

Terapia de rehabilitación olfatoria en pacientes con síndrome pos-COVID-19

Olfactory rehabilitation therapy in patients with post-COVID-19 syndrome

Eros Angeletti^a 

Resumen

El olfato desempeña una función importante en el desarrollo diario de la vida de las personas. Sus alteraciones pueden ser cualitativas (disosmias, parosmias o fantosmias) y cuantitativas (hiposmia o anosmia). Estas alteraciones pueden deberse por enfermedades rinosinuales, neurodegenerativas o infecciones respiratorias como el resfriado común, la gripe y también el SARS-CoV-2, el agente causal del COVID-19. En relación a esta etiología, su fisiopatología no es del todo clara y la anosmia es poco distinguible clínicamente del resto de las infecciones virales, con una duración variable desde ocho días hasta más de cuatro semanas, en cuyo caso se denomina síndrome pos-COVID-19 o COVID prolongado. Este cuadro se caracteriza por la presencia de síntomas que se desarrollan durante la enfermedad aguda por COVID-19, y que persisten durante más de cuatro semanas, sin explicación por un diagnóstico alternativo.

El autor de este artículo realiza una revisión de la literatura médica a partir de un caso clínico con el fin de identificar y resumir la evidencia disponible sobre la terapia de rehabilitación olfatoria.

Abstract

Sense of smell plays an important role in the daily development of people's lives. Its alterations can be both qualitative (dysosmias, parosmias, or phantosmias) and quantitative (hyposmia or anosmia). These alterations may be due to rhinosinusal diseases, neurodegenerative diseases, and respiratory infections such as common cold, influenza, and SARS-CoV-2, causative agent of COVID-19. In relation to this etiology, its pathophysiology is not entirely clear, and anosmia is clinically indistinguishable from the rest of the viral infections, with a variable duration ranging from eight days to more than four weeks, in which case it would be called post COVID-19 syndrome or prolonged COVID. This condition is characterized by the presence of symptoms that develop during acute COVID-19 illness and persist for more than four weeks without an explanation by an alternative diagnosis.

The author of this article carries out a review of the medical literature based on a clinical case in order to identify and summarize the available evidence on olfactory rehabilitation therapy.

Palabras clave: Anosmia, Trastornos del Olfato, Servicios de Rehabilitación, COVID-19. Keywords: Anosmia, Olfaction Disorders, Rehabilitation Services, COVID-19.

Angeletti EM. Terapia de rehabilitación olfatoria en pacientes con síndrome pos-COVID-19. Evid Actual Pract Ambul. 2023;26(1):e007036. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I2.7036>.

Escenario clínico

Asiste al consultorio de su médico de familia una paciente de 50 años de edad, sin antecedentes de salud relevantes, que padeció una infección por el SARS-CoV-2 leve hace seis semanas. Refiere que se siente preocupada porque, si bien sus síntomas de dolor de garganta y tos desaparecieron, persiste la pérdida del olfato. Expresa que ha tenido episodios similares en el pasado cuando ha presentado resfriados, pero siempre autolimitados al cabo de algunos días y pregunta sobre la disponibilidad de algún tratamiento para recuperar el sentido del olfato. Le angustia no poder sentir olores y siente alterada la forma en que percibe el sabor de los alimentos. La anosmia el único síntoma que continua estando presente tras la infección.

Pregunta que generó el caso

¿Existe algún tratamiento eficaz y seguro para recuperar el sentido del olfato en los pacientes adultos con anosmia persistente luego de cuatro semanas tras la infección por el SARS-CoV-2?

- Población: mayores de 18 años de edad que cursaron la infección por el SARS-CoV-2 (COVID-19) leve y que persisten con anosmia luego de cuatro semanas pese a la resolución del cuadro clínico
- Intervención: tratamientos para la anosmia

- Comparación: pacientes que no recibieron tratamiento para la anosmia o placebo.
- Desenlaces: recuperación parcial o completa del olfato

Estrategia de búsqueda

Fue realizada una búsqueda en PubMed utilizando como palabras claves: Post COVID-19 AND dysfunction olfactory. Mediante la utilización de filtros, la búsqueda fue limitada a la obtención de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis, lo que arrojó 26 resultados, entre los que se priorizó una revisión sistemática¹. Una búsqueda complementaria en Google Scholar y literatura gris recuperó otra revisión sistemática que responde al interrogante del presente trabajo².

Algunos datos sobre la anosmia

El olfato desempeña una función importante en el desarrollo diario de la vida de las personas, ya que influye en la forma en que seleccionamos y disfrutamos los alimentos, en la detección de aromas/fragancias del entorno, en las relaciones interpersonales y en la capacidad de detectar sustancias potencialmente tóxicas o nocivas como alimentos en mal estado, presencia de humo o fugas de gas³.

Sus alteraciones pueden clasificarse en cualitativas y cuantitativas. En las primeras, conocidas como disosmias, se produce una distorsión en la percepción de los olores, ya sea ante la

^a Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. eros.angeletti@hospitalitaliano.org.ar



presencia de un estímulo olfatorio real (parosmia) o en ausencia de este (fantosmia). Las cuantitativas incluyen la disminución del olfato (hiposmia) o su pérdida total (anosmia). Esta última puede deberse a múltiples causas, entre ellas el deterioro natural de la función olfatoria luego de la sexta década de vida, las enfermedades rinosinusal (rinitis alérgica o rinosinusitis crónica/poliposis nasal), los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades neurodegenerativas (como el Alzheimer y el Parkinson), y a diversos agentes virales causantes de infecciones respiratorias (como el resfriado común, la gripe y el SARS-CoV-2)⁴.

Autores como Meng et al. realizaron una revisión sistemática que incluyó publicaciones de varios países de Europa, además de Estados Unidos e Irán, y encontraron que la proporción de personas con disfunción olfativa tras haber padecido COVID-19 variaba entre 33,9% y 68,0%⁵. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró una proporción de pacientes con pérdida de olfato y de gusto de 68% y 71%, respectivamente⁶, mientras otro, realizado en Irán, encontró que 48,2% de los pacientes con COVID-19 presentaba anosmia o hiposmia. En Argentina, un estudio multicéntrico realizado en 2020 objetivó que el 78,7% (IC 95% 72,5 a 84,0) de los pacientes con COVID-19 informó disfunción olfativa, el 54% (IC 95% 47,1 a 60,9) gustativa y 53,1% presentaron ambos síntomas de manera simultánea⁷.

El mecanismo por el que este tipo de infecciones virales (rinovirus, influenza, parainfluenza, coronavirus) pueden provocar anosmia reside en la reacción inflamatoria que ocasionan en la mucosa nasal y el neuroepitelio olfatorio; sin embargo, su fisiopatología exacta aún permanece en estudio. Lo mismo sucede con la infección por COVID-19; su fisiopatología no es del todo clara y la anosmia que produce es poco distinguible clínicamente del resto de las infecciones virales mencionadas. Se han propuesto al menos dos explicaciones probables: por un lado, la inflamación nasal, el edema de la mucosa y la obstrucción del flujo de aire hacia la vía olfatoria, y por otro, la inflamación directa de la mucosa olfativa con la consecuente neurodegeneración del neuroepitelio olfatorio³. En estos, casos la anosmia (incluso en ausencia de congestión o secreción nasal) puede darse hasta en el 48% de los pacientes infectados⁴, como único síntoma o formando parte de un cortejo sintomático, y con una persistencia de síntomas variable en un intervalo de ocho días a más de cuatro semanas (en cuyo caso se denomina síndrome pos-COVID-19 o COVID prolongado).

Este cuadro se caracteriza por la presencia de síntomas que se desarrollan durante la enfermedad aguda por COVID-19, y que persisten durante más de cuatro semanas, sin explicación por un diagnóstico alternativo⁸. Aún no se ha establecido si el COVID prolongado representa un nuevo síndrome exclusivo de la COVID-19 o si se superpone con la recuperación de enfermedades similares. Los síntomas físicos persistentes después del COVID-19 agudo son comunes y de manera típica incluyen fatiga, disnea, dolor en el pecho y tos. También se han informado cefalea, artralgias, insomnio, ansiedad, disfunción cognitiva, mialgias, diarrea, disgeusia y anosmia⁸.

Varias pruebas, que permiten valorar las diferentes alteraciones en los cuadros de COVID-19 y síndrome pos-COVID-19, están disponibles para la evaluación del olfato³. Estas pueden clasificarse en subjetivas y objetivas. Entre las primeras se cuenta la olfatometría, una prueba que permite evaluar la detección, el reconocimiento/memoria y la identificación de un determinado olor a través de la identificación por parte del paciente de un odorante (prueba de umbral olfativo) y calificar la alteración detectada (p. ej., anosmia, hiposmia leve, moderada y grave). La más utilizada en todo el mundo es la olfatometría del *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT)³. Esta prueba fue utilizada en un estudio iraní de 60 pacientes con COVID-19 que

permitió constatar algún tipo de disfunción olfatoria en el 98% de sus participantes; 33% presentaban una pérdida grave y 58%, anosmia⁹.

Por otro lado, las pruebas objetivas —utilizadas especialmente en el ámbito de la investigación— incluyen las exploraciones electrofisiológicas del olfato (electroolfatograma, potenciales evocados olfatorios), las pruebas de imagen estructurales y funcionales olfatorias (p. ej., tomografía computada para la evaluación de la inflamación del tracto nasosinusal, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones) y las biopsias de la región olfativa. Entre sus limitaciones se destacan que solo pueden realizarse en centros muy especializados, que no permiten discriminar entre las diferentes causas de la alteración olfatoria y tampoco proporcionan información sobre la posible localización de las lesiones³.

Es importante señalar que la mayoría de los pacientes afectados por el COVID-19 presentan una mejoría de la alteración olfatoria al mes del diagnóstico⁶, lo que haría suponer la existencia de una acción competitiva del virus sobre los receptores de las células olfativas y gustativas o de fenómenos inflamatorios locales, en lugar de un daño permanente del neuroepitelio olfatorio.

Cuando las alteraciones se tornan persistentes se vuelve razonable considerar la indicación de tratamiento. En la actualidad se desconoce la eficacia de los tratamientos disponibles para las diferentes alteraciones en los cuadros de COVID prolongado o síndrome pos-COVID-19³. Las propuestas terapéuticas para este problema incluyen el uso de glucocorticoides orales e intranasales para eliminar el componente inflamatorio, el citrato de sodio intranasal para modular la cascada de transducción del receptor olfativo, la vitamina A intranasal para promover la neurogénesis olfativa y el Omega-3 con fines antiinflamatorios y neuroregenerativos. Sin embargo, hasta la fecha, no hay evidencia de que estas terapias sean efectivas en pacientes con anosmia relacionada con el COVID-19, e incluso en caso de los corticoides, los efectos adversos podrían superar a los beneficios³.

Por otra parte, en los pacientes en quienes la recuperación olfativa o gustativa no ocurre de manera espontánea dentro del mes, el entrenamiento olfativo ha sido propuesto como una alternativa terapéutica. Este tratamiento implica la exposición repetida a un conjunto de olores —limón, rosa, clavo y eucalipto—, durante 20 segundos cada uno, dos veces al día, durante al menos tres meses³. Esta terapia fue evaluada en un ensayo aleatorizado con diseño cruzado de 147 participantes con disfunción olfatoria posinfecciosa persistente en el que se observó mayor proporción de pacientes que mejoraron su sintomatología cuando realizaban la estimulación con olores de alta concentración con respecto a aquellos que utilizaban olores en concentraciones bajas, en especial en quienes comenzaban esta terapia dentro de los primeros 12 meses de iniciado los síntomas¹⁰.

Resumen de la evidencia

O'Byrne L, et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Sep 5;9(9):CD013876.

Objetivos

El objetivo primario de esta revisión sistemática¹ fue evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de cualquier intervención versus ningún tratamiento para los pacientes con disfunción olfativa persistente debido a la infección por COVID-19.

Métodos

Un especialista en información de otorrinolaringología de Cochrane realizó búsquedas sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de estudios publicados o no publicados

en el Registro Cochrane de Estudios de COVID-19, el Registro de Cochrane ENT (por las iniciales en inglés de oído, nariz y garganta), el registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), las bases de datos electrónicas Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Web of Knowledge, Web of Science y los registros de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP, por sus iniciales en inglés). Además realizó búsquedas no sistemáticas en Google Scholar para recuperar literatura gris y otras fuentes adicionales de ensayos potenciales, sin restricciones de idioma o estado de publicación, hasta octubre de 2021.

Fueron recopilados estudios primarios con diseño de ensayos controlados aleatorizados y cuasialeatorizados que reclutaron participantes adultos de 18 años de edad o más, con anomalías persistentes del sentido del olfato como consecuencia de la infección por COVID-19 durante al menos cuatro semanas desde su diagnóstico (mediante PCR de hisopado nasofaríngeo o en forma clínica: aparición repentina de disfunción olfativa con otros síntomas de COVID-19). Fueron consideradas como anomalías del olfato la anosmia (ausencia del sentido del olfato) y la hiposmia (sentido del olfato reducido), identificadas mediante pruebas psicofísicas o por autoinforme. Los datos de estos ensayos fueron incluidos en la revisión siempre que la mayoría de los participantes (al menos el 80 %) informaran la presencia de anosmia o hiposmia. Algunos ensayos también podían incluir un pequeño número de personas con síntomas de parosmia o fantosmia,

Tipos de intervenciones

Los estudios compararon cualquier intervención para tratar el trastorno del olfato versus ningún tratamiento o placebo, incluyendo las siguientes intervenciones (mediante todas las vías de administración, dosis y duración del tratamiento): gotas, enjuagues o aerosoles de esteroides intranasales, esteroides sistémicos, entrenamiento olfativo, vitamina A intranasal, Zinc, antioxidantes (p. ej., ácidos grasos omega 3, ácido alfa lipoico), asesoramiento, agentes antivirales (p. ej., remdesivir), otros antimicrobianos (p. ej., minociclina), otras vitaminas y suplementos nutricionales, acupuntura, anticuerpos monoclonales, antagonistas del glutamato (p. ej., caroverina), derivados de la xantina (p. ej., teofilina, pentoxifilina). Fueron excluidos los estudios que consideraron la cirugía, ya que en la actualidad esta intervención no reviste interés para la pérdida del olfato posviral.

El entrenamiento olfativo fue considerado una intervención compleja, ya que el método de administración varía considerablemente en diferentes estudios. Los autores no pusieron límites en el tipo de tratamientos concurrentes utilizados, planificando agrupar estos estudios con aquellos en los que no se usó un tratamiento concurrente para luego realizar análisis de sensibilidad.

Desenlaces

Los desenlaces principales incluyeron:

- La recuperación del olfato, según la autoevaluación de los pacientes o mediante pruebas psicofísicas utilizando *Sniffin Sticks* (Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania) u otra prueba validada
- La calidad de vida relacionada con la enfermedad, evaluada mediante el Cuestionario de trastornos olfativos u otro cuestionario validado (que se relacione de manera específica con la disfunción olfatoria)
- Los efectos adversos graves, según las definiciones de los autores de los estudios

Los desenlaces secundarios fueron:

- Cambios en el sentido del olfato, según la autoevaluación de los pacientes o mediante pruebas psicofísicas utilizando *Sniffin Sticks* u otra prueba validada
- Calidad de vida general
- Prevalencia de parosmia
- Otros efectos adversos (p.ej., epistaxis, secreciones sanguinolentas)

Se utilizó el método GRADE para evaluar la certeza de la evidencia de cada desenlace.

Solo se incluyeron estudios en los que se realizó un seguimiento de los pacientes durante al menos una semana.

Todos los resultados se informaron en tres puntos temporales: 1 a 3 meses (este fue el principal punto de interés en el tiempo); mayor de 3 meses a 12 meses; mayor de 12 meses a 3 años. Estos puntos de tiempo se relacionan con el momento en que se inició el tratamiento.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Dos autores realizaron la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos de forma independiente teniendo en cuenta el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

Resultados principales

Esta revisión incluyó dos ensayos clínicos aleatorizados con un total de 30 participantes (12 participantes en el estudio de D'Acanio et al.¹¹ y 18 participantes en el estudio de Vaira et al.¹²). Ambos ensayos fueron aleatorizados, abiertos, sin placebo, con evaluadores cegados a la asignación del tratamiento. Todos los participantes tenían problemas con el sentido del olfato que habían durado al menos cuatro semanas y comenzaron después de una infección por COVID-19, documentados mediante pruebas especiales de identificación de olores realizadas por el equipo de investigación. Además, los autores identificaron 25 estudios en curso.

El primero¹¹ incluyó participantes que tuvieron anosmia durante al menos 30 días después de la infección por COVID-19, evaluada mediante la prueba del Centro de Investigación Clínica Quimiosensorial de Connecticut, quienes debían tener una puntuación menor o igual a 40 al ingresar al estudio (las puntuaciones varían de 0 a 100, una puntuación menor o igual a 40 se define como hiposmia o anosmia grave). Los participantes recibieron un curso de 15 días de corticosteroides orales combinados con irrigación nasal (una solución intranasal de corticosteroides, mucolíticos y descongestivos) o ninguna intervención. La función olfativa fue evaluada mediante pruebas psicofísicas a los 40 días. Luego de ese plazo, 5/9 participantes tenían una función olfatoria normal en el grupo de intervención en comparación con 0/9 participantes con función olfatoria normal en el grupo control. Sin embargo, la evidencia fue considerada muy incierta dado el pequeño tamaño de la muestra y los intervalos de confianza muy amplios en torno al efecto (riesgo relativo 11,95 %; IC 95 % 0,70 a 173,66).

El segundo estudio¹² incluyó personas que tenían anosmia o hiposmia durante al menos 90 días después de la infección por COVID-19. La alteración del olfato fue autoinformada al ingresar al estudio, pero todos los participantes también tenían una puntuación confirmada menor o igual a 30,75 usando *SniFin' Sticks*. Los participantes fueron aleatorizados a recibir un curso de 30 días de palmitoiletanolamida y luteolina o ninguna intervención. La función olfativa fue evaluada a los 30 días empleando pruebas psicofísicas, y se constató que 1/7 participantes en el grupo intervención se recuperó, en comparación con 3/5 participantes en el grupo de control (RR 0,24; IC del 95 % 0,03 a 1,67).

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la eficacia y los efectos perjudiciales de los tratamientos para la disfunción olfativa persistente tras la infección por COVID-19 es muy limitada. Sin embargo, se han identificado otros ensayos en curso sobre este tema y esta revisión sistemática serán actualizada de manera regular a medida que se disponga de nuevos resultados.

Nag AK, et al. Management of Post-Infectious Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2022 Aug 12;34894221118186.

Objetivos

Los objetivos de esta revisión sistemática² sobre el manejo de la anosmia/hiposmia relacionada con rinosinusitis no crónica fueron establecer si existe consenso en la literatura con respecto al manejo óptimo de la disfunción olfativa y brindar información sobre el tratamiento de la anosmia en el contexto actual de mayor prevalencia de COVID-19.

Métodos

Los autores realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE y Cochrane de artículos publicados desde 1990, e incluyeron artículos que evaluaron el manejo de la anosmia e hiposmia escritos en idioma inglés, con datos originales, con un mínimo de tres meses de seguimiento—excepto estudios relacionados con COVID que debían tener al menos un mes de seguimiento—, con al menos dos pacientes y desenlaces medibles, bien definidos.

Resultados principales

Los autores incluyeron 19 textos completos con un total de 1.522 participantes, seguimiento variable entre 3 y 72 meses, con la excepción de los estudios relacionados con el COVID-19. Los criterios de valoración se basaron en las mejoras clínicamente significativas de las funciones olfativas medidas a través de pruebas de olfato validadas. Los tratamientos con los datos más sólidos fueron los corticoides intranasales (seis estudios, cuatro de ellos ensayos aleatorizados) y el entrenamiento olfativo (cinco estudios, tres de ellos ensayos aleatorizados).

Uno de los ensayos aleatorizados encontró que el uso de olores de mayor concentración en el entrenamiento olfatorio proporcionó una mejora significativa en la función olfativa en comparación con concentraciones más baja. El segundo documentó que el entrenamiento con aceites esenciales en concentraciones logró duplicar la tasa de recuperación espontánea a las 16 semanas, mientras que el tercero documentó que el uso de un dispositivo en forma de pelota era mejor que el entrenamiento clásico. Uno de los estudios no aleatorizados, por su parte, mostró que el entrenamiento olfatorio mejoró significativamente la función olfativa en la disfunción de causa posinfecciosa en comparación con los controles no tratados, y que cuando los sujetos cambiaron a un conjunto diferente de cuatro olores a las 12 semanas, las puntuaciones medias mejoraron en forma significativa con respecto a las de los participantes que continuaron con los mismos cuatro olores durante el período de 24 semanas. Por último, un estudio retrospectivo investigó la mejora en la disfunción olfativa posinfecciosa con entrenamiento solo en comparación con entrenamiento más vitamina A intranasal durante ocho semanas, documentando 23% y 37% de mejora olfativa clínicamente significativa, respectivamente, después de 10 meses.

De los cuatro ensayos incluidos sobre corticosteroides, uno evaluó el uso de un curso de 10 días de prednisona oral combinado con fluticasona nasal, documentando que la continuidad del tratamiento con fluticasona no tenía mayor beneficio que el placebo a los seis meses de seguimiento del esquema inicial. Otro encontró que, adicionada a la terapia olfatoria, la irrigación con

budesonide se asoció de una mejoría clínica significativa comparada con la irrigación con solución salina. Dos de los ensayos incluidos evaluaron el uso de corticosteroides en pacientes con hiposmia o anosmia vinculada al COVID-19: uno de ellos documentó que el uso de furoato de mometasona se asoció con una mayor rapidez de la recuperación de la función olfatoria normal con respecto al grupo no tratado, y el otro, que una combinación de prednisona oral y betametasona nasal se asoció con una mayor proporción de participantes que mejoraron a los 40 días con respecto a quienes no la recibieron.

Conclusión

La literatura sobre el tratamiento de la anosmia y la hiposmia incluye ensayos aleatorizados que muestran la eficacia de algunas modalidades terapéuticas. Si bien se necesita más investigación para expandir las opciones de tratamiento para esta condición debilitante, la literatura actual respalda el uso del entrenamiento olfativo y los corticosteroides tópicos.

Conclusiones y recomendaciones del autor

La disfunción olfatoria repentina y marcada, en el marco de la pandemia de COVID-19 y en ausencia de otras enfermedades respiratorias, como la rinitis alérgica o la rinosinusitis aguda o crónica, debe impulsar a los médicos a sospechar la posibilidad diagnóstica de infección por el SARS-CoV-2. En el caso de pacientes con síntomas persistentes más allá de las cuatro semanas, debería contemplarse la instauración del cuadro clínico de COVID prolongado (también conocido como *long COVID*) y valorarse la posibilidad de efectuar alguna acción terapéutica con el propósito de recuperar el olfato. Como hemos podido apreciar en los estudios presentados, persiste una gran incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos propuestos, debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja para todos los resultados evaluados. En el caso de la revisión sistemática Cochrane¹, solo fueron identificados dos estudios con un tamaño muestral pequeño lo que provocó una falta de precisión en las estimaciones del efecto, pero además mostró un alto riesgo de sesgo de realización por la ausencia de cegamiento de los participantes. La segunda revisión² también presentó limitaciones; por un lado, la capacidad para extraer conclusiones generalizables pudo verse obstaculizada por la exclusión de estudios con seguimiento inadecuado y por otro, la falta de una única medida estandarizada de la función olfativa para la anosmia impidió el metanálisis de los datos (los estudios utilizaron una variedad de pruebas de olor, algunas de ellas validadas y otras no validadas). Además, los estudios fueron muy heterogéneos en cuanto a las intervenciones evaluadas, agruparon a menudo la anosmia de múltiples etiologías y pocos realizaron análisis de subgrupos, lo que dificultó la posibilidad de establecer conclusiones sobre el efecto de cada modalidad de tratamiento de acuerdo a la causa del problema.

Algunas sociedades científicas han elaborado recomendaciones para el manejo de los pacientes con disfunción olfatoria en la práctica clínica. El documento de posicionamiento de las sociedades europeas e internacionales de rinología sobre la disfunción olfativa, publicado en 2017⁴, destaca que, excepto en las disfunciones olfatorias causadas por rinosinusitis crónica, los corticoides cuentan con evidencia muy limitada para apoyar su uso y a su vez, el riesgo de posibles efectos secundarios debe ser tenido en cuenta. Asimismo, señala que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa ni de citrato de calcio en el tratamiento de la disfunción del olfato, mientras que el entrenamiento del olfato puede ser recomendado en pacientes con pérdida olfativa de varias etiologías, teniendo en cuenta que este tratamiento tiene bajo costo y alta seguridad, aunque requiere una evaluación adicional en pacientes con enfermedad de los

senos paranasales⁴. Más reciente, el documento de consenso¹³ del *Clinical Olfactory Working Group*—un grupo de trabajo multidisciplinario apoyado por la Sociedad Europea de Rinología en colaboración con otras sociedades científicas de países de ese continente¹⁴— publicado en 2021 recomienda el entrenamiento olfatorio de 12 semanas o más con diferentes odorantes de alta concentración, por considerar que existe evidencia de moderada confianza en que este mejora la pérdida olfativa. A su vez, desaconseja el empleo de antibióticos como la minociclina, el ácido alfa-lipoico, el sulfato de zinc, el citrato de sodio, la caroverina y las vitaminas A o B, al igual que la acupuntura. Con respecto a las discordancias en la evidencia sobre el empleo de corticoides orales, el consenso estableció que tal vez un curso de tres a cuatro días de esteroides orales puede ser empleado como una herramienta diagnóstica, ya que si el paciente respondiera a este tratamiento, podría estar presente un componente inflamatorio y un curso completo de esteroides durante una semana o en un régimen reductor podría resultar útil para aliviar los síntomas. Sin embargo, la decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta un análisis exhaustivo de los riesgos y beneficios potenciales y tomada en forma compartida con el paciente tras una adecuada discusión sobre estos aspectos. La recomendación de un esteroide nasal es similar a la de los esteroides orales, pero dado que el perfil de efectos secundarios de los esteroides nasales es mejor que el de los sistémicos, los expertos consideran que esta opción puede ser más segura. Si luego de 12 semanas de rehabilitación olfatoria y, en casos seleccionados, el curso corto de corticosteroides el paciente no muestra mejoría, recomiendan la derivación al especialista en otorrinolaringología¹³.

Por otro lado, la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con síntomas de COVID-19 persistente de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria aconseja realizar una derivación a otorrinolaringología en casos de anosmia de evolución mayor a seis meses, señalando que al menos un estudio encontró que los pacientes que recibían el máximo beneficio de un entrenamiento olfativo específico eran aquellos con duración inferior a 12 meses¹⁵. En el Hospital Italiano de Buenos Aires, especialistas del servicio de otorrinolaringología redactaron un documento con lineamientos para el manejo de los pacientes con disfunción olfatoria posinfecciosa vinculada al COVID-19 u otros agentes virales, que recomienda la rehabilitación olfatoria como principal tratamiento (ver Tabla 1), vitamina A nasal y ácido fólico vía oral^{16,17}.

Tabla 1. Terapia de entrenamiento olfatorio. Fuente: Portillo Mazal P, et al.¹⁷

Elegir cuatro olores, colocar cada uno en un frasco de vidrio.
Oler todos los días, dos veces por día, durante aproximadamente 15 segundos (tres inhalaciones) cada uno (cada olor), concentrándose en lo que es.
Durante dos meses emplear los mismos olores y luego cambiar por otros cuatro olores.
Los olores deben ser intensos (pero no tóxicos), y ser un olor específico (no mezclas).

Analizando la información analizada en este artículo se puede concluir que, en la actualidad, la evidencia resulta insuficiente para recomendar las diferentes terapias de rehabilitación olfatoria. Las terapéuticas enunciadas necesitan más estudios clínicos a largo plazo para investigar su eficacia tanto para la resolución espontánea como para la duración de la anosmia y para definir el manejo terapéutico de los pacientes que presentan anosmia permanente. Sin embargo, volviendo a la paciente que disparó la revisión bibliográfica resumida, considero que se le podría ofrecer la terapéutica de entrenamiento olfativo con el empleo de odorantes de alta concentración teniendo en consideración que esta práctica es accesible, pasible de ser indicada y explicada por médicos de atención primaria, con bajo riesgo de daños y de bajo costo, al ser utilizados con frecuencia elementos que ya se encuentran de por sí en los hogares (ver Tabla 2 y Tabla 3), siempre explicando la incertidumbre respecto a su eficacia y que por este motivo, las recomendaciones de expertos son variables.

Tabla 2. Ejemplos de materiales odoríficos usualmente disponibles en el hogar sugeridos para la terapia de entrenamiento olfatorio. Fuente: Portillo Mazal P. Material para pacientes¹⁶.

- Café molido (puede usar las bolsitas de café molido)
- Chocolate (para taza, cortado o rallado)
- Esencia de Vainilla
- Canela
- Oregano, pimentón, perejil u otros condimentos (no mezclas, no provenzal que es ajo combinado con perejil)
- Ajo, cebolla
(usar frescos; colocar en el frasco cortado y luego de siete días, sacar y colocar nuevamente ajo o cebolla cortada en el frasco)
- Menta (pasta de dientes de menta)
- Frutilla (chicle frutilla o caramelo)
- Naranja o limón o mandarina (no colocar en frasco, usar fresca, romper/cortar un poco de la cascara cada vez que vaya a olerla)

Tabla 3. Ejemplos de aceites esenciales sugeridos para la terapia de entrenamiento olfatorio. Para preparar el frasco colocar un algodón chico dentro del frasco y colocar 40 gotas del aceite. Luego de un mes sacar algodón y colocar uno nuevo, con 40¹⁷

- Flor (jazmín, rosa, bergamota)
- Fruta (naranja, limón, pomelo)
- Aromáticos (lavanda, tomillo, clavo de olor)
- Resinoso (menta, eucalipto, alcanfor)

Recibido el 07/11/2022 Aceptado el 24/02/2023
y Publicado el 21/03/2023.

Agradecimientos

A la Dra. Portillo Mazal y el Dr. Sebastián Sguiglia, por sus valiosos aportes durante la revisión de pares de este manuscrito.

Referencias

1. O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD013876. Available from: 10.1002/14651858.CD013876.pub3.
2. Nag AK, Saltagi AK, Saltagi MZ, et al. Management of Post-Infectious Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022;p. 34894221118186. Available from: 10.1177/00034894221118186.

3. Dominguez A, Rojas M, Mullo J, et al. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(9):403–408. Available from: [10.1016/j.medcli.2020.06.006](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.006).
4. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017;54(26):1–30. Available from: [10.4193/Rhino16.248](https://doi.org/10.4193/Rhino16.248).
5. Meng X, Deng Y, Dai Z, et al. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102581. Available from: [10.1016/j.amjoto.2020.102581](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581).
6. Yan C, Faraji F, Prajapati D, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):806–813. Available from: [10.1002/alr.22579](https://doi.org/10.1002/alr.22579).
7. Cofré A, Cruz A, Garibotti G, et al. Disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19 de Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública: suplemento COVID-19*. 2021;13(Suppl):e20. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rasp/v13s1/1853-810X-rasp-13-s1-6.pdf>.
8. European Observatory on Health Systems and Policies. In the wake of the pandemic: preparing for long COVID. World Health Organization; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339629>.
9. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):944–950. Available from: [10.1002/alr.22587](https://doi.org/10.1002/alr.22587).
10. Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*. 2014;124(4):826–857. Available from: [10.1002/lary.24340](https://doi.org/10.1002/lary.24340).
11. D'Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, et al. Randomized clinical trial olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(11):4156–4162. Available from: [10.26355/eurrev_202106_26059](https://doi.org/10.26355/eurrev_202106_26059).
12. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology*. 2021;59(1):21–25. Available from: [10.4193/Rhin20.515](https://doi.org/10.4193/Rhin20.515).
13. Addison AB, Wong B, Ahmed T, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1704–1719. Available from: [10.1016/j.jaci.2020.12.641](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.641).
14. Clinical Olfactory Working Group (COWoG); 2023. Available from: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads-links/european-clinical-olfactory-working-group-ecowg> [Last access: 2023-03-03].
15. Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC). Guía de Práctica Clínica: manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. and others, editor. SEMFYC; 2020. Available from: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2021/01/Covid19-persistente.pdf>.
16. Portillo-Mazal P. Tratamiento problemas de olfato post COVID-19 y otros post-VIRAL. Material para pacientes; 2022.
17. Portillo-Mazal P, Fornazieri MA, Hummel T. Treinamento olfatorio. In: Ricci-Romano F, Anselmo-Lima W, Fornazieri MA, editors. *Olfato e Paladar: Da Anatomofisiologia ao Diagnóstico e Tratamento*. Thieme Revinter; 2022.