



# Disfunción olfatoria asociada a COVID-19

## Olfactory dysfunction in COVID-19

Eliud Grajeda Esquivel,\* Elizabeth Parra Pérez,\* Daniela Peralta Charpenel\*

**Citar como:** Grajeda EE, Parra PE, Peralta CD. Disfunción olfatoria asociada a COVID-19. An Med ABC. 2022; 67 (3): 210-215. <https://dx.doi.org/10.35366/107655>

### RESUMEN

La actual pandemia por COVID-19 ha causado más de 5.5 millones de muertes en el mundo. Se ha reportado que de 50-85% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan disfunción olfatoria, principalmente anosmia e hiposmia. De hecho, muchos pacientes presentan disfunción olfatoria como la única manifestación clínica o incluso como el síntoma inicial. La asociación entre COVID-19 y la disfunción olfatoria ha sido documentada, ya que se han aislado partículas de este virus en la cavidad nasal de pacientes enfermos. Sin embargo, la fisiopatología de la disfunción olfatoria aún no está bien descrita; por lo que el objetivo de este estudio es revisar la literatura actual sobre las manifestaciones olfatorias, los mecanismos fisiopatológicos sobre la cavidad nasal, sus estructuras, recomendaciones de tratamiento e implicaciones futuras.

**Palabras clave:** COVID-19, anosmia, hiposmia, SARS-CoV-2.

**Nivel de evidencia:** III

### ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic has caused more than 5.5 million deaths worldwide. It has been reported that 50-85% of patients infected with SARS-CoV-2 present olfactory dysfunction, mainly anosmia and hyposmia. In fact, many patients present olfactory dysfunction as the only clinical manifestation or even as the initial symptom. The association between COVID-19 and olfactory dysfunction has been documented, since particles of the virus have been isolated from the nasal cavity of patients with the disease. However, the pathophysiology of olfactory dysfunction is not yet well described. Therefore, the objective of this study is to review the current literature on olfactory manifestations, physiopathological mechanisms on the nasal cavity, its structures, recommendations on treatment and future consequences.

**Keywords:** COVID-19, anosmia, hyposmia, SARS-CoV-2.

**Level of evidence:** III

### Abreviaturas:

ARN = Ácido ribonucleico.

COVID-19 = Enfermedad por coronavirus 2019.

RT-PCR = Reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción.

SARS-CoV-2 = Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2.

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es responsable de la pandemia actual por COVID-19, de la cual hasta enero de 2022 se reporta

que ha infectado a más de 323 millones de personas, con más de 5.5 millones de muertes en el mundo. La pandemia por COVID-19 ha tenido gran impacto en todos los sistemas de salud y en la economía a nivel mundial; se estima que el costo promedio de internamiento por esta enfermedad ronda entre los 38,000 hasta 73,000 dólares por paciente, afectando las economías familiares.<sup>1,2</sup>

Está descrito que el SARS-CoV-2 tiene una alta transmisión, ya que tiene muchas vías de propaga-

\* Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Recibido: 16/08/2021. Aceptado: 21/08/2022.

Correspondencia:

Dr. Eliud Grajeda Esquivel

E-mail: dr.eliudgrajeda@gmail.com



ción: gotas respiratorias, contacto directo, vía oral-fecal y a través de fluidos corporales. En relación a los aerosoles con dicho virus se ha descrito que tienen una viabilidad de hasta 3 horas en el ambiente, y en conjunto con la gran cantidad de portadores asintomáticos, contribuyen a su rápida propagación.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones más comunes atribuidas a esta enfermedad son fiebre, tos e infiltrados pulmonares. También, otros síntomas respiratorios como faringodinia, congestión nasal, disnea, hemoptisis, rinorrea; síntomas gastrohepáticos como diarrea, náusea, vómito, ictericia; manifestaciones dermatológicas como urticaria, petequias, púrpura, vesículas, pápulas, *livedo racemosa*; alteraciones neurológicas tales como trastornos neuromusculares, cefalea, disgeusia, encefalitis y anosmia.<sup>5-8</sup>

La disfunción olfatoria, incluyendo anosmia (pérdida total del olfato) e hiposmia (disminución de la percepción de los olores), es una de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con COVID-19.<sup>9</sup> Se ha reportado previamente en otros cuadros de coronavirus y pese a esto, representaba una ocurrencia baja. De manera interesante, los pacientes con alteraciones olfatorias como presentación única por COVID-19 presentan cuadros clínicos más leves que otros virus como rinovirus o adenovirus.<sup>10</sup>

En dicha enfermedad la anosmia o hiposmia no está acompañada por obstrucción nasal o síntomas de rinitis, por lo que se puede decir que es por un daño directo a los receptores olfatorios.<sup>11,12</sup>

El objetivo de este estudio es revisar la literatura actual sobre las manifestaciones olfatorias y los mecanismos fisiopatológicos del COVID-19 sobre la cavidad nasal y sus estructuras, así como del tratamiento y las implicaciones a futuro.

### SARS-CoV-2 y cavidad nasal

El coronavirus infecta las células ciliadas del epitelio nasal, lo cual resulta en una pérdida de su estructura y función.<sup>13</sup> El SARS-CoV-2 emplea la proteína S1 para adherirse a la membrana celular mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2). Se ha demostrado que estos receptores se expresan en el epitelio de la mucosa nasal y la nasofaringe.<sup>14</sup> También, este receptor se distribuye dentro del sistema nervioso. De hecho, en un artículo publicado por Chen y colaboradores demostraron mediante inmunohistoquímica abundantes receptores ACE2 en células del epitelio del corredor olfatorio.<sup>15</sup>

Existe evidencia que reporta que la cavidad nasal es un área susceptible a la infección por SARS-

CoV-2. Por ejemplo, en un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* (NEJM) reportaron que el número de copias virales era mayor en la cavidad nasal que en la faringe.<sup>16</sup> Asimismo, hay estudios que reportan que se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en muestras citológicas de la mucosa olfatoria de pacientes con anosmia y disgeusia y COVID-19; incluso reportan que en un paciente la carga viral era de  $2.25 \times 10^6$  copias/ $\mu\text{L}$ .<sup>17</sup>

Previamente, en un estudio experimental con ratones, demostraron que el SARS-CoV-2 viajaba desde la nariz hasta el bulbo olfatorio y que, desde la inoculación intranasal hasta la detección del virus en el bulbo olfatorio, transcurrieron 60 horas.<sup>18</sup>

En la disfunción olfatoria de origen neurosensorial existe degeneración del epitelio del nervio olfatorio, por lo general, secundario a infecciones virales e inclusive se atribuye que puede haber predisposición debido a otros estímulos dañinos durante la vida de los pacientes; se cree que las mujeres pueden estar mayormente predispuestas por la exposición a niños.<sup>19,20</sup> Los procesos inflamatorios mediados por interleucinas y la infiltración de neutrófilos y linfocitos en la mucosa nasal debido a las infecciones respiratorias siguen siendo la causa más común de hiposmia o anosmia neurosensorial; actualmente con mayor frecuencia por COVID-19 debido a la neurotropicidad del virus por epitelio olfatorio.<sup>21,22</sup>

### SARS-CoV-2 y disfunción olfatoria

Una revisión sistemática reportó que la prevalencia de disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19 era de 53.56% (rango 5.6-100%, IC 95%, 40.25-66.61%).<sup>23</sup> La anosmia es un signo de gran importancia en la infección por SARS-CoV-2, ya que en muchos casos el cuadro inició súbitamente con anosmia o hiposmia sin ningún otro síntoma.<sup>24</sup> No obstante, en un estudio publicado por Lechien y su grupo, en donde incluyeron a 417 pacientes con COVID-19 leve o moderado, reportaron que 85.6% de los pacientes presentaron disfunción olfatoria y que fue el síntoma inicial en 11.8% de los pacientes.<sup>25</sup> En un estudio publicado por Klopfenstein y colegas reportaron que los pacientes desarrollaban anosmia 4.4 días después del inicio de la infección por SARS-CoV-2, con una duración media de 8.96 días y que 98% de los pacientes recuperaban por completo el olfato a los 28 días.<sup>26</sup>

Existen varias hipótesis que han tratado de explicar la fisiopatología de la disfunción olfatoria en el COVID-19. Por ejemplo, está la hipótesis de la anosmia obstructiva, en la cual existe una pérdida

conductiva localizada secundaria a obstrucción de la hendidura olfatoria. Esto, porque se llevó a cabo una investigación donde estudiaron a 20 pacientes con SARS-CoV-2 y pérdida olfatoria a quienes se les tomó una resonancia magnética y observaron que todos tenían obstrucción completa del corredor olfatorio. Reportaron que hubo una correlación fuerte entre la disfunción olfatoria y la obstrucción de la zona de este neuroepitelio.<sup>27</sup>

De igual manera, la anosmia en el contexto de COVID-19 se puede explicar por alteración del epitelio olfatorio postinfeccioso, llamada «anosmia postviral». En estos casos, una infección viral del epitelio olfatorio daña las neuronas sensoriales olfativas. En estos pacientes, la anosmia persiste por semanas o meses después de la desaparición de la rinitis y los síntomas asociados de infección respiratoria superior hasta que se regeneran las partes dañadas de este epitelio. De hecho, mediante análisis histológico del epitelio nasal de pacientes con anosmia postviral por rinovirus, se observó un número reducido de neuronas sensoriales olfatorias reemplazadas por epitelio escamoso metaplásico.<sup>28</sup>

Otro mecanismo por el cual se ha tratado de explicar la entrada del virus al sistema nervioso central es por inoculación directa al cerebro por alteraciones de la barrera hematoencefálica; también se plantea la posibilidad de diseminación hematológica del SARS-CoV-2 a las células endoteliales de la barrera con un daño directo a los astrocitos y pericitos, esto pudiendo causar alteraciones olfatorias centrales y periféricas.<sup>29</sup>

### Recomendaciones terapéuticas

En aspectos generales, la recuperación olfatoria espontánea ha llegado a ocurrir en 1 a 3 años hasta en 32-66% de los pacientes con disfunción postinfecciosa por otros agentes como rinovirus, influenza, virus sincitial respiratorio y otros coronavirus;<sup>30</sup> hoy en día, sigue habiendo escasa información respecto a la disfunción olfatoria por COVID-19.

Los esteroides tópicos y orales son el tratamiento más usado para la disfunción olfatoria postviral, la terapia con esteroide tópico ha demostrado la posibilidad de recuperación del olfato en la disfunción postinfecciosa.<sup>31,32</sup> La Asociación Británica de Otorrinolaringología recomienda no prescribir ningún tipo de esteroide tópico o sistémico en pacientes con pérdida súbita del olfato sino hasta haber esclarecido la causa. Se sugiere que no se suspenda el tratamiento únicamente en los pacientes con rinitis

alérgica que se encuentren en tratamiento con esteroide tópico.<sup>33,34</sup>

Estudios aleatorizados recomiendan el entrenamiento olfatorio en conjunto con *sprays* nasales para la anosmia severa crónica por COVID-19. El consenso actual por Hopkins y colaboradores indica el uso de entrenamiento olfatorio en los pacientes con disfunción olfatoria mayor a dos semanas en conjunto con esteroide tópico y sistémico.<sup>35,36</sup>

El entrenamiento olfatorio es ampliamente recomendado para los pacientes con pérdida persistente posterior a una infección viral. Es simple y consiste en oler varias esencias, como limón, rosa, clavo y eucalipto. Se piensa que la terapia olfatoria reorganiza las conexiones nerviosas por medio de la neuroplasticidad activando la memoria olfatoria mientras se recuerda el olor durante la olfacción del aroma.<sup>37,38</sup>

En un estudio observacional, Denis y colegas describen que los pacientes que iniciaron entrenamiento olfatorio junto con el uso de estímulos visuales (por ejemplo, mientras olían el aroma del limón veían la imagen de un limón) tuvieron una mejoría a los 28 días del tratamiento; asimismo, que la recuperación fue hasta ocho días más rápido en pacientes con hiposmia que con anosmia, esto sin importar el tiempo de evolución de la disfunción olfatoria.<sup>39</sup>

El uso de irrigación de solución salina con budesonida ayuda a una mucosa nasal menos inflamada para que nuevas fibras olfatorias puedan crecer y mejorar el desempeño del entrenamiento olfatorio.<sup>40</sup>

Otros autores como Hummel y su equipo describen la aplicación intranasal de 10,000 UI de vitamina A dos veces por día durante dos meses donde lograron un efecto benéfico para la disfunción postinfecciosa, por lo que podría ser otra alternativa terapéutica a explorar. En lo que respecta a otras intervenciones como el uso de zinc, caroverina, teofilina, minociclina y ginkgo biloba, en la actualidad no cuentan con evidencia científica contundente para la recuperación del olfato.<sup>41,42</sup>

### Significancia e implicaciones futuras

Al inicio de la actual pandemia por COVID-19, la OMS ni la CDC reconocían a la anosmia como característica de esta enfermedad; sin embargo, fue un síntoma que hasta en 40% de los pacientes llevó a realizarse algún tipo de prueba diagnóstica; posteriormente, se observó que la pérdida súbita del olfato sin síntomas de congestión nasal o rinorrea tenían una correlación positiva de hasta el 25% para diagnosticar COVID-19 leve en etapas tempranas o portadores asintomáticos.<sup>43,44</sup>

Kaye y colegas, en una revisión sistemática, encontraron que la obstrucción nasal se encontró desde 12.9 hasta 46% de los pacientes, además de rinorrea en 18 a 28.5%, e igualmente describieron que la anosmia era predominante en los casos de enfermedad leve.<sup>45</sup>

Hoy en día se conoce que los pacientes que cursaron con enfermedad leve a moderada tienen mayor número de anticuerpos nasales en comparación a la enfermedad severa donde los anticuerpos circulantes se encuentran en mayor proporción, además, existe una correlación positiva significativa entre la disfunción olfatoria persistente y la presencia del ARN viral en el hisopado nasofaríngeo, lo cual nos podría hablar de una respuesta inflamatoria persistente.<sup>46,47</sup>

Se encuentra reportado en la literatura que los pacientes con cuadros de inflamación nasosinusal crónica demuestran disminución de la conectividad cerebral y, por tanto, en la modulación cognitiva; inclusive, pacientes con hiposmia crónica por sinusitis demuestran peor desempeño en pruebas de reacción de tiempo, velocidad de procesamiento y atención selectiva, por lo que la afección olfatoria crónica por COVID-19 debe ser un tema de relevancia.<sup>48,49</sup>

Ascanio y su grupo reportaron que los pacientes con COVID-19 leve tenían más disfunción olfatoria que los pacientes con cuadros graves. Asimismo, reportaron que 85% de los pacientes tuvieron resolución de la disfunción olfatoria antes de los 30 días, lo que sugiere un buen pronóstico para la recuperación en gran parte de los casos.<sup>50</sup>

Existen estudios que reportan una probable asociación de los pacientes con disfunción olfatoria por COVID-19 y el riesgo futuro de desarrollar demencia. El SARS-CoV-2 puede transportarse vía retrógrada axonal por el nervio olfatorio, atravesar la barrera hematoencefálica y entrar al sistema nervioso central, y debido a que el envejecimiento se asocia a una pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica, los pacientes ancianos son más susceptibles a neuroinvasión por el SARS-CoV-2.<sup>51</sup>

La presencia del SARS-CoV-2 en el encéfalo conlleva una cascada de inflamación y, por consiguiente, la neuroinflamación se asocia a estrés oxidativo, el cual induce neurodegeneración, favoreciendo potencialmente el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer.<sup>52</sup>

De manera inmediata los pacientes tienen más riesgo de padecer problemas emocionales como depresión o ansiedad relacionadas a la disfunción olfatoria; inclusive las alteraciones trigeminales provocadas por el COVID-19 a nivel nasal contribuyen más a estas afecciones, ya que existe una pérdida de

la quimioestesis a ciertos olores como el mentol que contribuyen a una sensación de frescura y a la percepción de ciertos sabores.<sup>53,54</sup> Cabe destacar que los problemas olfatorios han sido el único síntoma asociado a largo plazo con pruebas serológicas positivas de COVID-19 a comparación de otros como fatiga, baja concentración, disnea y dolor torácico.<sup>55</sup>

## CONCLUSIÓN

La disfunción olfatoria (anosmia o hiposmia) es común en los pacientes con COVID-19. Debido a que en muchos casos la disfunción olfatoria puede ser el síntoma inicial del cuadro clínico o incluso ser la única manifestación clínica de la enfermedad, se debe prestar atención especial en identificar a estos pacientes. Es de gran importancia dar seguimiento a los pacientes con disfunción olfatoria y COVID-19, ya que hay estudios que sugieren una probable asociación con el desarrollo futuro de demencia y enfermedades neurodegenerativas. Este síntoma no se debe pasar por alto al evaluar a un paciente con COVID-19, por eso la importancia de la participación de los otorrinolaringólogos en la actual pandemia para el seguimiento y tratamiento.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization [Internet]. Weekly Epidemiological Update. Ed 75. [Revisado 20 Enero 2022]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Graves JA, Baig K, Buntin M. The financial effects and consequences of COVID-19: a gathering storm. *JAMA*. 2021; 326 (19): 1909-1910.
3. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24 (5): 2781-2783.
4. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M et al. COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Mol Pharm*. 2021; 18 (3): 754-771.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
6. Cheong J, Bartell N, Peerapathdit T, Mosli M, Al-Judaibi B. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Saudi J Gastroenterol*. 2020; 26 (5): 226-232.
7. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (9): 1715-1721.
8. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Urban ZS et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7 (11): 2221-2230.
9. Marchese-Ragona R, Restivo DA, De Corso E, Vianello A, Nicolai P, Ottaviano G. Loss of smell in COVID-19 patients:

- a critical review with emphasis on the use of olfactory tests. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020; 40 (4): 241-247.
10. Mercante G, Ferreli F, De Virgilio A, Gaino F, Di Bari M, Colombo G et al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146 (8): 723-728.
  11. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan.* 2006; 15 (1): 26-28.
  12. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020; 130 (7): 1787.
  13. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020; 287 (17): 3672-3676.
  14. Dubé M, Le Coupance A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol.* 2018; 92 (17): e00404-18.
  15. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramanathan M Jr et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J.* 2020; 56 (3): 2001948.
  16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382 (12): 1177-1179.
  17. De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larroux F 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; 13 (596): eabf8396.
  18. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82 (15): 7264-7275.
  19. Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx.* 2019; 46 (5): 653-662.
  20. Schwartz JS, Tajudeen BA, Kennedy DW. Diseases of the nasal cavity. *Handb Clin Neurol.* 2019; 164: 285-302. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00018-6.
  21. Imamura F, Hasegawa-Ishii S. Environmental toxicants-induced immune responses in the olfactory mucosa. *Front Immunol.* 2016; 7: 475.
  22. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 814-820.
  23. Wu D, Wang VY, Chen YH, Ku CH, Wang PC. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in covid-19: a systematic review. *Auris Nasus Larynx.* 2021; S0385-8146(21)00200-5.
  24. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020; 58 (3): 302-303.
  25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251-2261.
  26. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50 (5): 436-439.
  27. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020; 95 (23): e3145-e3152.
  28. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology.* 1994; 32 (3): 113-118.
  29. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol.* 2020; 97 (5): 351-353.
  30. Daramola OO, Becker SS. An algorithmic approach to the evaluation and treatment of olfactory disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 23 (1): 8-14.
  31. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (7): 760-767.
  32. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy.* 2017; 31 (1): 3-7.
  33. British Association of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery. [Internet]. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Available in: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>
  34. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020; 75 (10): 2440-2444.
  35. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42 (2): 102884.
  36. Hopkins C, Alanin M, Philpott C, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol.* 2021; 46 (1): 16-22.
  37. Patel ZM, Wise SK, DeGaudio JM. Randomized controlled trial demonstrating cost-effective method of olfactory training in clinical practice: essential oils at uncon-trolled concentration. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017; 2 (2): 53-56.
  38. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology.* 2016; 54 (2): 170-175.
  39. Denis F, Septans AL, Periers L, Maillard JM, Legoff F, Gurden H et al. Olfactory training and visual stimulation assisted by a web application for patients with persistent olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 infection: observational study [published correction appears in *J Med Internet Res.* 2021; 23 (7): e32120]. *J Med Internet Res.* 2021; 23 (5): e29583.
  40. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (9): 977-981.
  41. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (7): 2819-2825.
  42. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: a review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38 (2): 69-77.

43. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC 3rd. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (1): 132-134.
44. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory dysfunction: a highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (1): 12-15.
45. Printza A, Constantinidis J. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (9): 2625-2630.
46. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 545-557.e9.
47. Jain A, Pandey AK, Kaur J, Kumar L, Singh M, Das S et al. Is there a correlation between viral load and olfactory & taste dysfunction in COVID-19 patients? *Am J Otolaryngol.* 2021; 42 (3): 102911.
48. Jafari A, de Lima Xavier L, Bernstein JD, Simonyan K, Bleier BS. Association of sinonasal inflammation with functional brain connectivity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 147 (6): 534-543.
49. Rowan NR, Schlosser RJ, Storck KA, Ganjaei KG, Soler ZM. The impact of medical therapy on cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (7): 738-745.
50. D'Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M et al. Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: prevalence and prognosis for recovering sense of smell. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 164 (1): 82-86.
51. Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *GeroScience.* 2020; 42 (4): 1083-1087.
52. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020; 229 (3): e13473.
53. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schopf V, Mainland JD et al. Anosmia-a clinical review. *Chem Senses.* 2017; 42 (7): 513-523.
54. Otte MS, Bork ML, Zimmermann PH, Klubmann JP, Luers JC. Patients with COVID-19-associated olfactory impairment also show impaired trigeminal function. *Auris Nasus Larynx.* 2021; S0385-8146(21)00221-2.
55. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among french adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (1): 19-25.