



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org



Revisión de la literatura

Alteraciones en el olfato y el gusto asociadas con la infección por SARS-CoV-2: una revisión

Olfactory and taste disorders associated with SARS-CoV-2 infection: a review

Liliana Isabel Alfaro-Arias*, Lilian Andrea Ballesteros-Rodríguez*, Mary Eugenia Posada-Álvarez*, Alejandra Martínez-Estrada**

* Especialista en otorrinolaringología, Universidad Nuestra Señora del Rosario; Bogotá, Colombia.

** Residente de IV año de otorrinolaringología, Universidad Nuestra Señora del Rosario; Bogotá, Colombia.

Forma de citar: Alfaro-Arias LI, Ballesteros-Rodríguez LA, Posada-Álvarez ME, Martínez-Estrada A. Alteraciones en el olfato y el gusto asociadas con la infección por SARS-CoV-2: una revisión. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2020;48(4):316-321 Doi: 10.37076/acorl.v48i4.565

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 15 de Septiembre de 2020

Evaluado: 11 de Noviembre de 2020

Aceptado: 19 de Noviembre de 2020

Palabras clave (DeCS):

Trastornos del olfato, trastornos del gusto, infecciones por coronavirus, coronavirus.

RESUMEN

Los sentidos químicos, como el olfato y el gusto, son determinantes en la calidad de vida y el desempeño de algunas labores de la vida diaria, ya que desempeñan un papel fundamental tanto en la rutina como en las relaciones interpersonales. Existen múltiples patologías que alteran estos sentidos, entre estas las enfermedades por infección viral. A través de los últimos meses, se ha demostrado que el virus responsable de la pandemia actual (SARS-CoV-2) puede generar cambios en el olfato y en el gusto secundarios a la infección por este, siendo estas alteraciones, en ocasiones, las primeras manifestaciones. En esta revisión se busca recopilar la información encontrada en la literatura médica y resaltar la importancia de tener en cuenta estas alteraciones al momento de examinar a un paciente y generar una alerta en cuanto a las posibles medidas de aislamiento y/o tratamiento de estos pacientes.

Correspondencia:

Liliana Isabel Alfaro Arias

E-mail: lili.alfaroarias@gmail.com

Dirección: Calle 116 # 55c-40 Bogotá, Colombia

Teléfono celular: 3108595191

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Olfaction disorders, taste disorders, coronavirus infection, coronavirus.

Chemical senses such as smell and taste are decisive in the quality of life and performance of some tasks of daily life. They are senses that play a fundamental role in everyday life and in interpersonal relationships. There are multiple pathologies that alter these senses, including viral infection diseases. Over the last few months, it has been shown that the virus responsible for the current pandemic (SARS-CoV-2) can generate changes in smell and taste secondary to its infection, these alterations being sometimes the first demonstrations. This review seeks to compile the information found in the medical literature and conclude the importance of taking these alterations into account when examining a patient and generating an alert regarding the possible isolation and / or treatment measures for these patients.

Introducción

En diciembre de 2019 apareció la enfermedad por coronavirus denominada COVID-19, originada por el SARS-CoV-2, en la ciudad de Wuhan, China. Esta se diseminó rápidamente por dicho país causando diferentes síntomas, principalmente respiratorios (1).

Los coronavirus hacen parte de una gran familia de virus —que causa un amplio espectro de enfermedades—, entre los que se encuentra el SARS-CoV-2, un virus ARN de cadena única, de 80 a 220 nm de diámetro, el cual cuenta con una cápside con espículas, que al microscopio da la imagen de una corona, de ahí su nombre (2).

La evidencia clínica mostró que la transmisión del SARS-CoV-2 es de humano a humano, por vía de gotas y por contacto directo; sobre todo, el contacto con secreciones respiratorias, el cual aumenta en procedimientos que generan aerosoles. También se ha demostrado que el virus puede permanecer de manera viable (horas) en superficies como el acero inoxidable, el vidrio, el cartón y el plástico (3). Al 13 de septiembre de 2020, se cuentan 28 883 504 de contagios y 922 197 muertes en todo el mundo, según lo informa el Coronavirus Resource Center de la Universidad Jhon Hopkins en Estados Unidos (3).

El tiempo de incubación para desarrollar la enfermedad por COVID-19 desde la exposición al SARS-CoV-2 es de alrededor de 14 días, aunque la mayoría de los pacientes presenta síntomas luego de 4 a 5 días de la infección (1). Se ha reportado que el tiempo medio en el cual no se detecta el SARS-CoV-2 ARN en las muestras de orofaringe en los pacientes con COVID-19 es de alrededor de 20 días (8-37 días) (4).

Dentro de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 que se encuentran publicadas en la página del Centers of Disease Control and Prevention (CDC) se encuentran: fiebre, escalofríos, tos, disnea, fatiga, dolor muscular, cefalea, hipogeusia, anosmia o hiposmia reciente, odinofagia, congestión nasal, náuseas, vómito o diarrea (3).

Materiales y métodos

Para entender la relación de la disfunción olfatoria y gustativa con la COVID-19, se realizó una amplia búsqueda de

la literatura en las bases de datos que incluyeron Pubmed, Science direct, Google Scholar y páginas de las principales revistas de otorrinolaringología. Los artículos se organizaron a medida que se iba estructurando el trabajo, por medio de una secuencia que pretendía abarcar los aspectos más importantes de la infección por COVID-19 y las alteraciones con el gusto y el olfato.

SARS-CoV-2 y cavidad nasal

El gusto y el olfato son sentidos químicos que contribuyen a la calidad de vida. Las neuronas del olfato se regeneran, pero pueden dañarse de manera irreversible. En la cavidad nasal, las estructuras encargadas del olfato son los cornetes medio y superior, el septo superior y las neuronas olfatorias. En cuanto al gusto, en la cavidad oral encontramos los receptores del gusto a lo largo de la lengua, el paladar y la faringe. Las señales son transportadas por el nervio cuerda del tímpano (dos tercios anteriores de la lengua) y el glossofaríngeo (tercio posterior de la lengua); estas neuronas se reemplazan cada 10 días (5).

La alteración del olfato se divide, según el grado de pérdida, en disfunción o alteración en la percepción. Es poco común que se hable de pérdida del gusto sin la alteración del olfato; para el diagnóstico de estas, además de una historia clínica completa en la que se evalúe el tiempo de evolución y los posibles patógenos, se requiere un examen físico en el que se descarten alteraciones o la presencia de masas que puedan bloquear el paso del aire hasta el área olfatoria. Para completar el abordaje es necesario realizar pruebas, que pueden ser electrofísicas o psicofísicas; las primeras se indican en los estudios de investigación, las segundas miden umbrales, pueden realizarse con alcohol o con una prueba de olores, en la que se presentan varias sustancias odoríferas al paciente en diferentes concentraciones (5).

En cuanto a la etiología, la disfunción olfatoria se clasifica en tres grandes grupos: conducción, central y neurosensorial, teniendo en cuenta que no son mutuamente excluyentes. Los desórdenes de la conducción se observan en los pacientes con rinitis alérgica, rinosinusitis aguda o crónica, donde la inflamación de la mucosa nasal altera la función olfatoria. La disfunción olfatoria central se observa en los desórdenes

del sistema nervioso central, como enfermedades neurodegenerativas y trauma craneoencefálico, en las que se pierde la continuidad de las proyecciones del bulbo olfatorio hacia la mucosa olfatoria en la lámina cribiforme. Por último, la disfunción olfatoria neurosensorial se observa en los pacientes en los que la degeneración del epitelio olfatorio y del nervio ocurre secundario a una infección viral o inducida por fármacos (6, 7).

La fisiopatología exacta de la disfunción olfatoria posviral por COVID-19 no es clara aún y forma parte de la disfunción neurosensorial causada por una infección viral. La evidencia principal sugiere como mecanismo la inflamación y el edema de la mucosa nasal causada por una infección viral, que obstruye el flujo de aire de la emisión adecuada de los olores a la mucosa olfatoria (8, 9). Debido al rápido avance que ha tenido la infección por el SARS-CoV-2 y los síntomas de disfunción olfatoria, es necesario revisar la literatura para mejorar los protocolos actuales de manejo de los pacientes.

El virus SARS-CoV-2 emplea la proteína S1, que hace que el virión se adhiera a la membrana celular al interactuar con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2), el huésped (10); la ECA2 es un receptor para el SARS-CoV-2 y su expresión y distribución en el sistema nervioso sugiere que el virus puede causar manifestaciones neurológicas a través de vías directas o indirectas (10). La alteración del olfato y el gusto se da de manera directa o indirecta por el SARS-CoV-2 (en unión a la ECA) en la mucosa nasal (11, 12); además, se ha sugerido que por ser un virus neurotrófico, causa inflamación de nervios olfatorios (13, 14). Como se ha mencionado, en los pacientes con infección por COVID-19 la anosmia está menos asociada a la congestión nasal y la rinorrea, lo que indicaría una pérdida neural como causa de la alteración olfatoria (15). El compromiso del bulbo olfatorio a través del ingreso del virus por la lámina cribiforme conlleva la diseminación hacia áreas cerebrales (16). Según el compromiso, el olfato puede regresar en días o semanas y, en general, se recupera en tres semanas (16). Por su parte, el gusto puede estar afectado de forma secundaria por el compromiso olfatorio, o por una alteración directa de la mucosa de la cavidad oral (16).

Estudios sobre la relación entre COVID-19 y disfunción olfatoria

Es importante identificar las características clínicas que hacen parte exclusivamente de la COVID-19, como es el caso de la hiposmia y la disgeusia, que se presentan en estadios tempranos de la enfermedad. Un estudio en Corea, en el que se realizó una encuesta telefónica a pacientes con COVID-19, se identificó que aproximadamente el 15 % tenía anosmia o ageusia en estadios tempranos de la infección en los pacientes con enfermedad leve (15,7 %) (16). En un estudio realizado en Francia, a los pacientes que se les tomaba el hisopado, les hacían una prueba que evaluaba estos síntomas y se les preguntaba por la presencia de alteración del olfato, alteración gusto y patologías previas a la enfermedad. De

los 259 pacientes evaluados, el 24 % de estos presentaban hipogeusia y el 20 % hiposmia (11).

La prevalencia de la alteración del gusto y el olfato en la infección por COVID-19 es del 5 % (11), siendo esta más alta en mujeres (16, 17), con una sensibilidad de 42 % y una especificidad de 95 %, combinada con hipogeusia e hiposmia en los pacientes sin antecedente otorrinolaringológico (18).

Durante las semanas previas al 20 de febrero de 2020, cuando se documentaron los primeros informes oficiales de la enfermedad por COVID-19 en Irán, los otorrinolaringólogos notaron un aumento repentino en el número de pacientes que presentaban anosmia; es por esto por lo que el Centro de Investigación de Otorrinolaringología y el Consejo Médico de Irán realizaron un estudio transversal de 10 069 pacientes con hiposmia/anosmia. De estos casos, hubo síntomas de las vías respiratorias superiores en 7608 pacientes o sus familias inmediatas, lo que sugiere un posible vínculo entre el aumento repentino de la anosmia y la epidemia de COVID-19 en Irán. Además, el 83 % de los pacientes con anosmia también informaron hipogeusia. El inicio de la anosmia fue repentino en el 76 % y el 61 % no informó cambios en la anosmia con el tiempo; un 48 % de los miembros de la familia también informaron hiposmia o anosmia, 12 % de los cuales tenían antecedentes de enfermedad respiratoria grave compatible con la presencia probable de COVID-19 (18).

Lechien y colaboradores realizaron el primer estudio multicéntrico revisado por pares, que informó sobre una serie de 417 pacientes confirmados con síntomas de leves a moderados; el 85,6 % informaron disfunción olfativa y el 88 % informaron disfunción gustativa, con una disfunción olfatoria emergente antes de otros síntomas en el 11,8 % de los casos (5).

En un estudio realizado en varios hospitales de Europa, el 85,6 % de los pacientes con COVID-19 presentaron disfunción olfatoria, de los cuales el 79,6 % presentaron anosmia. La disfunción olfatoria apareció antes (11,8 %), después (65,4 %) o al mismo tiempo que la aparición de los síntomas generales (22,8 %). En total, el 72,6 % de estos pacientes recuperaron el olfato dentro de los primeros 8 días después de la resolución de la enfermedad (19). Por otro lado, el 88,8 % de los pacientes presentó alteraciones en el gusto. No se encontraron asociaciones entre las comorbilidades y la presencia de disfunción olfatoria o gustativa (19).

Yan y colaboradores realizaron un estudio transversal en una sola institución y evaluaron los síntomas relacionados con el olfato y el gusto, por medio de la utilización de una plataforma de internet entre aquellos que se sometieron a pruebas de COVID-19. Un total de 1480 pacientes con síntomas similares a la influenza se sometieron a la prueba de COVID-19 entre el 3 y el 29 de marzo de 2020. Los autores encontraron 58 % de pacientes positivos para COVID-19 y 15 % de pacientes negativos para COVID-19. Se informó la pérdida del olfato y el gusto en el 68 % y el 71 % de los sujetos con prueba positiva para COVID-19, respectivamente, en comparación con el 16 % y el 17 % de sujetos con prueba

negativa para COVID-19. El deterioro del olfato y el gusto se asoció de forma independiente y fuerte con la positividad de COVID-19 (3).

Por su parte, Kaye y colaboradores informaron 237 pacientes de EE. UU. con COVID-19 y encontraron que el 73 % reportó anosmia, y que este fue el síntoma inicial en el 26,6 % (22).

Diagnóstico de la disfunción olfatoria

El examen físico y los procedimientos en el consultorio colocan al otorrinolaringólogo muy cerca del tejido mucoso, la sangre y las partículas en aerosol, lo que los pone en alto riesgo. Esto representa un desafío, ya que los pacientes con anosmia requieren una historia clínica y un examen físico completo, donde la nasosinuscopy es estándar en la evaluación de la anosmia.

El estudio de la función olfatoria se realiza principalmente de manera semicuantitativa mediante kits de barritas olfativas o de frascos, que se presentan al paciente con el objetivo de determinar los umbrales de olfacción. Algunos de los más usados son el University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 y el Barcelona Smell Test-24. Existen versiones abreviadas de pruebas olfativas, como el 4-item Pocket Smell Test y el 12-item Brief Smell Identification Test. Otra estrategia, debidamente validada, consiste en realizar cuestionarios específicos, como el Questionnaire for Olfactory Dysfunction o, todavía más simple, administrar una escala visual análoga (EVA), que además se puede aplicar también al sentido del gusto (3).

Para el diagnóstico de las alteraciones en el olfato, en un estudio en Irán, aplicaron la versión persa de la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT, por sus siglas en inglés) con 40 odorantes. Esta prueba provee un índice de disfunción (anosmia, microsmia grave, microsmia moderada, microsmia leve, normosmia, proceso de enfermedad) a 60 pacientes con diagnóstico de COVID-19, donde se encontró que el 98 % de estos presentaban alguna alteración en el olfato (12). Otro estudio de casos y controles en pacientes con COVID-19 e influenza, a los que se les realizó un cuestionario de desórdenes del gusto y del olfato, encontró que la presencia de síntomas de primera vez de disfunción olfatoria y gustativa fue mayor en el grupo de COVID-19 frente al grupo de influenza, 39,2 % y 12,5 %, respectivamente (20).

Cabe destacar que los cambios estructurales en el bulbo olfatorio se podrían evaluar en la resonancia magnética cerebral. Se ha reportado una disminución de volumen del bulbo en estados posinfecciosos de pérdida olfatoria, inversamente relacionados con la duración de la pérdida del olfato (21).

Karimi-Galougahi y colaboradores realizaron un estudio en el que evaluaron la actividad de las vías olfatorias en los pacientes positivos para COVID-19, por medio de la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en 27 pacientes con anosmia asociada de 6 semanas, sin otro antecedente. Se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET-CT)

usando una máscara facial con oxígeno a 3,5 mL/min y una solución en aerosol de cloruro de sodio al 0,9 %. A los pacientes se les indicó que debían respirar de manera normal, y tres minutos después se les administró 18-Fluorodesoxiglucosa (18FDG) por vía intravenosa. Posterior a esto, se tomaron imágenes que fueron analizadas por radiólogos y médicos nucleares, quienes encontraron hipometabolismo en la corteza orbitofrontal (15).

La American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS) publicó el COVID-19 Anosmia Reporting Tool, un cuestionario en línea para la recolección de información de estos pacientes. En su reporte analizaron 237 datos, donde la anosmia se reportó en el 73 % de los pacientes de manera previa al diagnóstico de COVID-19, y fue el síntoma inicial en el 26 % de estos (22).

Tratamiento de la disfunción olfatoria en la pandemia actual

Aunque se han descrito diferentes tratamientos, los estudios publicados hasta el momento tienen un número pequeño de pacientes y no son doble ciegos ni aleatorizados, y la tasa de mejoría generalmente no es mayor que las tasas informadas de mejoría espontánea. Actualmente, no existe un consenso terapéutico en el tratamiento de la disfunción olfatoria posviral, probablemente atribuido a que la mayoría de los síntomas se resuelven con el tiempo. A medida que se revela más conocimiento sobre el SARS-CoV-2, se necesitan más estudios para abordar los enfoques terapéuticos para la anosmia, la disosmia y la disgeusia (21).

A nivel general, el tratamiento para las alteraciones en el olfato y el gusto, en estos casos, inicia con lavados nasales con solución salina y corticoides nasales (tópicos), con lo que se busca disminuir la inflamación de la mucosa nasal y el aumento del flujo de aire al epitelio olfatorio. Una opción es un ciclo corto de corticoides orales, lo cual ayudaría a identificar a los pacientes con una alteración local o una pérdida neurosensorial, pues estos últimos no presentarán una respuesta al manejo y tendrán menos posibilidades de recuperar el olfato. En caso de sobreinfección bacteriana, se indica la formulación de antibióticos orales. En cuanto a las alteraciones del gusto, encontramos el beneficio de la utilización de corticoides en crema, saliva artificial, además de recomendar una buena higiene dental y un tratamiento de enfermedad periodontal. También se ha reportado un beneficio al administrar zinc (5).

Los doctores Hopkins y Kumar, de la British Rhinological Society (BRS), recomiendan que los corticoides orales no deben administrarse como tratamiento de primera línea en la anosmia en los pacientes con COVID-19 (23).

Entre las otras opciones terapéuticas, se menciona la acupuntura, que genera cambios en el tamaño del cornete inferior por medio de cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. Otra alternativa es el ácido α -lipoico en dosis de 600 mg/día durante 3 a 11 meses, que se usa en el tratamien-

to de la neuropatía diabética y, en este caso, en la anosmia posviral. Por otra parte, el uso de caroverina (120 mg/día por 4 semanas), un antioxidante, potencia la reparación de los mecanismos sinápticos (24).

Entre otros medicamentos disponibles se encuentra citrato de sodio, utilizado para el manejo tópico en la cavidad nasal, que ha demostrado una mejoría en los pacientes con anosmia. La teofilina oral, con resultados de 2 a 12 meses de tratamiento, presenta una mejor respuesta a la administrada por vía intranasal. La vitamina A regula la transcripción en la regeneración de numerosos tejidos, entre estos el olfatorio; la vitamina B12 es crítica para la función nerviosa normal, la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la formación y la maduración de glóbulos rojos; la vitamina D está relacionada con la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis; por último, el suplemento de zinc es controversial en el manejo de las alteraciones olfatorias y gustativas, pues varios estudios no muestran una evidencia estadísticamente significativa; sin embargo, clínicamente, se ha encontrado una mejoría en los pacientes (24).

En cuanto al entrenamiento olfatorio como manejo de las alteraciones del olfato, este se basa en las áreas cerebrales con plasticidad que son sensibles a los cambios como resultado de las experiencias; en este caso, una exposición sistemática a sustancias odoríferas (24).

Discusión

En este momento no se dispone de ninguna evidencia sólida que permita establecer las características específicas de la anosmia en los pacientes con COVID-19, su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Los estudios publicados a la fecha sobre la disfunción olfatoria y la gustativa en estos pacientes tienen sesgos elevados de información y selección, al igual que una falta de aleatorización; por esta razón, es difícil indicar un manejo o tratamiento 100 % efectivo.

Los síntomas de disfunción olfatoria y/o gustativa son fáciles de indagar en la historia clínica y podrían usarse para hacer un tamizaje y diagnosticar a los pacientes con infección por COVID-19, aún en ausencia de síntomas respiratorios; de esta manera, es necesario identificar casos en sus fases iniciales para tomar medidas que puedan disminuir la diseminación de la enfermedad.

Un número creciente de informes de pacientes con COVID-19 con trastornos neurológicos se suman a los modelos experimentales emergentes con neuroinvasión, como una preocupación razonable de que el SARS-CoV-2 sea un nuevo neurogénero. Es necesario aclarar en futuras investigaciones cómo este virus puede causar trastornos neurológicos agudos y crónicos.

Conclusiones

Con base en la presente revisión se puede concluir que, en la actualidad, existe una ausencia de evidencia sólida que permita determinar la causa de la disfunción olfatoria y

gustativa en los pacientes con COVID-19, así como el tratamiento más efectivo, aunque en todos los estudios sobre el tema existe un riesgo elevado de sesgo de información y de selección. Dentro de las recomendaciones dadas por la AAO-HNS, se resalta que a los pacientes que presenten síntomas de anosmia, hiposmia o disgeusia en ausencia de otros síntomas, se les debe realizar una prueba para la detección del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
2. Villalba NL, Maouche Y, Ortiz MBA, et al. Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered? *Eur J case reports Intern Med*. 2020;7(4):001641.
3. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatr Infect Vaccine*. 2020;27(1):1–10.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
5. Allis TJ, Leopold DA. Smell and Taste Disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(1):93–111.
6. 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):653–62.
7. Imamura F, Hasegawa-Ishii S. Environmental Toxicants-Induced Immune Responses in the Olfactory Mucosa. *Front Immunol*. 2016;7:475.
8. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, et al. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia [Olfactory dysfunction in COVID-19, a review of the evidence and implications for pandemic management]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020;71(6):379-385.
9. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821–31.
10. Meng X, Deng Y, Dai Z, et al. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2020;41(5):102581.
11. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;3099(20):19–20.
12. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):944–50.
13. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;3099(20):30293.
14. Karimi-Galougahi M, Raad N, Mikaniki N. Anosmia and the Need for COVID-19 Screening during the Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):96-97.
15. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, Raad N, Haseli S. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol*. 2020;27(7):1042-1043.
16. Lee Y, Min P, Lee S, et al. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):e174.

17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-890.
18. Wee LE, Chan YFZ, Teo NWY, et al. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;(0123456789):20-1.
19. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, 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 Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(8):2251-61.
20. Beltrán-Corbellini, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. 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;27(9):1738-41.
21. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;92(6):E1-2.
22. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2020;163(1):132-4.
23. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection: joint statement from the British Rhinological Society and ENT-UK. *Entuk.* 2020;1-2.
24. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol.* 2019;164:455-79.