

Explorando alternativas terapéuticas: Una revisión sobre el abordaje de los trastornos del olfato

Exploring therapeutic alternatives: A review on the approach to smell disorders

Grace Toro¹, Constanza Valdés¹

¹Departamento Otorrinolaringología, Hospital Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 04 de agosto de 2024. Aceptado el 30 de noviembre de 2024.

Correspondencia: Constanza Valdés
Avenida Salvador 364.
Santiago, Chile.
Email: constanzavaldes@uchile.cl

Resumen

Los sentidos desempeñan un papel crucial en nuestra conexión con el entorno y en nuestras interacciones sociales. Entre ellos, el olfato destaca por su función de protección ante riesgos como escapes de gas, incendios y alimentos en mal estado, además de su contribución al desarrollo de la memoria y las relaciones interpersonales. Alteraciones en el sentido del olfato conllevan repercusiones significativas tanto físicas como psicológicas, siendo la patología inflamatoria la causa más frecuente, aunque la hiposmia post viral secundaria al SARS-CoV-2 ha ganado relevancia durante la pandemia. La disponibilidad de tratamientos eficaces es crucial para abordar estas condiciones. En esta revisión de la literatura, nos centramos en los tratamientos actuales para la hiposmia y la anosmia, así como en la evidencia que los respalda. Según la literatura revisada, los métodos de tratamiento más eficaces incluyen el entrenamiento olfatorio, la suplementación con omega 3 y el uso de lavados con corticoides nasales. Además, el uso de plasma rico en plaquetas emerge como una terapia prometedora para un grupo específico de pacientes.

Palabras clave: Trastornos del olfato, anosmia, entrenamiento olfativo, ácidos grasos omega 3, plasma rico en plaquetas.

Abstract

The senses play a crucial role in our connection with the environment and in our social interactions. Among them, smell stands out for its protective function against risks such as gas leaks, fires and spoiled food, in addition to its contribution to the development of memory and interpersonal relationships. Alterations in the sense of smell carry significant physical and psychological repercussions, with inflammatory pathology being the most common cause, although post-viral hyposmia secondary to SARS-CoV-2 has gained relevance during the pandemic. The availability of effective treatments is crucial to addressing these conditions. In this literature review, we focus on current treatments for hyposmia and anosmia, as well as the evidence supporting them. According to the literature reviewed, the most effective treatment methods include olfactory training, omega-3 supplementation, and the use of nasal corticosteroid washes. Furthermore, the use of platelet-rich plasma emerges as a promising therapy for a specific group of patients.

Keywords: Smell disorders, anosmia, olfactory training, omega 3 fatty acids, platelet-rich plasma.

Introducción

El sentido del olfato desempeña un papel fundamental en el desarrollo humano al brindar protección contra diversos riesgos ambientales, como escapes de gas, incendios

y alimentos en mal estado. Además, se utiliza para verificar la higiene personal y la limpieza de espacios como el hogar. Este sentido esencial también contribuye significativamente al disfrute de las comidas y está vinculado al desarrollo de la memoria y las relaciones in-

terpersonales. Por estas razones, la pérdida o distorsión del olfato puede tener consecuencias tanto psicológicas como físicas debilitantes¹⁻³. La prevalencia de los trastornos del olfato se estima en un 26%, con un 16% de casos de hiposmia y un 5% de casos de anosmia en la población general⁴. Existen distintos tipos de alteraciones del olfato, entre estos, la anosmia (pérdida total del olfato), hiposmia (disminución parcial de la capacidad de percibir olores), parosmia (es la distorsión de la percepción olfativa), fantosmia (es la percepción de olores inexistentes) y la hiperosmia (es una sensibilidad exagerada para percibir olores). En este estudio se abordan los trastornos relacionados a la hipofunción o hiposmia. Entre las causas de la disfunción olfatoria se incluyen factores congénitos, infecciosos, traumáticos, trastornos rinosinuales, enfermedades neurodegenerativas, neoplásicas, exposición a toxinas, efectos post anestésicos e idiopáticas^{3,5-8}.

La disfunción olfatoria, afecta considerablemente la calidad de vida de quienes la padecen. Diversos estudios han demostrado que las personas con disfunción olfatoria experimentan una variedad de dificultades que impactan negativamente su día a día, tales como dificultades para cocinar, pérdida de apetito y disfrute al comer, problemas para mantener la higiene personal y dificultades en las relaciones sociales. Además, experimentan miedo a situaciones peligrosas o una sensación de inseguridad, así como síntomas depresivos y sentimientos de soledad^{3,7-9}. Se estima que la disfunción olfatoria bilateral genera una discapacidad del 5%¹⁰ y aumenta el riesgo de mortalidad en un 52% en comparación con la población general, por cualquier causa¹¹.

Lamentablemente, el tratamiento para la mayoría de las formas de anosmia e hiposmia es limitado, ya que muy pocas opciones han demostrado ser efectivas¹². Es importante destacar que la resolución espontánea de estos trastornos varía entre el 32% y el 66%, siendo más frecuente en los casos post infecciosos^{3,13,14}.

Objetivo

El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar un análisis exhaustivo de la evidencia actual sobre los distintos enfoques terapéuticos para tratar la hipofunción olfatoria.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática bibliográfica en la base de datos Pubmed con las siguientes expresiones de búsqueda:

- *olfaction disorders, anosmia o hyposmia y treatment.*
- *olfaction disorders, anosmia o hyposmia y platelet rich plasma.*
- *olfaction disorders, anosmia o hyposmia y post traumatic y treatment.*
- *olfaction disorders, anosmia o hyposmia y post infectious y treatment.*
- *olfaction disorders, anosmia o hyposmia y chronic rhinosinusitis y treatment.*

Resultados

A continuación, se presentan los tratamientos propuestos para el tratamiento de la disfunción olfatoria. En la **Tabla 1** se resumen los tratamientos mencionados y la calidad evidencia que posee.

El uso de antibióticos^{1,5,15-18}, vitamina E¹ o sulfato de zinc^{1,18,19} no han demostrado tener un efecto terapéutico para los trastornos del olfato. Es importante mencionar que, en el caso del sulfato de zinc en las dosis comúnmente prescritas, pueden ocurrir efectos secundarios adversos, como anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de cobre, dispepsia, neutropenia y deterioro de la función inmune^{17,20}.

Por otra parte, el agente biológico dupilumab ha demostrado resultados rápidos y sostenidos en la mejora de la disfunción olfatoria medida por el UPSIT. No se puede considerar un tratamiento independiente del trastorno del olfato, más bien, es una consecuencia del buen manejo de la rinosinusitis crónica con pólipos, por lo que no está aprobado para uso exclusivo en el tratamiento del trastorno del olfato^{21,22}. Destacar que el efecto se observa independientemente de la duración de la rinosinusitis crónica, la presencia de cirugía nasosinusal previa, antecedentes de asma y/o enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina^{14-16,20}.

Tabla 1. Calidad de evidencia en relación a tratamientos para la disfunción olfatoria	
Tratamiento para disfunción olfatoria	Calidad de evidencia
Antibiótico	Sin evidencia
Sulfato de Zinc	Sin evidencia
Vitamina E	Sin evidencia
Dupilumab	Sin evidencia
Acupuntura	Evidencia limitada
Ácido alfa lipoico	Evidencia limitada
Caroverina	Evidencia limitada
Ejercicio	Evidencia limitada
Rasagilina	Evidencia limitada
Citrato de sodio	Evidencia limitada
Teofilina	Evidencia limitada
Estimulación magnética transcraneal	Evidencia limitada
Venlafaxina	Evidencia limitada
Vitamina A	Evidencia limitada
Vitamina B12	Evidencia limitada
Vitamina D	Evidencia limitada
Escisión de la mucosa olfatoria	Evidencia limitada
Corticoides orales	Evidencia limitada
Corticoides tópicos	Evidencia de mayor calidad
Entrenamiento olfatorio	Evidencia de mayor calidad
Plasma rico en plaquetas	Evidencia de mayor calidad
Omega 3	Evidencia de mayor calidad
Cirugía endoscópica nasal	Evidencia de mayor calidad
Implante olfatorio	Fase experimental
Trasplante de mucosa olfatoria	Fase experimental

Tratamientos con evidencia limitada

Acupuntura

Se postula que la acupuntura podría influir en la ingurgitación de los cornetes nasales al modular la actividad del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, los estudios que han aplicado acupuntura en pacientes con disfunción olfatoria post infecciosa y han observado mejorías posteriores no pueden descartar la posibilidad de que los resultados positivos sean atribuibles a la resolución espontánea del cuadro clínico. Además, la mayoría de estos estudios carecen de seguimiento a largo

plazo para evaluar la persistencia de los efectos observados^{1,5,14,17}.

Ácido alfa lipoico

En un estudio, se empleó como tratamiento para pacientes con hiposmia post infecciosa, donde, tras un análisis crítico e individual de los participantes, solo se observó una mejora estadísticamente significativa en la prueba de discriminación de olores ($P < 0,05$)¹⁴.

Sin embargo, la ausencia de grupos de control y, especialmente, la falta de nuevos estudios que evalúen su eficacia plantean incertidumbres sobre su verdadero papel en

el tratamiento. Esto es especialmente relevante dado que la resolución espontánea del trastorno olfatorio es más común cuando es secundaria a una infección respiratoria^{1,5,17,18}.

Caroverina

Es un bloqueador de los canales de calcio de clase B y un agente antiglutamatérgico. Además, es antagonista competitivo de los receptores AMPA y, en dosis más altas, antagonista no competitivo de los receptores NMDA, propuesto para el manejo de tinnitus²³. La posible eficacia de este enfoque terapéutico se fundamenta en la hipótesis de que la función olfativa se ve comprometida por la excitotoxicidad mediada por el glutamato. Aunque se ha descrito una mejora significativa en estudios realizados en la década de los noventa, la falta de investigaciones más recientes suscita interrogantes sobre su verdadera eficacia^{1,18}.

Ejercicio

Se ha sugerido que este enfoque terapéutico podría disminuir el riesgo de deterioro olfativo en la vejez. Sin embargo, su capacidad para revertir el deterioro una vez que está presente sigue siendo desconocida¹.

Rasagilina

Es un inhibidor de la monoaminoxidasa B, utilizado en el manejo de síntomas motores en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y fase avanzada²⁴. Algunos de estos pacientes reportaron una mejora en la función olfativa luego de recibir tratamiento con el inhibidor de la MAO-B rasagilina. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento a corto plazo no tiene un efecto significativo sobre la función olfativa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Citrato de sodio

Los estudios disponibles sugieren que la infusión intranasal de citrato de sodio puede mejorar la función olfativa en algunos pacientes con déficit olfatorio, especialmente a causas post infecciosas. Sin embargo, los efectos son de corta duración y de magnitud moderada, pero podría representar una alternativa terapéutica para eventos agudos como el acto de alimentarse^{1,13,14,25-27}. Además, se han reportado buenos resultados en el tratamiento

de la fantosmia¹³. Se plantea que actuaría como un secuestrante de calcio, reduciendo el calcio libre intranasal, lo que podría disminuir la inhibición por retroalimentación a nivel del receptor olfativo²⁶. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y explorar su aplicación clínica.

Teofilina

Estudios han sugerido una posible mejora en la función olfativa dosis dependiente con la administración de teofilina vía oral, aunque se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, es importante señalar que algunos de estos estudios no realizaron corrección estadística de los resultados^{1,19}. Cuando se realizaron las correcciones estadísticas pertinentes, se evidenció que no existen efectos significativos sobre la función olfativa.

No obstante, un estudio posterior sugiere efectos aún más positivos sobre la función olfativa con la administración intranasal de teofilina, debido a que evita el metabolismo hepático (a través del citocromo P450), lo que permite una menor dosis y reduce la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, este estudio carecía de un grupo control adecuado.

Los efectos adversos de la teofilina aumentan con la dosis, e incluyen inquietud, malestar gastrointestinal, insomnio de conciliación, taquicardia y otros síntomas no deseados^{1,5,13,14,17,19,28}.

En resumen, se necesitan más estudios en este ámbito, ya que los resultados son heterogéneos y algunos estudios tienen un poder estadístico limitado.

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal es un procedimiento no invasivo que utiliza campos magnéticos inducidos en el cuero cabelludo para activar neuronas en el cerebro. Sin embargo, el único estudio que ha examinado su impacto adolece de múltiples problemas metodológicos que cuestionan la fiabilidad de sus conclusiones¹.

Venlafaxina

La fantosmia corresponde a un trastorno de hiperfunción olfatoria. Se reporta el caso de una mujer con fantosmia fluctuante, cuyos episodios cesaron por completo tras la prescrip-

ción de venlafaxina para tratar una depresión leve. Las pruebas cuantitativas revelaron que su función olfativa se encontraba dentro de los límites normales mientras recibía venlafaxina. Se necesitan estudios adicionales para validar estos hallazgos¹.

Vitamina A

El ácido retinoico, un metabolito de la vitamina A, actúa como un regulador de la transcripción y está implicado en el desarrollo y la regeneración de varios tejidos, incluidos ciertos componentes del sistema olfativo^{1,19}.

En general, el tratamiento con vitamina A no parece tener influencia en pacientes sin déficit de esta vitamina, y en muchos estudios, la mejoría observada en la función olfativa coincide con el porcentaje esperado de resolución espontánea del cuadro clínico^{1,18}.

Sin embargo, es importante destacar la necesidad de más estudios que evalúen la eficacia de la vitamina A intranasal en pacientes con hiposmia post infecciosa, ya que, algunos estudios han mostrado resultados prometedores, especialmente cuando se combina con entrenamiento olfativo, en comparación con el entrenamiento olfativo en solitario^{1,3,5,13,14,20}.

Vitamina B12

Varios informes de casos indican que pacientes con anemia relacionada con la deficiencia de vitamina B12 experimentan alteraciones en la función del olfato y el gusto. Se observó mejoría en la disfunción olfativa subjetiva después de que los pacientes siguieran una dieta que enfatizaba el consumo de hígado durante varios meses. Sin embargo, parece improbable que el tratamiento exclusivo con vitamina B12 pueda beneficiar la amplia gama de trastornos olfativos existentes¹.

Vitamina D

Se han reportado dos casos en los que pacientes con hipovitaminosis también presentaron disfunción olfativa, y se observó una mejoría parcial de los síntomas con la administración de suplementos vitamínicos.

Sin embargo, no está claro si esta mejoría se debió específicamente a la vitamina D o si fue simplemente el resultado de la remisión espontánea de los síntomas¹.

Escisión de la mucosa olfatoria o bulbos olfatorios

En casos graves e intratables de fantosmia, el daño quirúrgico a los receptores olfativos o al bulbo olfatorio a menudo puede eliminar las percepciones olfativas anormales causadas por patologías del epitelio nasal o el bulbo olfatorio. Esta opción quirúrgica representa una alternativa a la oclusión de la fosa nasal o la cocainización del epitelio olfatorio. Sin embargo, la escisión no parece ser eficaz para tratar las fantosmias de origen central. Se necesitan más estudios para establecer la eficacia y la tasa de éxito de este enfoque^{1,13,14}.

Corticosteroides orales

Los corticosteroides orales no son consistentemente efectivos en el tratamiento de hipofunción relacionada a SARS-COV2^{29,30}. En relación a rinosinusitis crónica con pólipos la combinación de corticoides orales y tópicos mejoran las puntuaciones en test de olfometría, ya que, disminuiría en mayor grado la inflamación en relación a la zona olfatoria^{31,32}. No obstante, el uso prolongado de corticosteroides vía oral no se recomienda debido a sus importantes efectos adversos, que incluyen supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, hiperglucemia, efectos gastrointestinales, psiquiátricos, necrosis avascular de la cabeza femoral, osteoporosis y cataratas^{1,18,33}.

Tratamientos con evidencia de mayor calidad

Corticosteroides tópicos

La eficacia de los corticosteroides en el mantenimiento de la función olfativa ha sido demostrada, especialmente cuando se administran mediante irrigaciones en comparación con aerosoles, sobre todo en pacientes con rinosinusitis crónica y secundaria a SARS-CoV-2, según un metanálisis^{1,7,33,34}. Aunque la evidencia es limitada para otras etiologías, se extrapolan los resultados, ya que los riesgos de su uso son leves^{14,16}. En ocasiones, para lograr una mayor eficacia, la terapia tópica debe combinarse con corticosteroides orales a corto plazo en intervalos periódicos^{1,18,21,33}.

Un estudio demostró que la nebulización con budesonida deposita de manera más efi-

ciente en la hendidura nasal que un aerosol nasal estándar, mejorando así la función olfativa a largo plazo de los pacientes. Esto resalta la importancia de que el corticosteroide actúe eficazmente en la fosa olfatoria para obtener mejores resultados²¹.

Además, se encontró que el uso de irrigaciones con budesonida combinadas con entrenamiento olfativo fue más eficaz y en un menor periodo de tiempo para mejorar las puntuaciones en la prueba de identificación de olores que el entrenamiento olfativo solo o las irrigaciones salinas^{1,3,5,6,13-16}.

Entrenamiento olfatorio

Los estudios han demostrado que el entrenamiento olfativo ofrece beneficios estadísticamente significativos en la disfunción olfatoria, mejorando tanto la identificación, la detección como la discriminación de olores. Se ha observado que su efectividad aumenta con la realización por periodos prolongados, el uso de concentraciones elevadas de olores y la rotación de los mismos. El dispositivo pelota olfativa incorpora los 4 olores básicos necesarios para realizar el entrenamiento olfatorio, con el tamaño de una pelota de beisbol³⁵. En 2020, mediante un estudio prospectivo logró mejorar la adherencia a la terapia^{1,3,5-7,9,13,14,16,17,36}.

Estudios recientes han señalado que la efectividad del entrenamiento olfativo está relacionada con cambios en la base neurobiológica, como un mayor grosor en el área de procesamiento olfatorio cortical y una mayor respuesta en el electroolfatograma cuando el entrenamiento se realiza durante al menos 12 semanas^{14,36}.

El protocolo típico incluye la exposición a cuatro olores, comúnmente fenil alcohol (rosa), eucalipto, citronelal (limón) y eugenol (clavo), dos veces al día durante al menos 12 semanas. Los pacientes deben inhalar cada olor durante aproximadamente 10-15 segundos, con descanso por 1 minuto³⁷⁻³⁹.

Los efectos adversos son poco frecuentes, presentándose en menos del 10% de los casos y son temporales y leves. Estos incluyen irritación o inflamación nasal, epistaxis, sensación urente, dolor, parosmia, depresión leve y fantosmia^{3,13,16}.

En conclusión, el entrenamiento olfativo se ha consolidado como el tratamiento más efec-

tivo para la disfunción olfatoria, según lo respaldan diversos metaanálisis. Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen esquemas de tratamiento más uniformes y proporcionen resultados a largo plazo.

Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un producto biológico autólogo derivado de la sangre fresca, que contiene una alta concentración de plaquetas²⁰. Este material posee propiedades antiinflamatorias y pro-regenerativas, gracias a la presencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento similar a la insulina^{4,40,41}. Se ha planteado que el PRP puede estimular el sistema olfativo, promoviendo la regeneración de axones de neuronas olfativas primarias y la formación de nuevos receptores olfatorios^{41,42}.

El procedimiento de aplicación de PRP es seguro, aunque invasivo, siendo tolerable con el uso de anestésicos locales y de rápida ejecución en la consulta médica⁴³. Los efectos adversos a corto plazo incluyen congestión nasal, fofobia, presión facial, epistaxis transitoria, episodios vasovagales y parosmia durante la anestesia local, mientras que los eventos adversos tardíos pueden manifestarse como sensación de goteo post nasal y náuseas⁴⁰.

En pacientes con trastornos olfativos nasosinusales y disfunción olfatoria secundaria a procesos infecciosos, se han observado resultados positivos después de múltiples inyecciones intranasales de PRP en la zona olfatoria, mejorando, por ejemplo, el puntaje en el test de Sniffin' Sticks^{13,14,20,42,43}. Además, puede ser combinado con entrenamiento olfatorio y corticoides tópicos¹⁴.

Omega 3

Las dietas ricas en omega-3 han demostrado asociarse con un mejor rendimiento en las pruebas de discriminación de olores en humanos. Además, se observó que los pacientes con una dieta alta en omega-3 experimentaron una menor duración de la disfunción olfatoria después de resecciones de tumores paraselares por vía transesfenoidal, en comparación con el grupo control^{13,14,20}.

Sin embargo, es importante utilizar este enfoque con precaución en pacientes con aler-

gia al pescado, insuficiencia hepática y riesgo de hemorragia, especialmente aquellos que utilizan antiplaquetarios o anticoagulantes¹⁹.

Tratamientos quirúrgicos

Cirugía endoscópica nasal

Este enfoque terapéutico es casi exclusivo para pacientes con rinosinusitis crónica, aunque también se ha descrito su aplicación en pacientes con lesiones tumorales obstructivas en la hendidura olfatoria⁷. La magnitud de la mejoría parece estar relacionada con el grado de disfunción preoperatoria; los pacientes con una peor función olfativa experimentan una mejora más significativa en el período postoperatorio, ya que la reducción del factor obstructivo facilita la llegada del tratamiento tópico. Los resultados exitosos son más comunes en pacientes con rinosinusitis crónica polipoide que en aquellos con rinosinusitis crónica no polipoide^{1,5,13-15,17}. Además, se observa una respuesta aún mayor cuando se combina con septoplastia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado resultados desfavorables, ya que, se debe tener en cuenta el riesgo quirúrgico inherente de generar una disfunción olfatoria iatrogénica¹⁴.

Implante olfatorio

Actualmente, se están llevando a cabo proyectos para desarrollar un implante olfativo, como el proyecto ROSE (Restauración de la Detección de Olores), financiado con fondos europeos y reconocido por su enfoque en déficits de olfato¹³. Un proyecto previo ha logrado generar percepción de olores mediante estimulación eléctrica transnasal a través del seno etmoidal en cinco pacientes^{14,20}.

Trasplante de mucosa olfatoria

El trasplante de células madre y epitelio olfatorio se presenta como una opción terapéutica prometedora, aunque actualmente se encuentra en fase experimental con animales. Esta técnica podría ofrecer una alternativa terapéutica para la disfunción olfativa causada por infecciones, exposición a sustancias tóxicas y el proceso de envejecimiento^{13,14,20}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este enfoque debe ser complementado con

quimioterapia y/o radioterapia, así como con inmunosupresión, lo que conlleva un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad¹³.

Conclusión

Para todas las demás causas de disfunción olfatoria, incluida la idiopática, se recomienda el entrenamiento olfativo con 4 a 6 olores, junto con esteroides intranasales, durante un periodo de 2 a 4 meses. En casos muy seleccionados, se puede considerar agregar un ciclo corto de esteroides orales. Si el paciente experimenta mejoría en el sentido del olfato, se sugiere continuar con el entrenamiento olfativo junto con esteroides intranasales durante 1 año, con evaluaciones periódicas cada 3 a 4 meses. Además, en el caso de ser necesario, los olores para el entrenamiento olfativo pueden ser cambiados cada 12 semanas, y se puede utilizar una pelota de entrenamiento olfativo para mejorar la adherencia. En el caso específico de la disfunción olfatoria post infecciosa, se considera que la administración de plasma rico en plaquetas (PRP) es un tratamiento altamente recomendado.

Por otra parte, el manejo médico de la disfunción olfatoria secundaria a rinosinusitis crónica debe incluir el uso de corticoides tópicos, junto con entrenamiento olfatorio. En caso de que no se observe mejoría, la cirugía endoscópica de los senos nasales puede considerarse como siguiente paso en el tratamiento. Además, se ha observado que el uso de anticuerpos monoclonales, como el dupilumab, así como la aplicación de plasma rico en plaquetas, pueden contribuir a mejorar la disfunción olfatoria.

Bibliografía

1. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:455-479. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3
2. Javed N, Ijaz Z, Khair AH, et al. COVID-19 loss of taste and smell: potential psychological repercussions. *Pan Afr Med J*. 2022;43(38). doi: 10.11604/PAMJ.2022.43.38.31329
3. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513-523. doi: 10.1093/CHEMSE/BJX025

4. Yasak AG, Yigit O, Araz Server E, Durna Dastan S, Gul M. The effectiveness of platelet-rich plasma in an anosmia-induced mice model. *Laryngoscope*. 2018;128(5):E157-E162. doi: 10.1002/LARY.27029
5. Nag AK, Saltagi AK, Saltagi MZ, et al. Management of Post-Infectious Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132(7):806-817. doi: 10.1177/00034894221118186
6. Bratt M, Moen KG, Nordgård S, Helvik AS, Skandsen T. Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(9):761-767. doi: 10.1080/00016489.2020.1767301
7. Patel ZM. Olfactory Loss and Olfactory Training. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2021;147(9):840-840. doi: 10.1001/JAMAOTO.2021.1507
8. Trache MC, Schipp JMH, Haack M, et al. Characteristics of smell and taste disorders depending on etiology: a retrospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023;280(9):4111. doi: 10.1007/S00405-023-07967-1
9. Khan AM, Piccirillo J, Kallogjeri D, et al. Efficacy of Combined Visual-Olfactory Training With Patient-Preferred Scents as Treatment for Patients With COVID-19 Resultant Olfactory Loss: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2023;149(2):141-149. doi: 10.1001/JAMAOTO.2022.4112
10. Coelho DH, Costanzo RM. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(2):137-143. doi: 10.1016/J.AN.L.2015.08.006
11. Pang NYL, Song HJMD, Tan BKJ, et al. Association of Olfactory Impairment With All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2022;148(5):436-445. doi: 10.1001/JAMAOTO.2022.0263
12. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(3):185-189. doi: 10.2500/AAP.2010.31.3357
13. Hummel T, Power Guerra N, Gunder N, Hähner A, Menzel S. Olfactory Function and Olfactory Disorders. *Laryngorhinootologie*. 2023;102(S 01):S67-S92. doi: 10.1055/A-1957-3267
14. Jafari A, Holbrook EH. Therapies for Olfactory Dysfunction - an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(3):21-28. doi: 10.1007/S11882-022-01028-Z
15. Qureshi HA, Lane AP. Olfaction Now and in the Future in CRSwNP. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):168-174. doi: 10.1177/19458924231153485
16. Damm M, Schmitz L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. *HNO*. 2019;67(4):274-281. doi: 10.1007/S00106-019-0614-X
17. Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016;4(2):115-121. doi: 10.1007/S40136-016-0113-5
18. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(7):760-767. doi: 10.1002/ALR.21727
19. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol*. 2021;912. doi: 10.1016/J.EJPHAR.2021.174582
20. Chang MT, Patel ZM. Novel Therapies in Olfactory Disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2022;10(4):427. doi: 10.1007/S40136-022-00436-Z
21. Hummel T, Liu DT, Müller CA, Stuck BA, Welge-Lüssen A, Hähner A. Olfactory Dysfunction: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(9):146. doi: 10.3238/ARZTEBL.M2022.0411
22. Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(4):1086-1095.e5. doi: 10.1016/J.JAIP.2021.09.037
23. Udilova N, Kozlov A V., Bieberschulte W, Frei K, Ehrenberger K, Nohl H. The antioxidant activity of caroverine. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(1):59-65. doi: 10.1016/S0006-2952(02)01452-1
24. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Rasagiline: Effectiveness and protection in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2010;51(9):535-541. doi: 10.33588/rn.5109.2010528
25. Philpott CM, Erskine SE, Clark A, et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clinical Otolaryngology*. 2017;42(6):1295-1302. doi: 10.1111/COA.12878
26. Whitcroft KL, Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clinical Otolaryngology*. 2017;42(3):557-563. doi: 10.1111/COA.12789
27. Whitcroft KL. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology Journal*. 2016;54(4):368-374.
28. Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L. Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(11):1064-1070. doi: 10.1001/2013.JAMAOTO.342
29. Le Bon SD, Konopnicki D, Pisarski N, Prunier L, Lechien JR, Horoi M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;278(8):3113-3117. doi: 10.1007/S00405-020-06520-8/FIGURES/1

ARTÍCULO DE REVISIÓN

30. Schepens EJA, Blijleven EE, Boek WM, et al. Prednisolone does not improve olfactory function after COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2022;20(1):1-9. doi: 10.1186/S12916-022-02625-5/TABLES/3
31. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2014;124(1):50-56. doi: 10.1002/LARY.24330
32. Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction — Secondary publication. *Auris Nasus Larynx.* 2019;46(5):653-662. doi: 10.1016/J.ANL.2019.04.002
33. Yan CH, Overvest JB, Patel ZM. Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(2):165-176. doi: 10.1002/ALR.22240
34. Kim DH, Kim SW, Kang M, Hwang SH. Efficacy of topical steroids for the treatment of olfactory disorders caused by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2022;47(4):509-515. doi: 10.1111/COA.13933
35. Saatci O, Altundag A, Duz OA, Hummel T. Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(7):2125-2132. doi: 10.1007/S00405-020-05939-3/METRICS
36. Vance DE, Del Bene VA, Kamath V, et al. Does Olfactory Training Improve Brain Function and Cognition? A Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2024;34(1):155-191. doi: 10.1007/S11065-022-09573-0
37. Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2013;8(4):e61680. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0061680
38. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2013;123(12):E85-E90. doi: 10.1002/LARY.24390
39. Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope.* 2009;119(3):496-499. doi: 10.1002/LARY.20101
40. Yan CH, Mundy DC, Patel ZM. The use of platelet rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(2):187. doi: 10.1002/LIO2.357
41. Tabrizi AG, Asadi M, Mohammadi M, Yekta AA, Sohrabi M. Efficacy of Platelet-Rich Plasma as an Adjuvant Therapy to Endoscopic Sinus Surgery in Anosmia Patients with Sinonasal Polyposis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35(1):1-7. doi: 10.47176/MJIRI.35.156
42. Mavrogeni P, Kanakopoulos A, Maihoub S, Maihoub S, Krasznai M, Szirmai A. Anosmia treatment by platelet rich plasma injection. *Int Tinnitus J.* 2017;20(2). doi: 10.5935/0946-5448.20160019
43. Shawky MA, Hadeya AM. Platelet-rich Plasma in Management of Anosmia (Single Versus Double Injections). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):1004-1008. doi: 10.1007/S12070-023-03553-3