVID-19. No se sabe con certeza si la aparición de anosmia a partir de una higiene oral deficiente, se debe a las complicaciones de la COVID-19 por la multiplicación bacteriana al tracto respiratorio, o por afectación de los receptores del epitelio olfatorio desde la cavidad oral.

Los hábitos tabáquicos es otro de los elementos que se debería ahondar en el presente estudio por su asociación estadísticamente significativa. Con respecto a

la relación que pudiera existir entre el tabaquismo y la anosmia, Fjaeldstad AW et al. ⁽¹¹²⁾ plantea que existe controversia en la bibliografía sobre el tema, pero que el cese de este hábito tóxico parece mejorar la función olfatoria. En su estudio incluye a 3 900 pacientes con alteración olfatoria, de ellos 521 fumadores activos, y 316 exfumadores, concluyendo que los pacientes con tabaquismo activo tenían una alteración en la función olfatoria.

Por otra parte, en un estudio realizado por Zhao Q et al. ⁽¹¹³⁾ demuestran la implicancia que tiene la exposición directa del humo del cigarrillo, porque aumenta la cantidad de células infectadas por el virus SARS-CoV-2. La infección causada inhibe la respuesta de reparación de las células madres basales de las vías respiratorias, y el humo del cigarrillo reduce las respuestas inmunitarias innatas causando infección más grave a los pacientes infectados por COVID-19, por lo que los hábitos tabáquicos es un factor desencadenante para la severidad de la COVID-19, y trae consigo el desencadenamiento de alteraciones clínicas asociados, entre las que se encuentran las de tipo quimiosensorial.

Un metaanálisis realizado por Patanavanich R et al. ⁽¹¹⁴⁾ de doce artículos para determinar la asociación del tabaquismo y la COVID-19 en 495 pacientes, reportaron que el 17,8% de pacientes fumadores experimentaron progresión de la enfermedad, mientras que el 9,3% nunca fumaron. Se plantea que una de las razones que pueden explicar estos hechos, es que el receptor ECA-2 se expresa con mayor frecuencia en los macrófagos alveolares y en los neumocitos tipo 2 de los alveolos de los fumadores. Los efectos nocivos del tabaquismo devienen de la nicotina, sustancia expelida por el humo que va a debilitar a los receptores olfativos, limitando su capacidad para detectar olores. Los autores concluyen que los fumadores tienen dos veces más probabilidad de sufrir resultados graves por COVID-19 y efectos colaterales como la pérdida del olfato.

En cuanto a la insuficiencia renal crónica (IRC), existen estudios que corroboran la presencia de disfunciones olfativas en pacientes con enfermedad renal crónica, entre ellos se citan el de Frasnelli JA et al. ⁽¹¹⁵⁾ que encontró pérdida olfativa en el 56 % de los pacientes con IRC, en las pruebas individuales de la función olfativa, el 43 % presentaban déficit en la identificación de olores. Otro estudio realizado por Márquez-Herrera RM et al. ⁽¹¹⁶⁾ evaluaron la función olfativa en 20 pacientes

sanos y 28 pacientes con IRC, existió asociación estadísticamente significativa en los pacientes con IRC, posteriormente se le aplicaron sesiones de hemodiálisis a los pacientes enfermos donde mejoró la función olfativa, y en aquellos pacientes con trasplante renal se restableció la función normal de la capacidad olfatoria.

El origen de la disfunción olfativa y la IRC sigue siendo desconocido, así lo plantean Robles-Osorio ML et al. ⁽¹¹⁷⁾. Se cree que se relaciona positivamente con el filtrado glomerular y el estadio en que se encuentre el paciente, lo cual indica que la gravedad de la enfermedad también agrava la pérdida gradual del olfato. A pesar de que los mecanismos de alteración olfatoria en pacientes con ICR son escasos, es posible que el deterioro olfativo se relacione con el daño neuronal asociado al fallo renal presente.

Estas alteraciones olfatorias representan un biomarcador no invasivo de disfunción neurológicas, ya que las toxinas urémicas pueden dañar la integridad del epitelio olfatorio, del bulbo olfatorio y las áreas relacionadas con el olfato a nivel del SNC. Además de la acumulación de toxinas urémicas, otro de los factores causales de daño neuronal, son el estrés oxidativo, la neuroinflamación y las alteraciones en la barrera hematoencefálica ⁽¹¹⁷⁾.

En un estudio realizado por Silvariño R et al. ⁽¹¹⁸⁾ alegan que otros de los mecanismos por lo cual el paciente con IRC puede producir anosmia está asociado a la COVID-19; a nivel renal existen células con alta expresión de ECA-2, lo primero que hace el virus es invadir los podocitos, produciendo proteinuria y hematuria, después llega a los túbulos contorneados proximales y distales, donde se une a los ECA-2 y se replica, produciendo hiperactivación de células inmunes, que pueden inducir a fibrosis, apoptosis de epitelio y daño de la microcirculación renal, esto conlleva al fallo renal con la consecuente insuficiencia renal aguda y posterior daño renal crónico. También el virus SARS-CoV-2 puede provocar fallo renal por daño citopático directo, daño inmunológico, rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, glomerulopatía colapsante, hiperfunción por sepsis que genera disminución del filtrado glomerular por vasoconstricción con subsecuente necrosis tubular e insuficiencia renal.

Otro aspecto a mencionar de los resultados que se derivan en el presente estudio, son aquellos pacientes con neoplasia asociados a pacientes con anosmia expuestos a COVID-19. Hasta la fecha se desconoce el mecanismo por el cual pudiera existir relación directa. Los pacientes con cáncer son más propensos a la severidad, complicaciones y riesgo de muerte por la COVID-19. La magnitud y grado de infección del virus SARS-CoV-2 afecta el sistema olfatorio por los mecanismos fisiopatológicos explicados anteriormente.

Existen investigaciones que vinculan a las neoplasias con efectos adversos de la COVID-19, como el realizado por Zhang L et al. ⁽¹¹⁹⁾ en una cohorte retrospectiva de 28 pacientes con cáncer de pulmón, donde el 53 % presentaron un estadio grave de la enfermedad con complicaciones y una variada sintomatología, entre las que se encontraba las alteraciones quimiosensoriales. Otro estudio de tipo multicéntrico realizado en catorce hospitales de Hubei, China por Dai M et al. ⁽¹²⁰⁾ en la que incluyeron a 105 pacientes con cáncer y sin cáncer expuesto a la COVID-19. Obtuvieron como resultados un OR de 1,99 para cualquier síntoma graves, un OR de 3,13 para ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, y OR= a 2,71 para la utilización de ventilación mecánica invasiva. Concluyen que los pacientes con cáncer causan inmunosupresión y son más susceptibles de infecciones severas por el virus SARS-CoV-2.

Una investigación realizada por Mao L et al. ⁽¹²¹⁾ descubrieron que el gen 5B21 del receptor olfativo se sobre expresa en diferentes tipos de cáncer a través de vías de señalización que activa un proceso conocido como transición epitelial a mesenquimal, provocando múltiples cambios bioquímicos que incluyen una mayor capacidad migratoria hacia órganos distantes como el cerebro. Concluyen en su estudio que pudiera guardar relación por qué en diferentes tipos de neoplasia ocurre pérdida de la función olfatoria.

En cuanto a los resultados obtenidos en el test de Hosmer-Lemeshow, para evaluar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística, alcanzan valores de p superior a 0,05, este valor de p predicha se asocia con el resultado de la variable observada binomial, que indica que es un modelo fuerte en términos predictivos. La prueba Hosmer-Lemeshow evalúa la validez del modelo a través de la calibración, en la cual mide el grado en que la probabilidad predicha coincide

con la observada. El modelo es una herramienta útil para identificar individuos con alto riesgo de contraer la enfermedad, permite identificar factores pronósticos o predictores de la enfermedad ajustando los potenciales confusores, provee, además, estimación de riesgo en pacientes con características similares a la población estudiada y aporta información diagnóstica de la enfermedad.

En cuanto a los resultados del modelo, los hábitos tabáquicos y la higiene oral deficiente mostraron diferencias estadísticamente significativas. Si se realiza una comparación de los OR crudos de estas variables con los OR ajustados, existe una notable diferencia, por lo que en base a esta observación estas variables pudieron estar infladas por el efecto confusor, conociendo luego del análisis del modelo su valor real. De los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros de validez predictiva, se logró constatar que, ambas variables predictoras de forma aisladas no fueron específicos para la anosmia, sin embargo, al asociar ambas, se logra una alta especificidad y un elevado valor predictivo positivo. En base al resultado obtenido tanto en el modelo predictivo como en el análisis de parámetros criteriosales, si hubiese que intervenir se haría con ambas variables combinadas.

En un metaanálisis realizado por Rocke J et al. ⁽¹²²⁾ en pacientes con antecedentes a COVID-19, el valor predictivo positivo para anosmia fue de 93,7%, en doce búsquedas sistemáticas se encontraron fuerte asociación estadística. El valor clínico, pronóstico y predictivo es de sumo interés para diagnosticar la enfermedad tempranamente. Otro estudio realizado por Gerkin RC et al. ⁽¹²³⁾ evaluaron la validez predictiva de la anosmia, mediante un cuestionario en veintitrés idiomas para evaluar los síntomas asociados durante el curso de la enfermedad usando pruebas especializadas, se obtuvo como resultado que, los síntomas de COVID-19 son los mejores predictores de la anosmia, por lo que estas aproximaciones científicas muestran validez predictiva de la infección por COVID-19 en pacientes con anosmia.

El modelo de predicción clínica que incluyeron cinco síntomas tuvo un buen desempeño en el diagnóstico de esta condición, especialmente cuando la probabilidad de la enfermedad es mayor al 90 %. Para validar el modelo predictivo es necesario evaluar su rendimiento, el principal objetivo del modelo es apoyar a

la toma de decisiones clínicas y facilitar la pesquisa de los pacientes que cursan la enfermedad, por lo que se hace necesario validar instrumentos en los niveles de atención secundaria y terciaria donde se atiende la población objetivo.

Es importante reconocer las principales limitaciones del estudio como los sesgos de memoria, habitualmente presente en los diseños retrospectivos de caso-control, los sesgos de cortesía o veracidad de las respuestas de los sujetos, el que para mitigarlo se dio especial énfasis al explicar la importancia del estudio y del aporte de los participantes. Otra limitación reseñable fue el tamaño muestral, que, a pesar de ser suficiente y representativo para el presente estudio, precisará de la confirmación definitiva con otros estudios mayores para poder establecer la reproducibilidad de nuestros resultados.

De cara a obtener resultados más precisos, habría sido importante contar con alguna evaluación adicional como medidas laboratoriales para determinar la carga viral del SARS-CoV-2 en relación con la anosmia; se podría evaluar el tiempo de duración de la anosmia en relación a los grados de evolución clínica de la COVID-19, así como estudiar la relación que pudiera existir entre las fases clínicas de la COVID-19 con los diferentes tipos de disfunciones olfatorias tanto cualitativas como cuantitativas, siendo un elemento importante para el análisis del comportamiento clínico-patológico de estas enfermedades.

Sería loable realizar exámenes de pruebas de determinación de la nicotina y sus metabolitos del tabaco, así como el análisis microbiológico de biomarcadores salivales para determinar la presencia de microorganismos patógenos durante el curso de la anosmia, ya que estos dos últimos indicadores, se comprobó que fueron predictores positivo de la enfermedad.

Hubiese sido interesante enriquecer los resultados de la investigación con otros variables como la calidad de vida, e incluirlas en posibles estudios longitudinales que analizaran sus efectos a largo plazo. También sería de gran relevancia clínica haber analizado las manifestaciones orales en los pacientes diagnosticados por COVID-19, para determinar si estos signos orales se producen como resultado de la infección viral o si corresponden a entidades patológicas aisladas, pues el resultado que se pudieran desprender de ella, serviría de guía para desarrollar

intervenciones preventivas en salud oral, a fin de prevenir resultados negativos ante catástrofes futuras.

En cuanto a las fortalezas del estudio, es pertinente destacar el enorme e innovador campo que se abre sobre el nuevo conocimiento, siendo de gran utilidad seguir esta línea de investigación hacia futuros trabajos. Por otra parte, los resultados amplían el cuerpo de conocimientos confirmando las evidencias obtenidas por otros investigadores en trabajos similares. De acuerdo a las observaciones dentro del contexto clínico-epidemiológico actual, a las comparaciones establecidas de los resultados obtenidos en el presente estudio con los reportados en la literatura, a la adecuada selección de los casos, al apareamiento de los controles por edad y sexo, al análisis de los potenciales confusores vinculados a la patología, a la suficiente evidencia clínica de reportes de casos, series de casos, estudios descriptivos, analíticos, revisiones sistemáticas, y a la interpretación de los diferentes fundamentos y referentes teóricos de la literatura, se corrobora la hipótesis de la asociación directa entre la COVID-19 y la presencia de anosmia en los pacientes adultos, mayores de 18 años investigados.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

Después del análisis de los resultados, se evidenció que:

1. De los 342 pacientes que conformaron la muestra de estudio, más de la mitad fueron mujeres, predominantemente adultos mayores de 60 años de edad, residentes en zona urbana, con antecedentes de salud más frecuentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y obesidad, que transcurrieron por un grado de evolución clínica tipo leve de la COVID-19.

2. Existe ocho veces más probabilidad de que ocurra anosmia en los pacientes expuestos a COVID-19, por lo que se evidencia que el factor de exposición se asocia al evento.

3. No hubo asociación estadísticamente significativa entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y la anosmia en los pacientes examinados.

4. Las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas con relevancia estadística asociada a anosmia fueron: residir en zona urbana, higiene oral deficiente, antecedentes de hábitos tabáquicos, insuficiencia renal crónica y neoplasia.

5. Los predictores positivos de la anosmia fueron los hábitos tabáquicos e higiene oral deficiente, quienes combinados presentaron una elevada especificidad y alto valor predictivo; además, el modelo tuvo una buena calibración, precisión y capacidad predictiva para establecer el diagnóstico de anosmia.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

Basado en los aportes de la investigación:

1. Se sugiere a todos los profesionales que conforman la Red Pública Integral de Salud del Ecuador, hacer énfasis en las alteraciones quimiosensoriales, que se presenta en pacientes COVID-19, en aras de establecer un diagnóstico oportuno de infección, sugerir medidas de aislamiento y tratamiento oportuno para evitar complicaciones.

2. Dado los hallazgos de este estudio, que muestra que la mayoría de los pacientes potencialmente vulnerables son adultos mayores y con comorbilidades, se incita a los actores sociales, y miembros del equipo de atención primaria de salud, mantener medidas epidemiológicas de prevención y priorizar a este grupo población con los esquemas de inmunización.

3. Se recomienda al Hospital Dr. Publio Escobar, fortalecer la calidad de atención en cuanto a un riguroso examen clínico intraoral, seguimiento de posibles lesiones del complejo bucal, y control de hábitos tóxicos, para que estas sean interpretadas como una herramienta adicional por la predicción que tiene en el diagnóstico de la enfermedad.

4. Desde el punto de vista metodológico se sugiere realizar investigaciones analíticas, de cohortes prospectivas longitudinales en gestantes y menores de 18 años, considerando los procesos evolutivos de la COVID-19 y su relación con las disfunciones sensoriales. De igual manera, desarrollar y validar modelos predictivos en diferentes contextos clínicos, zonas geográficas y fases temporales de la pandemia, lo cual facilitaría la generalización de los resultados y su aplicación clínica.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, Zhao MY. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*. 2020 Jul 20;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6. PMID: 32690096; PMCID: PMC7369569.
- 2.Mulabbi EN, Tweyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. *Onderstepoort J Vet Res*. 2021 Feb 10;88(1): e1-e8. doi: 10.4102/ojvr. v88i1.1872. PMID: 33567843; PMCID: PMC7876959
- 3.COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) [Internet]. Johns Hopkins University (JHU). 2022 [Internet]. 2022 [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- 4.El coronavirus (COVID-19) en América Latina [Internet]. Statista. 2023 [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numerocasos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
- 5.Actualización de casos de coronavirus en Ecuador – Ministerio de Salud Pública.2023. [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>
- 6.Parra, M. & Carrera, E. Evolución de la COVID-19 en Ecuador. *Investigación y Desarrollo*. 2021; 13(1),27-40. <http://doi.org/10.31243/id.v13.2020.1002>
- 7.Imam SA, Lao WP, Reddy P, Nguyen SA, Schlosser RJ. Is SARS-CoV-2 (COVID-19) postviral olfactory dysfunction (PVOD) different from other PVOD? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Nov;6(Suppl 1): S26-S32. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.05.004. Epub 2020 May 19. PMID: 32837756; PMCID: PMC7236684
- 8.Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. *Medwave* [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];20(8). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/revisiones/RevisionClinica/8037.act>

9. Los 7 tipos de coronavirus que infectan humanos [Internet]. www.nationalgeographic.com.es. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/siete-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353
10. Fernández-Camargo DA, Morales-Buenrostro LE. Biología del SARS-CoV-2. *Rev Mex Traspl* [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];9(S2):139-48. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94503>
11. Oliva-Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta Rev Científica Inst Nac Salud* [Internet]. 30 de abril de 2020 [30 de septiembre de 2023];3(2). Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/9619>
12. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Médica Bolív* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];43(2):170-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1012-29662020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Aguilar-Gómez NE, Hernández Soto AA, Ibanes Gutiérrez C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica* [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];33(3):143-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95651>
14. Gutiérrez-Choque BJ, Aruquipa-Quispe CJ. COVID-19: Aspectos virológicos y patogénesis. *Rev Científica Cienc Médica* [Internet]. 2020 [30 de septiembre de 2023];23(1):77-86. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-74332020000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455
16. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2021 Aug;72(4). doi: 10.26402/jpp.2021.4.01. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34987123.
17. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 2021 Mar;61(3):180-202. doi: 10.1002/jobm.202000537. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33460172; PMCID: PMC8013332.

18. Ricardo-Lax I, Luna JM, Thao TTN, Le Pen J, Yu Y, Hoffmann HH, Schneider WM, Razoosky BS, Fernandez-Martinez J, Schmidt F, Weisblum Y, Trüeb BS, Berenguer Veiga I, Schmied K, Ebert N, Michailidis E, Peace A, Sánchez-Rivera FJ, Lowe SW, Rout MP, Hatzioannou T, Bieniasz PD, Poirier JT, MacDonald MR, Thiel V, Rice CM. Replication and single-cycle delivery of SARS-CoV-2 replicons. *Science*. 2021 Nov 26;374(6571):1099-1106. doi: 10.1126/science.abj8430. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34648371; PMCID: PMC9007107
19. Frutos R, Gavotte L, Devaux CA. Unravelling the origin of SARS-CoV-2: is the model good? *New Microbes New Infect.* 2021 Sep; 43:100918. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100918. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34306709; PMCID: PMC8282939
20. Torres-López J. ¿Cuál es el origen del SARS-CoV-2? [What is the origin of SARS-CoV-2?]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020 Jan 1;58(1):1-2. Spanish. PMID: 32412715
21. Barh D, Silva Andrade B, Tiwari S, Giovanetti M, Góes-Neto A, Alcantara LCJ, Azevedo V, Ghosh P. Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-COV-2. *Infez Med.* 2020 Sep 1;28(3):302-311. PMID: 32920565
22. Saeed AA. Evolutionary Perspective and Theories on the Possible Origin of SARS-CoV-2. *Cureus.* 2021 Oct 22;13(10): e18981. doi: 10.7759/cureus.18981. PMID: 34820236; PMCID: PMC8606195
23. Phillis A. How the zoonotic origins of SARS-CoV-2 ensure its survival as a human disease. *Br J Community Nurs.* 2020 Nov 2;25(11):562-566. doi: 10.12968/bjcn.2020.25.11.562. PMID: 33161739
24. Wang W, Chen J, Yu X, Lan HY. Signaling mechanisms of SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein in viral infection, cell death and inflammation. *Int J Biol Sci.* 2022 Jul 11;18(12):4704-4713. doi: 10.7150/ijbs.72663. PMID: 35874957; PMCID: PMC9305276
25. Tagarro A. Factores de riesgo en COVID-19 - SEPEAP [Internet]. 2021 [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://sepeap.org/factores-de-riesgo-en-covid-19/>, <https://sepeap.org/factores-de-riesgo-en-covid-19/>
26. Ling Hu, Shaoqiu Chen, Yuanyuan Fu et al. Risk Factors Associated With Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/16/2089/5828282?login=false>
27. Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaefemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 5 de noviembre de 2021 [citado 30 de septiembre de 2023];1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8568563/>

28. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]. abril de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID2019), Interim guidance. WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.6. Geneva: WHO; 2020. [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillanceand-case-definitions>
30. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manejo clínico de la COVID-19 Orientaciones evolutivas 25 de enero de 2021. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2021. [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://Users/USER/Documents/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>.
31. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm Internet [Internet]. junio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];61(2):63-79. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2340-98942020000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
32. Científica (SIIC) SI de I. Rol del Endotelio en la Infección por SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/165411>
33. Caballeros Lam M, de la Fuente Villena A, Hernández Hernández A, García de Yébenes M, Bastarrika Alemañ G. Caracterización de la miocarditis por COVID-19 mediante resonancia magnética cardiaca. Rev Esp Cardiol [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];73(10):863-4. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-caracterizacion-miocarditis-por-covid-19-mediante-articulo-S0300893220303730>
34. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. Rev Gastroenterol México [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];85(3):303-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090620300550>
35. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco GE, Marselli L, et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. Front Endocrinol [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.596898>
36. Sebastián Domingo JJ. COVID-19 y aparato digestivo. Med Clin (Barc) [Internet]. 24 de julio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];155(2):68-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144594/>

37. Avendaño Echavez LG, Musso CG. COVID-19 y lesión renal aguda: conocimientos actuales. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 16 de julio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];7(1):55-6. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/471>
38. Errecalde JO, Eddi CS, Marin GH. Covid-19: Etiología, Patogenia, Inmunología, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas; 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/117811>
39. De-Paz H, Solares F, de-la-Rosa E, Medina P, Orozco R. Hallazgos en biopsia pulmonar de paciente rehospitalizada por COVID-19. Rev Médica Col Méd Cir Guatem [Internet]. 14 de abril de 2021 [citado 30 de septiembre de 2023];160(1):41-3. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/320>
40. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet [Internet]. 28 de marzo de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];395(10229):1033-4. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
41. Pérez NG, Corujo LO, Castro JEF, Rodríguez JS. Complicaciones de pacientes con la COVID-19 y su relación con la evolución y la letalidad. Rev Cuba Med Mil [Internet]. 22 de mayo de 2021 [citado 30 de septiembre de 2023];50(2):0210930. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/930>
42. López Pérez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-Cov2. Acta Pediátrica México [Internet]. 29 de junio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];41(4S1):27. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2042>
43. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 1 de agosto de 2020;77(8):1018-27.
44. Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
45. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. Emerg Infect Dis [Internet]. junio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];26(6):1320-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258448/>

46. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. mayo de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];51(9):843-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161803/>
47. Ding S, Liang TJ. ¿Es el SARS-CoV-2 también un patógeno entérico con potencial fecal-oral? transmisión? Una revisión virológica y clínica de COVID-19 [publicado en línea antes of print, 2020 Apr 27]. *Gastroenterología*. 2020; S0016-5085(20)30571-0. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.052
48. Llaro-Sánchez MK, Gamarra-Villegas BEE, Campos-Correa KE. Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020. *Horiz Méd Lima* [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];20(2):e1229-e1229. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1229>
49. Trujillo CHS. ADENDO: Actualización 27/06/2020. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud: Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia ACIN-IETS. SEGUNDA EDICIÓN. *Infectio* [Internet]. 12 de mayo de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]. 2020;24(3). Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/895>
50. Salazar D; Uzquiano M, Rivera G, Velasco E. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2. *Rev Acta Nova*. [online]. 2020, vol.9, n.5-6 [citado 30 de septiembre de 2023], pp.773-792. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-07892020000200008&lng=es&nrm=iso
51. Jaime-Lara RB, Brooks BE, Vizioli C, Chiles M, Nawal N, Ortiz-Figueroa RSE, Livinski AA, Agarwal K, Colina-Prisco C, Iannarino N, Hilmi A, Tejeda HA, Joseph PV. A systematic review of the biological mediators of fat taste and smell. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):855-918. doi: 10.1152/physrev.00061.2021. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36409650; PMCID: PMC9678415.
52. Dudine L, Canaletti C, Giudici F, Lunardelli A, Abram G, Santini I, Baroni V, Paris M, Pesavento V, Manganotti P, Ronchese F, Gregoretto B, Negro C. Investigation on the Loss of Taste and Smell and Consequent Psychological Effects: A Cross-Sectional Study on Healthcare Workers Who Contracted the COVID-19 Infection. *Front Public Health*. 2021 May 28;9:666442. doi: 10.3389/fpubh.2021.666442. PMID: 34123991; PMCID: PMC8193118.
53. Aguilar VG, Carballo LC, Concepción IP. Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del olfato y el gusto en pacientes Covid-19. *Univ Soc* [Internet]. 13 de noviembre de 2021 [citado 30 de septiembre de 2023];13(6):577-82. Disponible en: <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2425>

54. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, Cooper KW, Bouysset C, Pirastu N, Dibattista M, Kaur R, Liuzza MT, et al. More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses*. 2020 Oct 9;45(7):609-622. doi: 10.1093/chemse/bjaa041. Erratum in: *Chem Senses*. 2021 Jan 1;46: PMID: 32564071; PMCID: PMC7337664.

55. Soto-Rodríguez M., Manuel-Reyes V., & Sánchez-Ancajima R. A., Teorías que hipotetizan la presencia de disfunciones olfatorias en pacientes Covid-19. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, 2023; 5(6):531–544. <https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i6.874>
Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/874>

56. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Berge KV den, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *bioRxiv* [Internet]. 9 de abril de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];2020.03.25.009084. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v3>

57. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect* [Internet]. agosto de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];50(5):436-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X20301104>

58. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID -19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck* [Internet]. junio de 2020 [citado 30 de septiembre de 2023];42(6):1252-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.26204>

59. 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* [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]; 77(6):683-690. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>

60. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, Gómez-López A, Monreal E, Parra-Díaz P, Cortés-Cuevas JL, Galán JC, Fragola-Arnau C, Porta-Etessam J, Masjuan J, Alonso-Cánovas A. 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 Sep;27(9):1738-1741. doi: 10.1111/ene.14273. Epub 2020 May 16. PMID: 32320508; PMCID: PMC7264557.

61. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [citado 30 de septiembre de 2023]; 71(15):889-890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa330>

62. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siaty DR de, 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* [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]; 277:2251-2261. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

63. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, et al. Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Med Rxiv* [Internet]. 2020 [citado 30 de septiembre de 2023]. DOI: <http://doi:10.1101/2020.04.11.20055483>

64. Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE, Fernandes Silva D, Carvalho Soares M, Marenga Arruda Buarque L, Dandara Pereira Gama M, Oliveira FAA. Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: a retrospective cohort study. *Acta Neurol Belg*. 2022 Jun;122(3):725-733. doi: 10.1007/s13760-021-01851-7. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060095; PMCID: PMC8776373.

65. Olson D, Calvimontes DM, Lamb MM, Guzman G, Barrios E, Chacon A, Rojop N, Arias K, Gomez M, Bolanos GA, Monzon J, Chard AN, Iwamoto C, Duca LM, Vuong N, Fineman M, Lesteberg K, Beckham D, Santiago ML, Quicke K, Ebel G, Gutierrez EZ, Azziz-Baumgartner E, Hayden FG, Mansour H, Edwards K, Newman LS, Asturias EJ. Clinical and Economic Impact of COVID-19 on Agricultural Workers, Guatemala. *Emerg Infect Dis*. 2022 Dec;28(13):S277-S287. doi: 10.3201/eid2813.212303. PMID: 36502430; PMCID: PMC9745239.

66. Fleitas PE, Paz JA, Simoy MI, Vargas C, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Aparicio JP. Clinical diagnosis of COVID-19. A multivariate logistic regression analysis of symptoms of COVID-19 at presentation. *Germes*. 2021 Jun 2;11(2):221-237. doi: 10.18683/germes.2021.1259. PMID: 34422694; PMCID: PMC8373416

67. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1797-1799. doi: 10.1111/head.13941. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32790179; PMCID: PMC7436496.

68. Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. Hallazgos bucales en pacientes COVID-19. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. febrero de 2022 [citado 04 de octubre de 2023];113(2):183-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000173102100329X>

69. Vásquez G, Campozano V, Vergara J, Villacís M. Caso índice (paciente cero) del coronavirus SARS-CoV-2 en Ecuador. *Revista científica INSPILIP*. 2022; 6 (1)

70. Avendaño-Castro LP, Blacio-Villa CO, Calderón-Flores AE, Cueva-Moncayo MF. Caracterización clínica y de gravedad de adultos con COVID-19 hospitalizados en un hospital de Ecuador. *Bol Mar y sal amb* [Internet consulta 2023 feb 20]. 2022, Vol. LXII (2), 218-226. Available from: <https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.622.012>. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1379511/464-1537-1-pb.pdf>

71. Carriel Mancilla Jorge, Muñoz Jaramillo Roberto, Martín-Delgado Jimmy. Estudio COVID-EC: ¿Por qué se justifica investigar las características clínicas de los pacientes COVID-19 en Guayaquil, Ecuador?. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2020 Abr [citado 30 de septiembre de 2023] ; 29(1): 10-11. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812020000100010&lng=es

72.Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Barreno LG, Diaz AM, Barreto A, Moyano C, Arcos V, Vásconez-González E, Paz C, Simbaña-Guaycha F, Molestina-Luzuriaga M, Fernández-Naranjo R, Feijoo J, Henríquez-Trujillo AR, Adana L, López-Cortés A, Fletcher I, Lowe R. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(1):e0008958. doi: 10.1371/journal.pntd.0008958. PMID: 33395425; PMCID: PMC7817051

73.Peñafiel Guerrero KA, Anaya- González JL, Marrero-Fleita M, Rodríguez-Cervantes EG. Relación entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19. Hospital San Vicente de Paúl. Ecuador 2021. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 Jun [citado Oct 04 2023] ; 21(3): e4710. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300008&lng=es.

74. Celi Yépez EE, Astudillo Mayorga JA, López Rodríguez CS, Guzmán Tello AA, Ordóñez Reyna JN, Padilla Espín JC. Relación entre las alteraciones del sentido del gusto y/o el olfato y el síndrome post-covid. MetroCiencia [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 04 de octubre de 2023]; 2020;30(3):29-43.

75.Soto-Rodríguez M. Caracterización clínica- epidemiológica de pacientes COVID-19 confirmados del hospital Dr. Publio Escobar, Provincia Chimborazo, Ecuador. 2020. Rev Cuba Reumato [Internet].2023[citado 04 de octubre de 2023];2023;25(3). Disponible en:

<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/1179>

<file:///C:/Users/User/Downloads/1179-7194-1-PB.pdf>

76. Plasencia-Valdez FR. Prevención, complicaciones y secuelas de COVID-19, provincia Chimborazo, Ecuador, 2020. Disponible en:

<http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/8243/1/8.->

<TESIS%20FRANCISCO%20RICARDO%20PLASCENCIA%20VALDEZ-MED.pdf>

77.Soto-Rodríguez, M. & Manuel Reyes, V. Alteraciones olfatorias asociadas a COVID-19: un estudio piloto de caso-control multicéntrico. Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS,2023; 5(5): 685–694.

<https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i5.773>

Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/773>

78.Anasicha-Yunga NV. Análisis de supervivencia de los pacientes que ingresaron con COVID-19 al hospital de Alausí. Provincia Chimborazo, Ecuador, 2020. Disponible en:

<http://dspace.esepoch.edu.ec/bitstream/123456789/14817/1/226T0081.pdf>

79.Soto-Rodríguez M, Reyes VM, Sánchez-Ancajima RA. Neurological manifestations in patients diagnosed by COVID-19, hospital Dr. Publio Escobar, Chimborazo, Ecuador. [Internet]. International Journal of Health Sciences;2023. [citado 04 Oct 2023];3(70). <https://doi.org/10.22533/at.ed.1593702304097>

Disponible en:

https://www.academia.edu/106609864/NEUROLOGICAL_MANIFESTATIONS_IN_PATIENTS_DIAGNOSED_BY_COVID_19_HOSPITAL_DR_PUBLIO_ESCOBAR_CHIMBORAZO_ECUADOR_2023 Atena Editora

80. Namihira-Guerrero D. Glosario epidemiológico 2020 para entender la pandemia COVID-19. México. [Internet]. Editoriales UNAM-DGPFE; 2020 [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.uv.mx/plandecontingencia/files/2020/05/Glosario_Epidemiologico_90520.pdf

81. Metodología cuantitativa: estrategias y técnicas de investigación social de Cea D'Ancona, María Ángeles: tapa blanda (1996) | Alcaná Libros [Internet]. [citado 04 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/Metodolog%C3%ADacuantitativa-estrategias-t%C3%A9cnicas-investigaci%C3%B3n-social/18710261151/bd>

82. CONCYTEC. Reglamento de calificación clasificación y registro de los investigadores del sistema nacional de ciencia, tecnología e innovación tecnológica- reglamento renacyt [Internet]. Concytec- Perú; 2018. Disponible en http://portal.concytec.gob.pe/images/renacyt/reglamento_renacyt_version_final.pdf

83. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual de uso del formulario 033: Historia Clínica Única de Odontología. Ecuador. 2008. [Internet]. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/HISTORIA%20CL%C3%8DNICA%20%C3%9ANICA%20DE%20SALUD%20BUCAL.pdf>

84. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’ Sticks Screening- SSST ” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an spanish upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2007;264(3):237-43. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. [citado 04 de octubre de 2023]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-006-0173-0>

85. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento de los Comité de Éticas de Investigaciones Seres Humanos. Acuerdo Ministerial 4889, Registro Oficial 279. 1 de julio de 2014. [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2018-10/Documento_Reglamento%20Comit%C3%A9s%20%C3%89tica%20Investigaci%C3%B3n%20Seres%20Humanos.pdf

86. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. 2013 [citado 04 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principioseticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

87. Gil- Rodrigo A, Miró A, Piñeira O, Burillo-Putze P, Jiménez G, Martín S, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. Servicio de Emergencias Hospitalarias COVID-19. Rev Esp Ciencias Clínicas. [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 06 de octubre de 2023], 2020;32:233-241. Disponible en:

<http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/186019/1/709489.pdf>

88. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140- 6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet*. PubMed PMID: 32171076. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627>

89. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata V A. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev. perú. med. exp. Salud public [Internet]*. 2021 Abr [citado 2023 Oct 06]; 38(2): 214-223. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000200214&lng=es. Epub 10-Jun-2021 <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>.

90. González-González C, Orozco-Rocha K, Samper-Ternent R, Wong R. Adultos Mayores en riesgo de Covid-19 y sus vulnerabilidades socioeconómicas y familiares: un análisis con el ENASEM. *Papeles de población*. Toluca, México. 2021;27(107):141-165. Epub 06 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.22185/24487147.2021.107.06>. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-74252021000100141

91. Esteve A. et al. National age and coresidence patterns shape Covid-19 vulnerability”, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020; 117(28):16118-16120. doi: 10.1073/pnas.2008764117. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2008764117>

92. Bonanad Clara et al. Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of the section on geriatric cardiology of the Spanish society of cardiology and the Spanish society of geriatrics and gerontology, *Revista Española de Cardiología*. 2020; 73(7): 569-576. doi: 10.1016/j.recesp.2020.03.027. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030089322030172X?via%3Dihub>

93. Vargas-Correa A, Mereles EF, Segovia N, Giménez A, Santacruz L, Ojeda ML et al. Características clínico-epidemiológicas de pacientes confirmados con COVID-19 del Departamento de Alto Paraná, Paraguay. *Rev. Salud Pública Parag. [Internet]*. 2021 June [cited 2023 Feb 04] ; 11(1): 54-61. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492021000100054&lng=en. <https://doi.org/10.18004/rspp.2021.junio.54>.

94. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, Lazzarelli S, Marcomini B, Patrizi L, et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. enero de 2022;11(6):1541.
95. Ueyama Hiroki, et al. "Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis." *Critical Care Explorations*. 2020;2(6), doi:10.1097/cce.000000000000148
96. Gebhard Catherine, et al. "Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe." *Biology of Sex Differences*. 2020;11(1), doi:10.1186/s13293-020-00304-9
97. González-Rodríguez M, De Gispert B, Fibla D, Romero A, Juvanteny J. Factores de riesgo de infección por SARS-CoV2: estudio de casos y controles en atención primaria. Barcelona, España. *Enfermedades Emergentes*. [Internet]. Abril de 2022 [citado 06 de octubre de 2023], 2022;21(1):7-13. Disponible en: http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a806/1_ORIGINAL_Dra-Gonzalez.pdf
98. Saucedo D, Álvarez DR, Zobeyda K, Matamoros M, Fernández V et al. Factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 en adultos ingresados en un hospital de Honduras. *Rev Méd Hondur*, [Internet]. 18 de diciembre de 2022 [citado 06 de octubre de 2023], 2022;90(2):95-184. Disponible en: <https://revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol90-2-2022-8.pdf>
99. Avanoğlu Güler, A. and Akif Öztürk, M., 2020, "Covid-19 in chronic diseases", in *Gazi Medical Journal*, doi: 10.12996/gmj.2020;31(2):266-270. Disponible en: <https://medicaljournal.gazi.edu.tr/index.php/GMJ/article/view/2507>
100. Folgueira MD, Muñoz-Ruipérez C, Ángel M, -López A, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20055723>
101. Padilla Gómez, María Camila. Espectro Clínico Y Características Epidemiológicas De La Enfermedad Por Coronavirus (COVID-19) En Personal Salud De Un Hospital Universitario En Colombia: Serie De Casos De Una Cohorte Prospectiva. 2022. Disponible en: https://redcol.minciencias.gov.co/vufind/Record/UNIANDES_43290f00fa2d1effa4bf7733e4c02719
102. Gholami M, Fawad I, Shadan S, Rowaiee R, Ghanem HA, Hassan Khamis A, et al. COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 1;104:335–46.
103. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jul;278(7):2187-2191. doi: 10.1007/s00405-020-06285-0. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32909060; PMCID: PMC7480210

104. Wei-Jie G, Zheng-Yi N, Yu Hu, Wen-Hua L, Chun-Quan O, Jian-Xing H, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

105. 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 [Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19]. *Neurologia*. 2020 November-December;35(9):633–8. Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.006. Epub 2020 Jul 28. PMID: PMC7386364

106. 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 May 11;35(18):e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35. e174. PMID: 32383370; PMID: PMC7211515

107. Programa de las Naciones Unidas para los Asentamientos Humanos (ONU-Hábitat), “Opinion: COVID-19 demonstrates urgent need for cities to prepare for pandemics”, 15 de junio de 2020. Disponible en: <https://unhabitat.org/opinion-covid-19-demonstrates-urgent-need-for-cities-to-prepare-for-pandemics>.

108. Alcántara-Ayala I, Burton I, Lavell A, Mansilla E, Maskrey A, Oliver-Smith A, Ramírez-Gómez F. Editorial: Root causes and policy dilemmas of the COVID-19 pandemic global disaster. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2021 Jan; 52:101892. doi: 10.1016/j.ijdrr.2020.101892. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32995255; PMID: PMC7511160.

109. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14578. doi: 10.1111/dth.14578. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33236823; PMID: PMC7744903.

110. Rusu LC, Ardelean LC, Tigmeanu CV, Matichescu A, Sauciur I, Bratu EA. COVID-19 and Its Repercussions on Oral Health: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 1;57(11):1189. doi: 10.3390/medicina57111189. PMID: 34833407; PMID: PMC8619825

111. Wdowiak-Szymanik A, Wdowiak A, Szymanik P, Grocholewicz K. Pandemic COVID-19 Influence on Adult's Oral Hygiene, Dietary Habits and Caries Disease- Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 5;19(19):12744. doi: 10.3390/ijerph191912744. PMID: 36232043; PMID: PMC9566618

112. Fjaeldstad AW, Ovesen T, Hummel T. The association between smoking on olfactory dysfunction in 3,900 patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.28552>

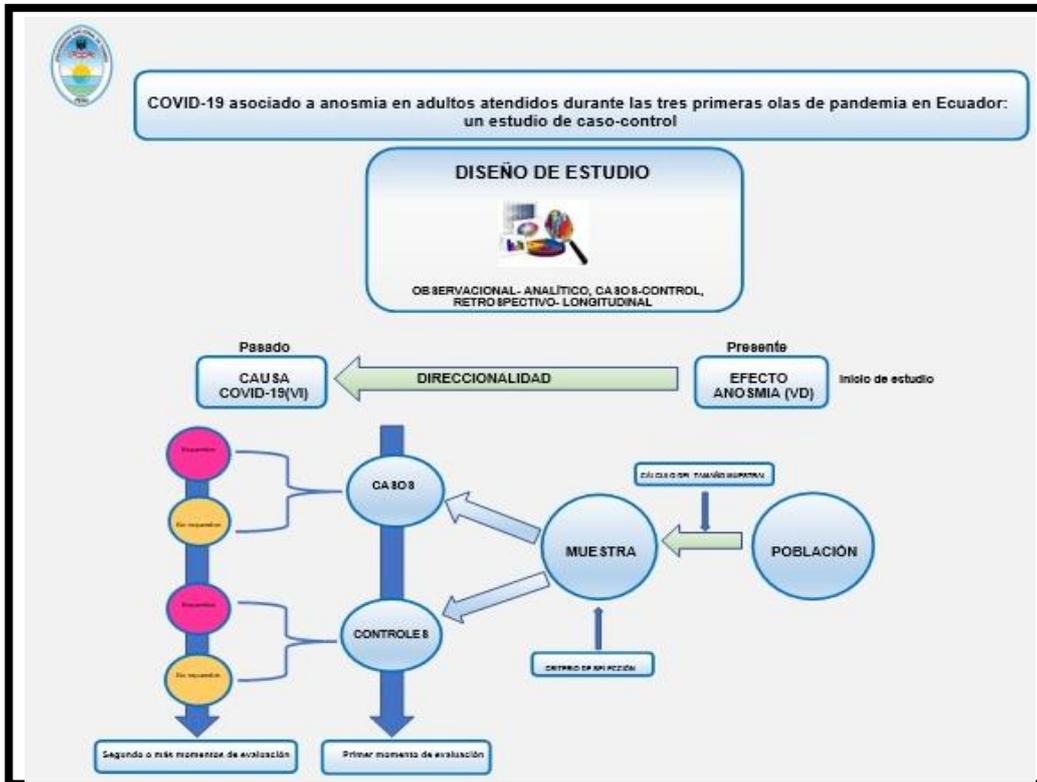
113. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.*, (2020), pp. 1-7. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>

114. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020 Aug 24;22(9):1653-1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082. PMID: 32399563; PMID: PMC7239135.

115. Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol*. 2018;16(5):275–9.
116. Márquez-Herrera RM, Núñez-Murillo GK, Ruíz-Gurrola CG, Gómez-García EF, Orozco-González CN, Cortes-Sanabria L, et al. Clinical Taste Perception Test for Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis. *J Ren Nutr*. 2020;30(1):79–84. doi: 10.1053/j.jrn.2019.02.003
117. Robles-Osorio ML, Corona R, Morales T, Sabath E. Enfermedad renal crónica y olfato. *Nefrología*. 2020;40(2):120–5. doi: 10.1016/j.nefro.2019.04.009
118. Silvariño R, Ferreiro A, Seija M, Boggia J, Luzardo L, Otatti G, et al. Recomendaciones sobre la vacunación contra SARS-COV2/COVID19 en pacientes con enfermedad renal crónica y trasplante renal. *Rev Med Urug*. 2021; 18:1-9. DOI: 10.29193/rmu.37.2.11
119. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 07];31(7):894-901. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270947/pdf/main.pdf>
120. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 07];10(6):783-791. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309152/pdf/candisc-10-783.pdf>
121. Mao L, Markus W, Schweiger D, Ryan J, Nakano I, Carvalho LA, Bakhos AT. Olfactory receptor 5B21 drives breast cancer metastasis. *iScience*. 2021;24(12):103519. Published 2021 Nov 26. doi: 10.1016/j.isci.2021.103519
122. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Clin Otolaryngol*. 2020; 45 (6): 914-922.
123. 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.
124. Organización Mundial de la Salud. Nuevo coronavirus (2019-nCoV). Ginebra: OMS; 2020. Fecha de consulta: 07 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus6>
125. Pérez Porto, J., Gardey, A. Definición de anosmia - Qué es, Significado y Concepto. Última actualización el 4 de abril de 2017. Citado el 07 de octubre de 2023 de <https://definicion.de/anosmia/>

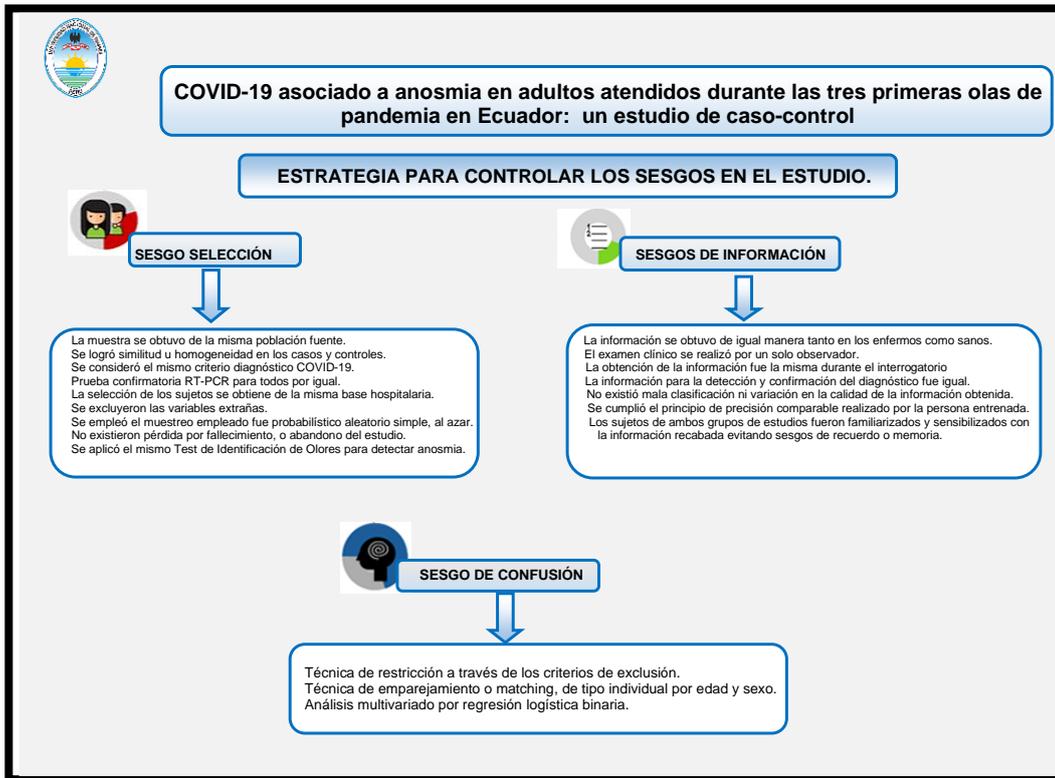
VIII.ANEXOS

Anexo 1. Esquema del diseño de estudio caso-control.



Fuente: Elaboración propia.

Anexo 2. Esquema que ilustra el control de sesgos en el estudio.



Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Ficha de recolección de datos.

		UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES ESCUELA DE POSGRADO		FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar la asociación entre COVID-19 y la anemia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador.</p> <p>PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Esclarecer mejor el cuadro clínico de la enfermedad e implementar nuevas intervenciones en salud.</p> <p>INSTRUCCIONES DE LLENADO: El llenado de las fichas de recolección de datos será en base a los registros contenidos en la historia clínica. El llenado debe ser correctamente tal como se encuentra en ella, no se permite borrar, tampoco cambiar o modificar los datos. Se tendrán en cuenta lo siguiente:</p> <p>I. DATOS GENERALES:</p> <p><i>Institución ejecutora:</i> Escribir el nombre de la institución donde se realiza.</p> <p><i>País:</i> Escribir el nombre del país donde se encuentra la institución.</p> <p><i>Provincia:</i> Consignar el nombre de la provincia al que pertenece la institución.</p> <p><i>Apellidos y nombre(s) del(a) informante:</i> Escribir los apellidos y nombre(s) de la persona que brinda la información.</p> <p><i>Número de código:</i> Escribir el número correlativo asignado a cada paciente por el investigador, se hará de manera consecutiva según la fecha de admisión de cada paciente, comenzando por la sigla COV en letra mayúscula, seguido de cuatro dígitos 0001, quedando conformado inicialmente por el código COV0001.</p> <p><i>Fecha de apertura de la ficha:</i> Anotar el día, mes y año correspondiente a la fecha en que se realiza el llenado de la ficha.</p> <p>II. CRITERIOS DE EVALUACIÓN:</p> <p><i>Sexo:</i> Se marcará con una 'X' en cada casilla en el caso que corresponda.</p> <p><i>Edad:</i> Se anotará los años cumplidos del paciente de acuerdo a la fecha de nacimiento de su DNI en el momento que fue evaluado.</p> <p><i>Zona de residencia:</i> Marcar con una 'X' según corresponda.</p> <p><i>Comorbilidades:</i> Escribir en letras SI o No según corresponda. En la casilla otras: se escribirá la patología que presente. En el caso que el paciente no presente ningún antecedente se dejarán las casillas en blanco.</p> <p><i>Exposición al COVID-19:</i> Marcar con una 'X' según corresponda cada caso.</p> <p><i>Grado de severidad clínica de la COVID-19:</i> Marcar con una 'X' en cada casilla según corresponda cada caso.</p> <p><i>Anemia:</i> Marcar con una 'X' en cada casilla presente o ausente según corresponda</p> <p><i>Higiene oral deficiente:</i> Escribir en letras SI o No según sea el caso.</p>						
I. DATOS GENERALES						
Institución ejecutora:			Fecha de apertura de la ficha			
País:		Provincia:				
Apellidos y nombres:			Día	Mes	Año	
Número de código: COV-						
II. CRITERIOS DE EVALUACIÓN						
Variables sociodemográficas						
Sexo:		Masculino	Femenino	Edad:		Zona de residencia:
						Urbana
						Rural
Variables epidemiológicas						
Hábitos tabáquicos:			SI	No		
Comorbilidades:						
Hipertensión arterial (SI/No)		Diabetes mellitus tipo 2 (SI/No)		Insuficiencia renal crónica (SI/No)		
Obesidad (SI/No)		Dislipemia (SI/No)		Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (SI/No)		
Neoplasia (SI/No)		Demencia senil (SI/No)		Otras (especificar):		
Exposición al COVID-19:			Expuesto		No expuesto	
Grado de severidad de la COVID-19			Leve	Moderado	Grave	Crítico
Variables Clínicas						
Anemia:		Presente	Ausente	Higiene oral deficiente:		SI
						No
Apellidos y nombres del evaluador:			Firma del evaluador			

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Historia Clínica Odontológica.

ESTABLECIMIENTO		NOMBRE		APELLIDO		SEXO (M/F)	EDAD	N° HISTORIA CLÍNICA	
MENOR DE 1 AÑO	1 - 4 AÑOS	5 - 9 AÑOS PROGRAMADO	5 - 14 AÑOS NO PROGRAMADO	10 - 14 AÑOS PROGRAMADO	15 - 19 AÑOS	MAYOR DE 20 AÑOS	EMBARAZADA		

1 MOTIVO DE CONSULTA

REGISTRAR LA CAUSA DEL PROBLEMA EN LA VERSIÓN DEL INFORMANTE

2 ENFERMEDAD O PROBLEMA ACTUAL

REGISTRAR SÍNTOMAS, CRONOLOGÍA, LOCALIZACIÓN, CARACTERÍSTICAS, INTENSIDAD, CAUSA APARENTE, SÍNTOMAS ASOCIADOS, EVOLUCIÓN, ESTADO ACTUAL.

3 ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

1. ALERGIA ANTIBIÓTICO	2. ALERGIA ANESTESIA	3. HEMORRAGIAS	4. VIH SIDA	5. TUBERCULOSIS	6. ASMA	7. DIABETES	8. HIPERTENSIÓN	9. ENF. CARDIACA	10. OTRO
------------------------	----------------------	----------------	-------------	-----------------	---------	-------------	-----------------	------------------	----------

4 SIGNOS VITALES

PRESIÓN ARTERIAL	FRECUENCIA CARDÍACA (n.º)	TEMPERATURA °C	F. RESPIRATORIA (n.º)
------------------	---------------------------	----------------	-----------------------

5 EXAMEN DEL SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO

DESCRIBIR ABAJO LA PATOLOGÍA DE LA REGIÓN AFECTADA ANOTANDO EL NÚMERO

1. LABIOS	2. MEJILLAS	3. MAXILAR SUPERIOR	4. MAXILAR INFERIOR	5. LENGUA	6. PALADAR	7. PISO	8. CARRILLOS
9. GLÁNDULAS SALIVALES	10. ORO FARINGE	11. A. T. M.	12. GANGLIOS				

6 ODONTOGRAMA

PINTAR CON AZUL PARA TRATAMIENTO REALIZADO - ROJO PARA PATOLOGÍA ACTUAL. MOVILIDAD Y RECESIÓN: MARCAR "X" (1, 2 ó 3); SI APLICA.

7 INDICADORES DE SALUD BUCAL

HIGIENE ORAL SIMPLIFICADA				ENFERMEDAD PERIODONTAL	MAL OCLUSIÓN	FLUOROSIS
PIEZAS DENTALES				LEVE	ANGLE I	LEVE
16	17	55		MODERADA	ANGLE II	MODERADA
11	21	51		SEVERA	ANGLE III	SEVERA
26	27	65				
36	37	75				
31	41	71				
46	47	85				
TOTALES						

8 ÍNDICES CPO-ceo

	C	P	O	TOTAL
D				0
d	c	e	o	TOTAL
				0

9 SIMBOLOGÍA DEL ODONTOGRAMA

SELLANTE NECESARIO	PÉRDIDA (OTRA CAUSA)	PRÓTESIS TOTAL
SELLANTE REALIZADO	ENDOOCLUSIÓN	CORONA
EXTRACCIÓN INDICADA	PRÓTESIS FIJA	OBTURADO
PÉRDIDA POR CARIES	PRÓTESIS REMOVIBLE	CARIES

SNS-MSP / HCU-form.033/2008

ODONTOLOGÍA (1)

Fuente:

<http://aplicaciones.msp.gob.ec/salud.archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivo/HISTORIACLINICAUNICADESALUDBUCAL.PDF>

105

10 PLANES DE DIAGNÓSTICO, TERAPÉUTICO Y EDUCACIONAL				
BOMETRIA	QUÍMICA SANGÜNEA	RAYOS-X	OTROS	

11 DIAGNÓSTICO		PRE- PRESENTIVO		DEF- DEFINITIVO		DE		PRE		DEF	
1											
2											

FECHA DE APERTURA	FECHA DE CONTROL	PROFESIONAL	FIRMA	NÚMERO DE HOJA
-------------------	------------------	-------------	-------	----------------

12 TRATAMIENTO

SESIÓN Y FECHA	DIAGNOSTICOS Y COMPLICACIONES	PROCEDIMIENTOS	PRESCRIPCIONES	CÓDIGO Y FIRMA
SESIÓN 1 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 2 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 3 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 4 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 5 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 6 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 7 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 8 FECHA				CÓDIGO FIRMA
SESIÓN 9 FECHA				CÓDIGO FIRMA

Reverso

SNS-MSP / HCU-form.033 / 2008

ODONTOLOGÍA (2)

Fuente:

<http://aplicaciones.msp.gob.ec/salud.archivosdigitales/documentos/Direcciones/dnn/archivo/HISTORIACLINICAUNICADESALUDBUCAL.PDF>

Anexo 5. Test de Identificación de Olores.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA


UNIVERSITAT COMPLUTENSE DE MADRID

TEST DE IDENTIFICACIÓN DE OLORES
MEDICIÓN DE FUNCIÓN OLFATORIA
(ADAPTADO A VERSION ORIGINAL SMITH BY STEVEN OLFACTORY TEST)

ÍTEM	OLOR RECORDADA	TARJETAS PARA IDENTIFICAR EL OLOR			
		DETRACTOR 1	DETRACTOR 2	DETRACTOR 3	POSITIVOS
1	NARANJA				
2	CUERO				
3	CANELA				
4	MENTA				
5	BANANA				
6	LIMÓN				
7	REGALIZ				

Departamento de Psicología, Psicología, Procesos Cognitivos y Biología del Comportamiento
Universidad Complutense de Madrid, Campus de Somosaguas, 28042 Parado de Arroyo, España

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA


UNIVERSITAT COMPLUTENSE DE MADRID

TEST DE IDENTIFICACIÓN DE OLORES
MEDICIÓN DE FUNCIÓN OLFATORIA
(ADAPTADO A VERSION ORIGINAL SMITH BY STEVEN OLFACTORY TEST)

ÍTEM	OLOR RECORDADA	TARJETAS PARA IDENTIFICAR EL OLOR			
		DETRACTOR 1	DETRACTOR 2	DETRACTOR 3	POSITIVOS
8	ROSAS				
9	AJO				
10	CAFÉ				
11	ANÍS				
12	CLAVO DE OLORES				
PUNTAJE TOTAL					

Departamento de Psicología, Psicología, Procesos Cognitivos y Biología del Comportamiento
Universidad Complutense de Madrid, Campus de Somosaguas, 28042 Parado de Arroyo, España

Instrucciones: Consiste en un test simple, de fácil aplicación a través de una batería de 12 láminas con aromas que contienen esencia de olivos disueltas en propilenglicol y que se presentan al paciente a 2 centímetros de las fosas nasales, de manera que éste pueda señalarlo entre cuatro alternativas que se les ofrecen (el aroma a identificar y 3 distractores que se consideran aromas universales). Debe haber 30 segundos de intervalo entre cada exposición aromática.

Por cada ítem se le asigna un punto si percibe correctamente el aroma y cero puntos si no lo percibe. Al final se suman todos los ítems y el resultado se interpreta según la escala de valores.

ESCALA DE INTERPRETACIÓN DEL TEST	
NORMAL	10-12 PUNTOS
HIPOSMIA	6-9 PUNTOS
ANOSMIA	0-5 PUNTOS

Anexo 6. Carta de solicitud para autorización de investigación en la institución.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
ESCUELA DE POSTGRADO

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

Tumbes, Perú, 19 de junio de 2023.

PARA : Dra. Karla Fernanda Díaz Andrade
Directora Hospital Dr. Publio Escobar
Presidente Comité Ética Institucional
Cantón Colta, Provincia Chimborazo
República del Ecuador.

ASUNTO: Solicitud de autorización de facilidades para el desarrollo del proyecto de tesis.

De mi consideración:

Reciba un afectuoso y cálido saludo de quienes formamos parte del claustro docente de la Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de Tumbes, Perú, y a la vez presentar por este medio al estudiante **MSc. Maykel Soto Rodríguez**, de ciudadanía ecuatoriana, con identificación No. 1756895007, doctorando del Programa del Doctorado en Ciencias de la Salud, y quien labora además en su institución como profesional de la salud.

Solicitamos en su despacho autorización para realizar el proyecto de investigación titulado: "**COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control**", cuyo objetivo principal es determinar la posible asociación que pudiera existir entre la anosmia y los pacientes expuestos a la COVID-19 atendidos en el hospital Dr. Publio Escobar. El estudio es altamente relevante y novedoso pues permitirá establecer pautas en el diagnóstico, profundizar en el cuadro clínico respiratorio que afecta a gran parte de la población, y logrará identificar si realmente la pérdida de la percepción olfatoria, es una consecuencia de los pacientes afectados por COVID-19. Los resultados de este estudio aportará información epidemiológica valiosa que servirá al Ministerio de Salud Pública del Ecuador actualizar la información estadística y realizar investigaciones con respecto a la temática de estudio ya que existe escasa información a nivel local y nacional.



1

La presente investigación contará como población base a todos los adultos mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, que hayan presentado anosmia y que hayan sido expuestos o no a la COVID-19, diagnosticados a través de la Prueba Molecular Reacción de Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR) disponible en todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud siguiendo la normativa y protocolos establecidos, durante el periodo de estudio desde el 16 de marzo de 2020 al 31 de diciembre de 2022, que hayan sido atendidos en el hospital Dr. Publio Escobar, Provincia Chimborazo, etapa en que ocurrieron las tres primeras olas de pandemia en el Ecuador.

En base a estos elementos se necesitará el acceso a la base de datos estadística hospitalaria para su respectiva recolección y posterior análisis de los datos. Esperamos contar con un considerable número de casos que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el proyecto.

Con fecha 17 de mayo de 2023, el Comité de Ética de su institución aprobó dicho proyecto presentado por el doctorando MSc. Maykel Soto Rodríguez, mediante Resolución No. 104/2023/MSP-DDS06D04-HPE, por lo que le solicitamos de la manera más comedida, brinde las facilidades correspondientes para que el estudiante pueda desarrollar el correcto desarrollo de su investigación.

Sin otro particular, y agradeciendo la atención que le brinde a la presente, nos despedimos de usted no sin antes expresar nuestros sentimientos de consideración y estima personal.

Atentamente,

Dr. Víctor Manuel Reyes
DNI: 11708845
Escuela de Postgrado, Universidad Nacional de Tumbes
República de Perú
Correo electrónico: vreyes@untumbes.edu.pe
ASESOR PROYECTO INVESTIGACIÓN

Dr. Raúl Alfredo Sánchez Ancajima
DNI: 40834005
Escuela de Postgrado, Universidad Nacional de Tumbes
República de Perú
Correo electrónico: sanchez@untumbes.edu.pe
CO-ASESOR PROYECTO INVESTIGACIÓN

MSc. Maykel Soto Rodríguez
DNI: 1756895007
Estudiante Escuela de Postgrado,
Universidad Nacional de Tumbes
Correo electrónico: 2011009@untumbes.edu.pe
AUTOR PROYECTO INVESTIGACIÓN



2

Anexo 7. Memorando de respuesta autorizando la realización del estudio.

<p style="text-align: center;">Ministerio de Salud Pública</p> <p style="text-align: center;">DISTRITO 06D04 COLTA-GUAMOTE SALUD HOSPITAL Dr. PUBLIO ESCOBAR</p> <p style="text-align: center;">OFICIO Nro.0451-MSP-DDS06D04-HPE-2023.</p> <p style="text-align: center;">Colta, Chimborazo, 22 de junio de 2023.</p> <p>DE: Dra. Karla Fernanda Díaz Andrade Presidente Comité de Ética Institucional Directora- Hospital Dr. Publio Escobar.</p> <p>PARA: Ing. Nelson Steve Rea Rea Jefe del Departamento de Estadística Analista de Estadística y Análisis de la Información en Salud Hospital Dr. Publio Escobar.</p> <p>ASUNTO: Autorización para recolección de información, uso de base de datos y registros estadísticos, y otros documentos necesarios para fines académicos e investigativo como parte del proceso formal del proyecto de investigación.</p> <p>Saludos cordiales. En respuesta al documento externo MSP-HPE-2023-0447-E, de fecha 19 de junio de 2023, donde solicitan se brinden las facilidades para desarrollar el proyecto de investigación titulado: "COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control", con el Código N°. HPE-CEIC-00021-2023, aprobado por el Comité de Ética Institucional mediante RESOLUCIÓN N°. 104/2023/MSP-DDS06D04-HPE, de fecha 17 de mayo de 2023; por medio del presente documento en calidad de directora del Hospital Dr. Publio Escobar, AUTORIZO, al Msc. Maykel Soto Rodríguez, Dr. Victor Manuel Reyes y al Dr. Raúl Alfredo Sánchez Ancajima, responsables de dicha investigación a que puedan hacer el uso pertinente de los documentos necesarios para la obtención y recopilación necesaria de la información para fines académicos e investigativos del proyecto de investigación.</p> <p>Entiendo que es un estudio observacional, analítico, de tipo caso-control, como parte de una tesis doctoral que desarrolla el investigador principal MSc. Maykel Soto Rodríguez, dentro del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Perú, donde el objetivo principal de la investigación es determinar la posible asociación que pudiera existir entre la anosmia (unos de los síntomas mayormente frecuentes en los pacientes atendidos durante el periodo de pandemia) con el factor de exposición (COVID-19). Además comprendo que las personas invitadas, lo hacen de manera voluntaria previo consentimiento informado, independiente de mi autorización. También comprendo que implica un manejo confidencial, por lo que los participantes no serán identificados, tampoco las organizaciones en los documentos o publicaciones derivadas del estudio.</p> <p>La información obtenida será utilizada sólo con fines de esta investigación, y permito a que el Departamento de Estadística de la institución facilite la recopilación de información a través de la documentación necesaria (Base de datos, registros estadísticos, historias clínicas y los resultados de las pruebas moleculares RT-PCR obtenidas de las muestras de los pacientes atendidos durante el periodo desde el 16 de marzo de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.</p> <p style="text-align: center;">  </p>	<p style="text-align: center;">Ministerio de Salud Pública</p> <p>El Comité de Ética Institucional como parte de sus funciones velará porque se cumpla con el plan y cronograma de trabajo establecido solamente en las áreas que así lo autorizaron. Se realizará únicamente la recolección de la información autorizada. Una vez culminado el trabajo, se remitirá una copia del mismo al Comité de Ética Institucional. Esta autorización solamente aplica para la realización del trabajo referenciado arriba, en caso de que se requiera ampliación del periodo de investigación, deberá nuevamente solicitar el correspondiente permiso. Se deberá mantener la confidencialidad y la seguridad de la información de los participantes, haciendo uso de esta únicamente para lo expuesto en esta solicitud; y para presentaciones públicas de la información recolectada se darán los créditos correspondientes al hospital, que incluyan la procedencia de las imágenes, datos, etc.</p> <p>Ante cualquier duda o consulta respecto a la investigación puede contactar al investigador principal responsable Msc. Maykel Soto Rodríguez, con el número de celular 0987716898, en tanto ante algún reclamo referido a la vulneración de los derechos de los participantes, puede contactarse con el Comité de Ética de la Institución, con la Presidente Dra. Karla Fernanda Díaz Andrade, con el número 0995302812, o al secretario ejecutivo, Dr. Franklin René González Andrade, con el celular 0997859523.</p> <p>El presente documento de autorización se firman en cinco ejemplares, tres documentos quedan en poder de los responsables de la investigación (Autor, Asesor y Co-asesor), un ejemplar para el Jefe del Departamento de Estadística y el otro en poder de la Directora. Para formalizar el permiso en este estudio, se firma a continuación.</p> <p>Sin otro asunto que tratar,</p> <p>Con sentimiento de distinguida consideración,</p> <p>Atentamente,</p> <p> Dra. Karla Fernanda Díaz Andrade Directora Hospital Dr. Publio Escobar DNI: 0602961294</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Con copia:</p> <p>MSc. Maykel Soto Rodríguez Odontólogo/Especialista Autor Proyecto N°. HPE-CEIC-00021-2023. Hospital Dr. Publio Escobar</p> <p>Dr. Victor Manuel Reyes Docente - Asesor Proyecto N°. HPE-CEIC-00021-2023. Escuela de Postgrado- Universidad Nacional de Tumbes. República del Perú</p> <p>Dr. Raúl Sánchez Ancajima Docente - Co-Asesor Proyecto N°. HPE-CEIC-00021-2023. Escuela de Postgrado- Universidad Nacional de Tumbes. República del Perú</p> <p style="text-align: center;"><small>Hospital Dr. Publio Escobar. Avenida Unidad Nacional 576. Paseo al Estudiante de Chiriquí al Centro Colta, Chimborazo, Ecuador. Teléfono: 0995302812. email: hse@hosped.gov.ec</small></p> <p style="text-align: center;"> </p>
---	--

Anexo 8. Evaluación del proyecto de investigación.

Hospital Dr. Pablo Escobar
Comité de Ética de Investigación Científica

17 MAY 2023

APROBADO

Ministerio de Salud Pública

RESOLUCIÓN N° 184/2023/MSP-DDS86D04-HPE

DISTRITO 06D04 COLTA-GUAMOTE SALUD
HOSPITAL Dr. PABLO ESCOBAR

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
CEIC

EVALUACIÓN DEL PROYECTO

Título del proyecto: "COVID-19 asociado a anomia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control".

Investigador principal: MSc. Maykel Soto Rodríguez. Código del proyecto: HPE-CEIC-00021-2023

Fecha de inicio: 17/mayo/2023. **Fecha de terminación:** 17/mayo/2024

Producto final: Nuevo aporte teórico-práctico, relevancia social y científica a las Ciencias de la Salud. Esclarecimiento de una nueva enfermedad, con énfasis en los factores de riesgo, diagnóstico y pautas futuras en el plan de tratamiento.

Nombre y apellidos del evaluador: Dr. Franklin René Andrade González, (PhD)	Fecha de recepción por el CEIC: 02/mayo/2023
Fecha de recepción del evaluador: 10/mayo/2023	Fecha de discusión en la reunión del Comité: 17/mayo/2023

TIPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (Marque con una X la opción que corresponda)

Reporte de casos	Evaluación de pruebas diagnósticas	Estudio de experimento natural
Serie de casos transversales	Estudios de asociación cruzada	Estudio cuasi-experimental
Estudio de revisión sistemática	Estudios de incidencia	Ensayo clínico con enmascaramiento
Estudios descriptivo transversal	Estudios de prevalencia	Ensayo clínico sin enmascaramiento
Estudio descriptivo longitudinal	Estudio de Cohorte	Estudio de intervención comunitaria
Estudio descriptivo correlacional	Estudio de caso-control	X Estudios híbridos

ASPECTOS GENERALES A EVALUAR (Marque con una X la opción que corresponda)

	Cumplimiento		
	SI	NO	NO APLICABLE
1.-El investigador principal cuenta con un perfil profesional enfocado al protocolo de investigación.	X		
2.-El investigador principal cuenta con una experiencia mínima de 2 años en investigación clínica.	X		
3.-El investigador se acoge a los principios de la declaración de Helsinki	X		
4.- La hoja de vida del investigador principal ha sido evaluada y aprobada por parte del Comité de Ética de Investigaciones Científica (CEIC).	X		

Hospital Dr. Pablo Escobar, Avenida Unidad Nacional S/N.
Frente al Sindicato de chóferos del Cantón Colta, Cumbusano,
Ecuador. Teléfono: 032912155. email: hpeceic@gmail.com

Gobierno del Ecuador | Juntos lo logramos

Hospital Dr. Pablo Escobar
Comité de Ética de Investigación Científica

17 MAY 2023

APROBADO

Ministerio de Salud Pública

RESOLUCIÓN N° 104/2023/MSP-DDS86D04-CEIC

Versión 02

ASPECTOS METODOLÓGICOS
(Marque con una X la opción que corresponda)

	Cumplimiento		
	SI	NO	NO APLICABLE
5.-Título del proyecto			
a.- Refleja el contenido del trabajo y son visibles las principales variables más importantes del estudio.	X		
b.- Se especifica la población de estudio	X		
c.- Hace referencia al lugar y tiempo de realización	X		
6.- Introducción			
a.- Se describe y contextualiza el problema de lo general a lo específico.	X		
b.- Se provee información suficiente del estado del conocimiento del problema.	X		
c.- Se describen las abreviaturas, se incluyen solo referencias pertinentes de autores y las citas de fuentes primarias u original.	X		
d.- Se especifica la población de estudio, se enfatiza si es un estudio nuevo, se subraya la importancia y se explican los antecedentes que originó el problema.	X		
e.- Se describen las principales variables de investigación reportadas en los artículos científicos con cifras en relación al comportamiento de las mismas.	X		
f.- Identifica y describe el vacío del conocimiento del asunto que se propone dilucidar (justificación teórica) y las posibles soluciones.	X		
7.- Justificación del proyecto			
a.- Contextualiza, describe y delimita el problema.	X		
b.- Se describen causas y hechos relevantes sobre la problemática de estudio.	X		
c.- Se describen las consecuencias de mantenerse y no abordarse el problema.	X		
d.- Se describen los éxitos relevantes del comportamiento de las variables.	X		
e.- Señala claramente la importancia y transparencia para abordar el problema.	X		
f.- Se describen las variables que se investigará sustentando teóricamente.	X		
g.- Se señala la justificación teórica y práctica.	X		
h.- Señala la relevancia social, metodológica-académica, viabilidad y factibilidad	X		
i.- Se formula el problema de investigación	X		
8.- Objetivos			
a.- Se incluyen los objetivos generales y específicos	X		
b.- Se redactan en infinitivo	X		
c.- El objetivo general está vinculado con la pregunta de investigación	X		
d.- Abarcar de manera exhaustiva, coherente, y en un orden lógico los aspectos necesarios para resolver el problema planteado.	X		
e.- Se enuncian en términos operativos, claros, (unívocos) y precisos, y especifican qué se va a hacer, dónde y cuándo.	X		
f.- Son verificables y factibles	X		

Hospital Dr. Pablo Escobar, Avenida Unidad Nacional S/N.
Frente al Sindicato de chóferos del Cantón Colta, Cumbusano,
Ecuador. Teléfono: 032912155. email: hpeceic@gmail.com

Gobierno del Ecuador | Juntos lo logramos

Hospital Dr. Pablo Escobar
Comité de Ética de Investigación Científica

17 MAY 2023

APROBADO

Ministerio de Salud Pública

Versión 02 RESOLUCIÓN N. 104/2023-MSP-DDS-MS-EP-10

ASPECTOS METODOLÓGICOS (Marque con una X la opción que corresponda)	Cumplimiento		
	SI	NO	NO APLICABLE
9.- Estado del arte			
a.- Contiene los antecedentes, bases teóricas-científicas y definición de términos básicos	X		
b.- Se recogen los antecedentes del problema de estudio a nivel internacional, regional/ nacional y local con producción y redacción propia, siguiendo la metodología para citarlo.	X		
c.- Los antecedentes supone el uso de criterios claros para identificar, evaluar y seleccionar aquellos estudios que se emplean como referentes.	X		
d.- Los antecedentes son extraídos de fuentes confiables para su identificación.	X		
e.- Cada antecedente da lugar a una reseña en la que identifica el propósito del estudio, la muestra que utilizó, los instrumentos empleados, los hallazgos más importantes y las conclusiones.	X		
f.- Se define el sistema conceptual desde el cual se realiza la interpretación y clasificación de datos.	X		
g.- Se definen los conceptos más importantes y va de lo general a lo específico	X		
h.- Los conceptos vertidos son de actualidad	X		
i.- Se fundamenta teóricamente las variables del estudio	X		
j.- La fundamentación está actualizada de los últimos cinco años	X		
k.- Incluye citas bibliográficas de acuerdo a las normas de Vancouver	X		
l.- Se incluye el glosario de términos y está en correspondencia con el estudio	X		
m.- La definición de términos se refiere a conceptos de las variables principales, a fin de definir claramente el sentido en que se utilizan.	X		
n.- Los términos empleados en el glosario son extraídos de enciclopedias o fuentes de libros y revistas, se indica el autor de la definición, y se considera el estilo de las citas adoptadas	X		
10.- Hipótesis y variables			
a.- Se formula la hipótesis "a priori"	X		
b.- Se definen las variables del estudio	X		
c.- Se operacionaliza correctamente cada una de las variables incluyendo definición conceptual, definición operacional, dimensiones, indicadores, naturaleza, forma y escala de medición, unidad de medida, rango de medición e instrumentos que se aplicarán.	X		
d.- Existe coherencia entre los objetivos y variables operacionalizadas	X		
11.- Metodología			
a.- Se aborda la clasificación del tipo de estudio y se explica el por qué de la investigación escogida.	X		
b.- Se define y se expone correctamente a qué diseño corresponde el estudio	X		
c.- Es suficiente el tiempo de seguimiento previsto para el estudio según su diseño.	X		
d.- Se define el universo o población de estudio	X		

Hospital Dr. Pablo Escobar. Avenida Unidad Nacional S/N.
Frente al Sindicato de chóferes del Cantón Cacha. Cacha, Cotacachi.
Ecuador. Teléfono: 0329121155. email: hospcocha@gmail.com

Gobierno Juntos lo logramos

República del Ecuador

Ministerio de Salud Pública

Versión 02 RESOLUCIÓN N. 104/2023-MSP-DDS-MS-EP-10

ASPECTOS METODOLÓGICOS (Marque con una X la opción que corresponda)	Cumplimiento		
	SI	NO	NO APLICABLE
e.- En caso de la muestra se explica cómo se obtuvo, se define la fórmula para obtener el tamaño muestral y tipo de método de muestreo empleado.	X		
f.- Se definen y son adecuados los criterios de inclusión y exclusión.	X		
g.- Se justifica el método del placebo.			X
h.- Existe adecuado emparejamiento de los tratamientos.			X
i.- Se describen los métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.	X		
j.- En caso de instrumentos ya aplicados se explica la fuente de obtención, su estructura, y se ajusta a los objetivos del estudio.	X		
k.- En caso de elaboración de un nuevo instrumento se ajusta a los objetivos, diseño y contiene las variables del estudio.			X
l.- Se explica de manera detallada cómo se ha obtenido la confiabilidad y validez del nuevo instrumento diseñado.			X
m.- Se explica cómo se procesará la información de los datos obtenidos, cómo se reportarán los resultados y que software se utilizará.	X		
n.- Están especificadas las pruebas estadísticas que se utilizarán.	X		
ñ.- Se incluye las consideraciones éticas dentro del apartado de metodología.	X		
o.- Métodos de obtención de las muestras biológicas (tipo, cantidad, modo de obtención, preparación):			
- Las muestras biológicas son obtenidas expresamente para la investigación.		X	
- Las muestras biológicas son obtenidas como parte de un proceso asistencial.	X		
- Las muestras biológicas son sobrantes de un proceso asistencial.		X	
- Las muestras obtenidas son de una investigación previa.		X	
- Se describen los procedimientos en aquellos casos de conservación de muestras.			X
- Existe la confidencialidad del sistema de codificación de las muestras biológicas.	X		
- Se define el tipo de procedimiento para obtener las muestras biológicas.	X		
12.- Cronograma de actividades			
a.- Se presentan las actividades, en cada etapa, fases de investigación y fecha de cumplimiento.	X		
13.- Presupuesto			
a.- Se presentan los gastos generales a realizar, por rubros y partidas: bienes y servicios.	X		

Hospital Dr. Pablo Escobar
Comité de Ética de Investigaciones Científicas

17 MAY 2023

APROBADO

Ministerio de Salud Pública

Hospital Dr. Pablo Escobar. Avenida Unidad Nacional S/N.
Frente al Sindicato de chóferes del Cantón Cacha. Cacha, Cotacachi.
Ecuador. Teléfono: 0329121155. email: hospcocha@gmail.com

Gobierno Juntos lo logramos

República del Ecuador

Anexo 9. Aval emitido por el Comité de Ética Institucional.

Ministerio de Salud Pública

**DISTRITO 06D04 COLTA-GUAMOTE SALUD
HOSPITAL Dr. PUBLIO ESCOBAR**

AVAL DEL COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

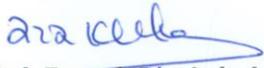
RESOLUCIÓN N°. 104/2023/MSP-DDS06D04-HPE

Una vez revisado el proyecto de investigación titulado: **“COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control”**, presentado en calidad de autor por el **MSc. Maykel Soto Rodríguez**, quien labora en la misma institución bajo el cargo de **Odontólogo/ Especialista**, y se encuentra cursando estudios de Postgrado en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Perú, y teniendo además en calidad de asesor del proyecto al Dr. Víctor Manuel Reyes, y como Co-asesor al Dr. Raúl Alfredo Sánchez Ancajima, ambos docentes de la Escuela de Postgrado, Universidad Nacional de Tumbes, Perú, se procedió a evaluar el proyecto por el Comité de Ética Institucional, con el **Código N°. HPE-CEIC-00021-2023**, de fecha 17 de mayo de 2023, en el que se refleja nuevo aporte teórico- práctico, relevancia social y científica a las Ciencias de la Salud, en vista al esclarecimiento de una nueva enfermedad, con énfasis en los factores de riesgo, diagnóstico y pautas futuras en el plan de tratamiento.

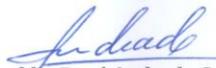
El protocolo cumple con los estándares éticos establecidos en las normas internacionales. La metodología es apropiada en los términos de investigación correspondiente a aspectos éticos, legales y jurídicos. El investigador principal cuenta con la formación profesional y experiencia para el desarrollo del proyecto anteriormente citado. No existe manipulación de los sujetos de estudio y la investigación cumple con los aspectos de discrecionalidad con la institución objeto de estudio, respetando la privacidad y considerando los datos recolectados para efectos estrictamente académicos sin mencionar los datos de identidad de las personas.

Por lo tanto, una vez constatado el cumplimiento de las consideraciones bioéticas establecidas para investigaciones en seres humanos, el Comité de Ética Institucional de Investigaciones Científicas **AUTORIZA** y **APRUEBA** la realización y ejecución del proyecto.

Siendo 15:18 horas, del día diecisiete del mes de mayo del año dos mil veintitrés se da por concluido el acto y dando conformidad se procedió a firmar el presente dictamen.



Dra. Karla Fernanda Díaz Andrade
Presidente. DNI: 0602961294



Dr. Franklin René Andrade González
Secretario. DNI: 100063516





Dra. Cinthia Rubí Andrade Palacios
Vocal. DNI: 1003559448



Dra. Myriam Del Rocío Herrera Becerra
Miembro. DNI: 0601969397



Mgs. Luz Marina Tixi Bonifaz
Miembro. DNI: 0603292202



Gobierno del Encuentro



Juntos lo logramos



República del Ecuador

Hospital Dr. Publio Escobar. Avenida Unidad Nacional S/N.
Frente al Sindicato de choferes del Cantón Colta. Cimbrazo, Ecuador. Teléfono:
032912155. email: hospcoltas@gmail.com

Anexo 10. Consentimiento informado de participación del estudio.



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
ESCUELA DE POSTGRADO**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, acepto voluntariamente a participar en la investigación "COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia: un estudio caso-control", realizada por el MSc. Maykel Soto Rodríguez, doctorando del Programa del Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Tumbes, Perú.

Tengo pleno conocimiento de los objetivos de la investigación y del carácter anónimo y confidencial de la misma, así como el respecto a la posibilidad de retirarme si el caso lo amerita. Sé que los resultados podrán ser difundidos sin precisar nombres.

Amablemente he sido informado/a de manera verbal, libre, clara, sencilla, con un lenguaje y términos apropiados de manera que pueda comprender los procedimientos que se realizará en lo adelante. Comprendo que se me realizará un examen minucioso, esto con el fin de recolectar datos para la investigación antes descrita.

De esta manera acepto mi consentimiento mediante el acto voluntario para ser partícipe del estudio a través de mi firma o huella.

Nombres y apellidos: _____ DNI: _____

Celular: _____ Firma: _____

Huella digital (solo en caso que no pueda firmar):

Anexo 11. Matriz de consistencia del estudio.

Título: COVID-19 asociado a anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador: un estudio caso-control.

VARIABLES	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
<p>Según su dependencia:</p> <p>Variable independiente (VI): COVID-19.</p> <p>Variable dependiente (VD): Anosmia.</p> <p>Covariables: Edad Sexo Zona de residencia Hábitos tabáquicos Comorbilidades Higiene oral deficiente Grado de evolución clínica de la COVID-19.</p>	<p>Población: 8 276 pacientes, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con presencia y ausencia de anosmia expuestos o no a la COVID-19.</p> <p>Muestra: 342 pacientes divididos en dos grupos, por la proporción de control- caso 1:1</p> <p>Grupo Casos: 171 pacientes adultos, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con presencia de la enfermedad (anosmia).</p> <p>Grupo Control: 171 pacientes adultos, de ambos sexos, mayores de 18 años, con ausencia de la enfermedad (anosmia).</p> <p>Tipo de muestreo: Probabilístico de tipo aleatorio simple, al azar.</p>	<p>Tipo de investigación: De enfoque metodológico cuantitativo, aplicada, retrospectiva, longitudinal.</p> <p>Diseño: Epidemiológico observacional, analítico de tipo caso-control.</p>	<p>Métodos: Teórico: Métodos Histórico-Lógico, Análisis- Síntesis, Inductivo-Deductivo, Hipotético – Deductivo. Empírico: Método de observación</p> <p>Técnica: Técnica cuantitativa de observación directa e indirecta.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de información</p> <p>Fuente de información: Historia Clínica Odontológica (formulario 033/MSP)</p> <p>Test de Identificación de Olores.</p> <p>Registros estadísticos hospitalario</p>

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	HIPÓTESIS	OBJETIVOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
¿Existe asociación entre COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador?	<p>General</p> <p>H₁: Existe asociación entre el COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador.</p> <p>H₀: No existe asociación entre el COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador.</p>	<p>General:</p> <p>Determinar la asociación entre COVID-19 y anosmia en adultos atendidos durante las tres primeras olas de pandemia en Ecuador.</p>	<p>Análisis inferencial:</p> <p>Medida Epidemiológica de asociación Odds Ratio para grupos caso-control.</p> <p>Prueba de asociación Chi² de Pearson (X²) para muestras independientes o Test Exacto de Fisher como segunda alternativa.</p>
<p>PE1: ¿Cuáles son las características de la muestra de estudio según las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas?</p>	<p>No aplica</p>	<p>1.-Caracterizar a la muestra según las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.</p>	<p>Análisis descriptivo:</p> <p>1.- Medidas de tendencia central</p> <p>1.1.-Distribución de frecuencia para variable sexo, zona de residencia, hábitos tabáquicos, comorbilidades, higiene oral deficiente, grado de evolución clínica de COVID-19.</p> <p>1.2.- Media, mediana y moda para l variable edad.</p> <p>2.- Medidas de Dispersión</p> <p>2.1.- Desviación estándar y varianza para la variable edad.</p> <p>3.- Medidas de distribución</p> <p>3.1.- Curtosis y asimetría.</p>
<p>PE2: ¿Cuál es la asociación entre los pacientes con anosmia expuestos a COVID-19 en las muestras no pareadas y pareadas?</p>	<p>H₁: Existe asociación entre los pacientes con anosmia expuestos al COVID-19 en las muestras no pareadas y pareadas.</p> <p>H₀: No existe asociación entre los pacientes con anosmia expuestos a COVID-19 en las muestras no pareadas y pareadas.</p>	<p>2.-Determinar la asociación entre los pacientes con anosmia expuestos a COVID-19 en las muestras no pareadas y pareadas.</p>	<p>Medida Epidemiológica de asociación Odds Ratio crudo para muestras no pareadas.</p> <p>Medida Epidemiológica de asociación Odds Ratio ajustado para muestras pareadas.</p>

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	HIPÓTESIS	OBJETIVOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<p>PE3: ¿Cómo es la asociación entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y la anosmia en los pacientes atendidos?</p>	<p>H₁: Existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y anosmia en los pacientes atendidos.</p> <p>H₀: No existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y anosmia en los pacientes atendidos.</p>	<p>3.- Analizar la asociación entre el grado de evolución clínica de la COVID-19 y la anosmia en los pacientes atendidos.</p>	<p>Contraste de hipótesis:</p> <p>Prueba de Coeficiente de Correlación biserial por rangos (r_b) para muestras independientes con la finalidad de medir la asociación y dirección de las variables.</p> <p>Prueba Chi cuadrado de Pearson para medir asociación.</p> <p>Prueba de coeficiente V de Crámer y Phi para medir fuerza e intensidad de la asociación.</p>
<p>PE4: ¿Cómo se asocian la COVID-19 con las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en los adultos investigados?</p>	<p>H₁: Existe asociación estadísticamente significativa entre la COVID-19, y las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en los adultos investigados.</p> <p>H₀: No existe asociación estadísticamente significativa entre la COVID-19, y las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en los adultos investigados.</p>	<p>4.- Evaluar la asociación entre la COVID-19, y las variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en los adultos investigados.</p>	<p>Contraste de hipótesis:</p> <p>Asociación entre COVID-19 y sexo/ zona de residencia/ higiene oral deficiente/hábitos tabáquicos y comorbilidades:</p> <p>Prueba de asociación χ^2 de Pearson (X^2) para muestras independientes o Test Exacto de Fisher.</p> <p>Medida epidemiológica de asociación Odds Ratio.</p>
<p>PE5: ¿Qué poder explicativo tendrá el diseño de un modelo generado mediante la influencia de las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológica asociadas a la probabilidad de correnca de anosmia en pacientes expuestos a COVID-19?</p>	<p>Para validar el modelo:</p> <p>Bondad de ajuste: Test de Hosmer-Lemeshow.</p> <p>H₁: El modelo no es aceptable. $P < 0,05$</p> <p>H₀: El modelo es aceptable. $P > 0,05$.</p> <p>Para predecir la influencia de las variables independiente en la variable de respuesta:</p> <p>H₁: Al menos uno de los predictores influye en la anosmia (variable dependiente o de respuesta). $P < 0,05$</p> <p>H₀: Ninguno de los predictores influye en la anosmia (variable dependiente o de respuesta). $P > 0,05$.</p>	<p>5.- Diseñar un modelo que permita predecir la influencia de las variables sociodemográficas, clínica y epidemiológica en la probabilidad de ocurrencia de la variable de respuesta anosmia expuestos a COVID-19.</p>	<p>Modelo multivariado de regresión logística binaria:</p> <p>Prueba de bondad de ajuste del modelo (Test de Hosmer-Lemeshow)</p> <p>Regresión logística binaria. (Análisis del modelo en la ecuación). Variables independientes y dependiente cualitativas nominales dicotómicas.</p> <p>Análisis de los parámetros de validez predictiva (Prueba de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y AUC)</p> <p>Rendimiento del modelo.</p>

Anexo 12. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Indicador	Según su naturaleza	Escala o nivel de medición	Forma de variación	Categorías o valores	Medio de verificación
COVID-19 Variable independiente	Enfermedad respiratoria caracterizada como una infección de las vías aéreas superiores y en menor cuantía de las vías inferiores, varía desde síntomas leves como un resfriado común, cuadros clínicos de neumonía hasta llegar un síndrome respiratorio agudo severo, puede provocar en estadios críticos un shock séptico, fallo multiorgánico y la muerte ⁽¹²⁴⁾ .	Clinica	Número de pacientes expuestos a COVID-19 Número de pacientes no expuestos a COVID-19	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Con exposición Sin exposición	Ficha de recolección de datos Registros estadísticos
Anosmia Variable dependiente	Etimológicamente significa pérdida o carencia total del sentido del olfato que cursa un estadio temporal o permanente, se presenta de forma aislada, puede ser congénita o adquirida por múltiples causas. Se describe como pérdida de la capacidad para percibir y procesar los olores de partículas aromáticas u odoríferas desprendidas y que son detectadas a través del epitelio olfatorio en la profundidad de las fosas nasales ⁽¹²⁵⁾ .	Clinica	Número de pacientes con presencia de anosmia Número de pacientes con ausencia de anosmia	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Presente Ausente	Ficha recolección de datos Test de identificación de olores Registros estadísticos

Co-variables	Dimensión	Indicador	Según su naturaleza	Escala o nivel de medición	Forma de variación	categorías y valores	medios de verificación
Edad	sociodemográfica	Años cumplidos al momento de la investigación.	Cuantitativa	Discreta	Razón	De 18 a 85 años	Registros estadísticos Historia clínica Ficha de recolección
Sexo	Sociodemográfica	Número y porcentaje de pacientes según las características fenotípicas.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Masculino Femenino	Registros estadísticos Historia clínica Ficha de recolección
Zona de residencia	Sociodemográfica	Número y porcentaje de pacientes según la zona de residencia	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Urbana Rural	Ficha de recolección Historia Clínica
Higiene oral deficiente	Clínica	Número y porcentaje de pacientes con higiene oral deficiente.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si/No	Ficha de recolección Historia Clínica
Grado de evolución clínica de la COVID-19	Epidemiológica	Número y porcentaje de pacientes según el estadio clínico de la COVID-19	Cualitativa	Ordinal	No aplica	Leve Moderado Grave Crítico	Ficha de recolección
Hábitos tabáquicos	Epidemiológica	Número y porcentaje de pacientes con antecedentes de hábitos tabáquicos.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si/No	Ficha de recolección Historia Clínica
Comorbilidades	Epidemiológica	Número y porcentaje de paciente con presencia de comorbilidades en el momento del estudio	Cualitativa	Nominal	Politómica	Obesidad Dislipemia Hipertensión arterial Insuficiencia renal crónica Diabetes Mellitus EPOC Neoplasia Demencia senil Ningún antecedente	Registros estadísticos Historia clínica Ficha de recolección