

EDITORIAL

# TRASTORNOS DEL OLFATO CAUSADOS POR COVID19 TRATAMIENTO EMERGENTE ESTUDIO CASO CONTROL- PARA DESORDENES DEL OLFATO POST COVID19

AUTOR

Autor: Loiácono Francisco Leandro. Otorrinolaringólogo.  
Centro Medico Ushuaia

<https://doi.org/10.55634/1.6.5>

## RESUMEN

Los trastornos Olfatorios crónicos han sido reportados en muchos pacientes COVID19. Solamente en los Estados Unidos cerca de un millón de personas pudo estar afectada (Khan 2022). La persistencia de la partícula viral SARS-CoV-2 y la inflamación asociada en el neuroepitelio olfatorio podría provocar síntomas prolongados tal como la persistente pérdida del olfato (Dias de Melo 2021) (1).

Palabras Clave: covid19, trastornos olfatorios, fusimed B, acido fusidico, betametasona.

## INTRODUCCION

El Epitelio Olfatorio (E.O.). El E.O tiene cinco tipo de células: basales, sustentaculares, Sensoriales, células de Bowman (células secretoras glandulares) y Células Madre que regeneran el epitelio cada 6 a 8 semanas (realizando un recambio celular casi completo)(8). Imagen1

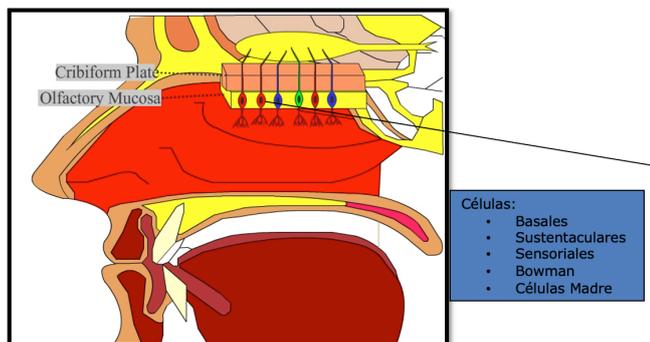


Imagen 1: Epitelio Olfatorio, Lamina Cribosa y Mucosa Olfatoria con cinco tipos de células.

Las partículas odorantes se ligan a receptores olfatorios específicos en el epitelio olfatorio, estimulando las dendritas de las neuronas sensoriales olfatorias, sus axones alcanzan las células mitrales en el bulbo olfatorio. Imagen 2

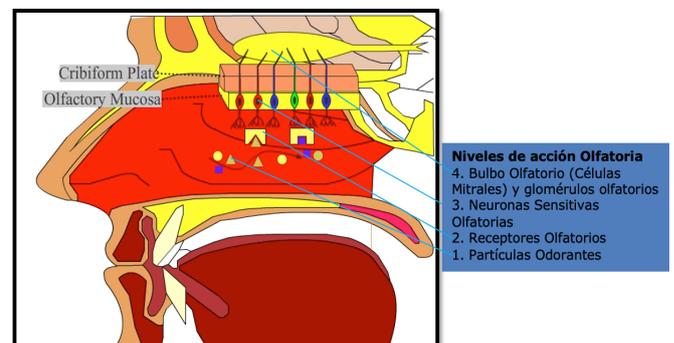


Imagen 2: Niveles de Acción Olfatoria: 1: Partículas Odorantes 2: Receptores Olfatorios 3: Neuronas sensoriales Olfatorias 4: Glomérulos Olfatorios 5: Bulbo Olfatorio (Células Mitrales).

Los tratamientos utilizados como corticoides orales y nasales, ácido tióctico, vitaminas del complejo B, no fueron efectivas en muchos pacientes.

Solo un pequeño porcentaje mejoro, lo cual puede corresponder con aquellos que curan por si mismos sin ningún tratamiento.

En septiembre de 2021, hubo una observación fortuita de un caso con hiposmia severa de 16 meses de evolución después de sufrir COVID19, el cual fue tratado con Fusimed B® por otro diagnostico (epistaxis debido a rinitis aguda), con recuperación completa del olfato en el lapso de dos semanas. Desarrollamos un protocolo para el uso de Fusimed B® en el tratamiento de los trastornos del olfato post -Covid19, para evaluar su efectividad. (Loiacono F.L.)(6)

La comunicación preliminar fue realizada el 12/08/2021. Este protocolo fue eficiente en la mayoría de los casos (87%) en los que fue administrado.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos dos grupos de pacientes con trastornos olfatorios post COVID19

a) casos, y b) controles

Ambos grupos fueron evaluados para certificar que tenían COVID19 por test rápido y PCR. También fueron evaluados sus trastornos olfatorios por testeo periódico del olfato (café, chocolate, menta, limón, clavo de olor). Los resultados fueron registrados antes del tratamiento y a las ocho semanas.

Todos los pacientes sufrían hiposmia, anosmia y un 25% de ellos disosmias.

La evaluación estadística busca validar la hipótesis que el tratamiento con Fusimed B® en pacientes con trastornos olfatorios post-COVID19 fue estadísticamente significativa.

### Inclusion criteria:

- Anosmia, hiposmia, disosmia, parosmia Post Covid19 (excluyente)
- Olfato normal antes del desarrollo de Covid19 (excluyente)
- Ausencia de poliposis nasosinusal que reduzca o bloquee el paso del aire a través de la nariz.
- Adherencia al tratamiento
- No tener alergias a los componentes de la medicación a ser indicada
- Ausencia de intolerancias que no permitan cumplir con el esquema terapéutico
- Consentir la aplicación del tratamiento en un formulario escrito.
- Seguimiento Telefónico semanal (WhatsApp)

### Exclusion criteria:

- Anosmia, hiposmia, disosmia, Parosmia no relacionadas al Covid19 (excluyente)

- Falta de adherencia al tratamiento
- Presencia de intolerancias (nausea -1 caso-, rechazo debido a olfato o gusto -1 case-)
- Alergia a los componentes de la medicación indicada
- Presencia de poliposis nasosinusal que reduzca o bloquee el flujo aéreo nasal.
- No consentir el tratamiento por formulario escrito
- Imposibilidad de seguimiento (WhatsApp)

El tratamiento tuvo tres etapas según se indica a continuación:

### 1° of 3) Exclusión de Compuestos Volátiles en el medio ambiente

Todos los pacientes fueron instruidos para evitar exposición a compuestos volátiles que alteren el funcionamiento de sus mucosas respiratorias. Se les dio la siguiente instrucción en forma impresa:

#### Evitar estos productos en el medio ambiente:

- Lavandina, cloro (Incluido piletas de natación), Amonio
- Sprays hogareños
- SAHUMERIOS, PALO SANTO, Humos en general
- Aromatizadores, STOVE, Aspiración de alcohol
- SOLVENTES (Thinner, Aguarrás, Nafta, Acetone)

### 2° of 3) Recuperación de la funcionalidad nasal si fuera necesario

En pacientes con pasaje de aire reducido por las fosas nasales inducido por rinitis, se indicaron spray de corticoides nasales (fluticasona) y oximetazolina una semana previo a la fase 3 del tratamiento para facilitar la progresión del Fusimed B® emulsión (el tratamiento en si mismo).

### 3° of 3) El tratamiento propiamente dicho

- A.I.N.D. –Aplicación Intra nasal directa of Fusimed B® y luego:
- Auto aplicación de Fusimed B® a cargo del paciente por 8 semanas.

AIND Aplicación Intra nasal directa: Se usó una jeringa con una dosis de 2,5 cc de Fusimed B®, con un catéter de 6 cm de largo –tipo K30- con el extremo distal redondeado para evitar injurias en la lámina cribosa. La AIND fue realizada solamente una vez al comienzo del tratamiento. Imagen 3.



Imagen 3: Jeringa y catéter de 6 cm con extremo distal redondeado y su Aplicación directa hacia la lámina cribosa

**Auto aplicación por parte del Paciente: La auto aplicación por parte del paciente de 0.5 c.c. de Fusimed B® en su domicilio (Imagen 5), en Posición de Ross (Imagen 6), cada 8 horas por 2 semanas y cada 12 horas desde la 3ra a la 8va. semana si fuera necesario.**

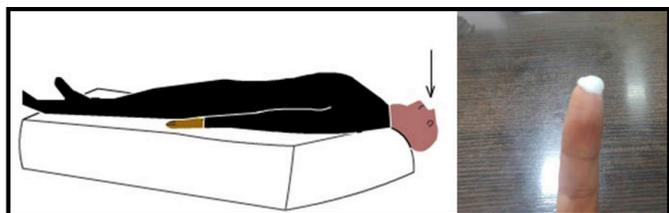


Imagen 4: Posición de Ross para la auto aplicación de Fusimed B® y cantidad de Fusimed B® aplicada en cada oportunidad.

#### Fusimed B® Emulsión Fórmula:

Fusidic Acid 2% + Betamethasone 0.1%

(Excipientes: Vitamina E, Butilhidroxitolueno, Ceramida, cera auto emulsificante, Edetato disódico, hialuronato de sodio, Miristato Isopropílico, Goma Xántica, Vaselina Líquida, Agua Purificada)

**Emulsión** = El contenido más acuoso en su fórmula permite mayor difusibilidad.

Laboratorio que lo produce= Laboratorio Pablo Cassará S.R.L. Carhué 1096 – La Rosa s/n entre Avenida Gral. Paz y Saladillo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

*Cantidad TOTAL de Betametasona aplicada:*

*A.I.N.D. + Auto- Aplicación por 8 semanas = 16.8 gramos*

**TOTAL DE PACIENTES (a los cuales se les administro Fusimed B®) = 39**

EXCLUIDOS (\*) = 16 (MUJERES = 8 :: VARONES =8)

Pacientes que participaron en el protocolo 39 –16=23

#### (\*) Razones para la exclusión:

- NO HIZO EL TRATAMIENTO
- Hizo el tratamiento parcialmente
- Un paciente no toleró el tratamiento (nausea)
- Pacientes que no entendieron las instrucciones (frecuencia horaria, cantidad, modo de aplicación)
- Pobre comunicación entre médico y paciente (por WhatsApp).

#### DISTRIBUCION DE CASOS

#### Y CONTROLES POR EDAD Y SEXO

Tabla1: Casos y Controles por Edad y Sexo

Casos (23) Grupos por Edad y Sexo	Hombres		Mujeres	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
< 20 años	2	0	1	2
20 a 30 años	0	2	2	8
31 a 40 años	1	6	2	3
41 a 50 años	1	4	0	2
51 a 60 años	0	4	2	2
> 60 años	1	2	2	2
<b>TOTAL (23 casos)</b>	<b>5</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>19</b>

## RESULTADOS

**TOTAL DE CASOS** (pacientes que hicieron correctamente el tratamiento)

	Recuperados	No Recuperados	Total
Mujeres	15	3	18
Varones	5	0	5
<b>Total</b>	<b>20 (87 %)</b>	<b>3 (13 %)</b>	<b>23 casos</b>

**Tabla 2:** No hubo diferencia significativa en la respuesta relacionada con el género. P= NS (no significante :: chi square test)

**TOTAL DE CONTROLES** (A los que no se les administró el tratamiento)

- 20% de los pacientes con trastornos olfatorios tratados con Fusimed B®, recuperaron su sentido del olfato después de dos semanas de tratamiento. Tabla 3
- El restante 80% necesitó extender el tratamiento hasta 8 semanas
- Entre aquellos que no obtuvieron mejoría a la octava semana se les extendió el tratamiento a un pequeño grupo sin resultado. Tabla 3

	Recuperados	No Recuperados	Total	Valor de p
Casos	<b>20 (87,0%)</b>	3 (13,1%)	23	p < 0,0001 (chi square test)
Controles	<b>5 (17,9%)</b>	23 (82,1%)	28	

Tabla 3: Comparación de resultados entre Casos y Controles

**Recuperación de los CASOS** (Pacientes que hicieron el tratamiento)

**Total = 23 ( Mujeres 18 :: Hombres 5)**

**Recuperados = 20**

- 4 recuperados dentro de las primeras dos semanas = 20%
- 16 recuperados entre la 3ra. y 8va. Semanas = 80%

## DISCUSION

El resultado en este protocolo mostró una eficacia del 87% en los casos que el tratamiento fue administrado. Podría ser que la acción del Ácido Fusídico más la Betametasona sobre el epitelio olfatorio causó alivio o cura de los trastornos olfatorios.

La acción fue probablemente aumentada por el vehículo usado (Emulsión) el cual permite a los ingredientes activos persistir por más tiempo en la mucosa nasal y alcanzar más fácilmente el área objetivo.

La actividad del Ácido Fusídico (AAF) ha demostrado ser de utilidad contra el staphylococcus aureus.

Inicialmente, las anosmias / hiposmias caracterizaron el desorden olfatorio del COVID19.

Estos síntomas fueron usados para sospechar la enfermedad en asociación con síntomas gripales pero también como única manifestación.

Se ha reportado la prevalencia de staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR) en cultivos respiratorios de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID19.

La inflamación generada por el staphylococcus aureus ha sido demostrada a través de la liberación de péptidos pro-inflamatorios como la enterotoxina B induciendo inflamación mediada por citoquinas pro-inflamatorias.

La actividad de Ácido Fusídico (AAF) fue evaluada contra 2002 cultivos de staphylococcus aislados en los hospitales de EE.UU. inhibidos el 99,8%. En conclusión la AAF demostró una potente actividad contra esta reciente colección de staphylococcus de EE.UU.

La emergencia global de la meticilina Resistencia del staphylococcus aureus se halló reducida a la susceptibilidad de la Vancomicina.

La supervisión de efectividad de agentes anti staphylococcus aureus orales en 2013 en EE.UU. encontró a la Levofloxacina, Eritromicina Clindamicina en porcentajes de 64.2%, 87.8%, y 26.7%, respectivamente entre los cultivos de SAMR con una prevalencia general de 47,9% (5).

El SARS-CoV-2 es transmitido a través de la mucosa nasal humana vía la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) y la proteasa transmembrana sérica 2 (TMPRSS2) la cual se expresa abundantemente en el epitelio nasal.

Ambas las transcripciones de ACE2 y la TMPRSS2 disminuyeron en el epitelio nasal en respuesta al staphylococcus epidermidis y fueron relativamente bajas en mucosa nasal humana con grandes cantidades de staphylococcus epidermidis.

Los trastornos olfatorios en la pandemia de COVID19 tuvieron clínicamente cuatro etapas.

Los trastornos olfatorios comenzaron en marzo de 2020 (Ushuaia, Argentina), e incrementaron fuertemente su incidencia y prevalencia hacia septiembre de 2020 con incrementos periódicos.

**Esta ocurrencia continuó durante 2021 para disminuir y casi desaparecer con la presencia de Omicron.**

**Se pueden distinguir 4 Etapas respecto de los trastornos Olfatorios desde el inicio de la pandemia a inicios de 2020 hasta agosto de 2022 en que se finalizó el presente análisis. (\*)**

**ETAPA 1,** Podemos distinguir dos grupos de pacientes:

- *Grupo A:* 80% de todos los pacientes con trastornos olfatorios se curaron sin tratamiento dentro de las dos primeras semanas
- *Grupo B:* El restante 20% no resolvió sus síntomas a pesar de los tratamientos indicados. (vitaminas B, Ácido

Tióctico, Spray de Corticoides nasales y reentrenamiento olfatorio.)

**ETAPA 2,** Con el pasar de los meses, algunos pacientes recuperados del grupo A perdieron el sentido del olfato nuevamente.

Algunas de las recidivas por SARS-CoV2 fueron diagnosticadas, en otros casos no pudieron ser confirmadas debido a dificultades operacionales para llevar a cabo test masivos.

*En mucho de estos casos los trastornos olfatorios se volvieron crónicos.*

(\*) Esto sucedió en Ushuaia, Argentina

**ETAPA 3,** Un pequeño porcentaje de los pacientes con recaídas desarrollo disosmias. Dos tipos de disosmias fueron identificadas:

*Disosmias Uniformes,* fueron las más frecuentes. Los pacientes fueron capaces de oler pero la mayoría del tiempo ellos sentían el mismo olor para diferentes odorantes.

El resto de los odorantes o bien no eran percibidos o eran percibidos normalmente.

*Parosmias,* la sensación olfatoria percibida era desagradable (olor a podrido o similar). Algunos pacientes rechazaban comer e incluso sentarse a la mesa con sus parientes.

*Fantosmias Uniformes,* hubo pacientes que olían un aroma que no existía en el medio ambiente pero al igual que las disosmias uniformes ellos siempre olían el mismo aroma.

*Fantosmias Parósmicas,* en estos pocos casos el paciente percibía siempre el mismo desagradable aroma no existente.

**ETAPA 4,** La etapa 4 se estableció hacia fines de 2021 y durante el año 2022 (esta evaluación fue hecha hasta agosto de 2022.)

*Esta etapa es contemporánea con la aplicación de vacunas (SPUTNIK I AND II, COVISHIELD, SINOPHARM, AZTRA ZENECA, PFIZER, MODERNA, CONVIDECIA, COMINARTY -PFIZER BioNtech- \*) y la aparición de Omicron.*

En la etapa 4 los trastornos olfatorios disminuyeron en incidencia con muy pocos nuevos casos. Sólo los casos prevalentes permanecían activos.

Las hiposmias y anosmias continuaban apareciendo pero con rápida recuperación en pocos días como las manifestaciones iniciales de una gripe como ocurre con la Influenza.

\* Fuente: Ministerio de Salud (Argentina), lista de vacunas disponibles para la aplicación.

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/cuales>

## AGRADECIMIENTOS

- A María Luz Cassará por su apoyo constante y asesoramiento técnico.
- A Ángel Martínez, por su constante preocupación para brindar ayuda en los momentos más oportunos.
- A Mónica Lombardo por su tarea en el procesamiento de los datos Estadísticas a partir de las muestras proporcionadas.

## CONFLICTO DE INTERESES

El trabajo fue realizado libremente sin ningún condicionamiento, desde el descubrimiento del tratamiento hasta la actualidad.

---

## Bibliografía

1. Guilherme Dias de Melo, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021 Jun 2;13(596):eabf8396. doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3.
2. Loiácono FL. Post Covid19 Olfactory Disorders Emerging Therapeutic Option. *Otolaryngology Open Access Journal (OOAJ)*. DOI:10.23880/ooaj-16000226
3. Chitra D Punjabi , et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021 Sep;42(9):1156-1158. doi: 10.1017/ice.2020.440. Epub 2020 Aug 26.
4. Gohar Shaghayegh, et al. Chronic Rhinosinusitis, *S. aureus* Biofilm and Secreted Products, Inflammatory Responses, and Disease Severity. *Biomedicines.* 2022 Jun; 10(6): 1362. Published online 2022 Jun 9. doi: 10.3390/biomedicines10061362.
5. David J. Farrell, et al. Activity of Fusidic Acid Tested against *Staphylococci* Isolated from Patients in U.S. Medical Centers in 2014. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun; 60(6): 3827–3831. doi: 10.1128/AAC.00238-16.
6. Jeong-Yeon J, et al. The nasal symbiont *Staphylococcus* species restricts the transcription of SARS-CoV-2 entry factors in human nasal epithelium. *iScience.* 2021 Oct 22;24(10):103172. doi: 10.1016/j.isci.2021.103172. Epub 2021 Sep 25.
7. Aubree Mades et al. Detection of persistent SARS-CoV-2 IgG antibodies in oral mucosal fluid and upper respiratory tract specimens following COVID-19 mRNA vaccination doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.06.21256403>
8. Yale Medicine Magazine, 2019 – Autumn. Anosmia: COVID-19's mysterious side effect. <https://medicine.yale.edu/news/yale-medicine-magazine/article/anosmia-covid19s-mysterious-side-effect/>