

# Trastornos del olfato y el gusto, de las bases a la práctica clínica

Francisco Miguel Fernández Andrade<sup>a</sup>, Marisa Escobar Barrios<sup>a</sup>, Paola Hernández Rosales<sup>a</sup>, Alberto Mandujano González<sup>a</sup>, Andrea Valdelamar Dehesa<sup>a</sup>, Ofelia Natsuko Taniyama López<sup>b</sup>, Raúl Carrillo Esper<sup>c,d,\*</sup>



Foto: freepix/digitalart

## Resumen

Alrededor de una cuarta parte de la población de adultos de más de 40 años presenta algún trastorno del olfato. Las alteraciones primarias del gusto son menos frecuentes y suelen atribuirse a un problema del olfato concomitante. Ambos tienen un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas que lo padecen, generando depresión, aislamiento y sensación de vulnerabilidad. El grado de disfunción del olfato y el gusto han sido utilizados como predictor de mortalidad y pronóstico en ciertas enfermedades. Las etiologías son diversas e incluyen desde problemas nasosinuales hasta enfermedades neurodegenerativas. Existen diversas pruebas, fáciles de aplicar y almacenar, que permiten al clínico medir

de manera objetiva el grado de disfunción de estos sistemas. El propósito de este artículo de revisión es mostrar al médico de cualquier área, la importancia de explorar estos sistemas y cómo realizarlo. También se discuten las distintas opciones de tratamiento y rehabilitación.

**Palabras clave:** Hiposmia; anosmia; disgeusia; rehabilitación olfatoria.

## Smell and Taste Disorders. From the Basics to the Clinical Practice

### Abstract

It is estimated that around 25% of adults over 40 years have some form of smell disorder. The primary taste dysfunctions are less frequent and they are usually caused by some olfactory alteration. They both have an important impact on the quality of life of people who suffer from them, predisposing to depression, isolation and vulnerability. The degree of smell and taste dysfunction have been used as mortality predictor and prognosis in certain diseases. The etiologies go from sinonasal causes to neurodegenerative diseases. There are multiple identification tests that let us objectively know the magnitude of these disorders. The objective of these article is to show the healthcare personnel the importance of these senses, how to explore their alterations, how to approach them and their possible management and rehabilitation.

**Keywords:** Hyposmia; anosmia; dysgeusia; olfactory rehabilitation.

<sup>a</sup> Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup> Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Ciudad de México, México.

<sup>c</sup> Áreas Críticas del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Ciudad de México, México.

<sup>d</sup> Unidad de Terapia Intensiva. Hospital HMG Coyoacán. Ciudad de México, México.

\* Autor para correspondencia: Carrillo Esper Raúl. Calzada México Xochimilco 289, Coapa, Arenal Tepepan, Tlalpan, C.P. 14389, CDMX. Tel.: 55 7748 9650.

Recibido: 27-noviembre-2020. Aceptado: 10-febrero-2021.

## INTRODUCCIÓN

El olfato y el gusto son sistemas complejos y fascinantes. Pocas personas reconocen la utilidad de poder percibir el amplio espectro de aromas y sabores que nos rodean día a día. Más allá de su papel en la alimentación, estos sentidos son formas de interacción con nuestro ambiente y con otros individuos, son fuentes de placer y hasta mecanismos de protección. Es difícil ser consciente de cuántas veces en la vida hemos librado un peligro inminente tan sólo por haber reconocido el aroma del humo y el gas, o el sabor amargo de un alimento en mal estado. Por sus conexiones con el sistema límbico, permiten evocar emociones intensas y recuerdos precisos que parecían ya olvidados por los otros sentidos.

Los trastornos del olfato y el gusto son mucho más prevalentes de lo que se piensa. Por la estrecha relación que guardan estos sistemas entre sí, no es infrecuente encontrar la alteración de ambos en el mismo individuo. La correcta evaluación de la función olfatoria y gustativa, no solo permite intervenir de forma dirigida en la rehabilitación de estos sentidos, sino que puede orientar al clínico sobre banderas rojas en otras patologías, como la diabetes mellitus (DM), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), lesión renal crónica, entre muchas otras.

El propósito de este artículo es demostrar la complejidad del sistema del olfato y el gusto, los distintos trastornos, su evaluación y tratamiento. Para fines prácticos, se abordarán por separado; sin embargo, no se debe olvidar que la evaluación de ambos sentidos va siempre de la mano. Un abordaje sistemático de estas patologías será la clave del diagnóstico.

## TRASTORNOS DEL OLFATO

### Anatomía y fisiología

En la cavidad nasal podemos encontrar 4 tipos de epitelio:

1. Epitelio respiratorio, el cual es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado y que recubre la mayor parte de la cavidad nasal.
2. Epitelio estratificado queratinizado. Cubre el área vestibular donde se encuentran las vibrisas.

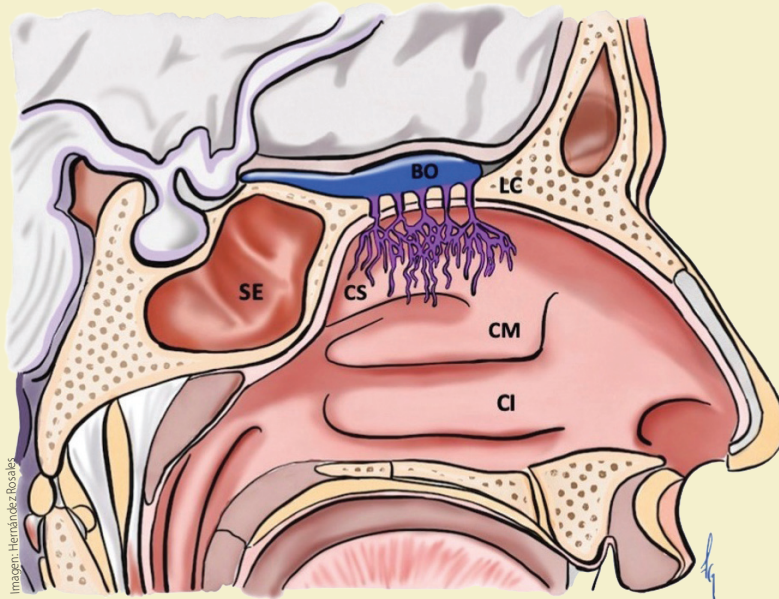
3. Epitelio de transición. Se encuentra entre el epitelio escamoso y respiratorio.
4. Epitelio olfatorio, también denominado neuroepitelio. Es un epitelio especializado para detectar los distintos aromas. Se encuentra localizado en el techo nasal, adyacente a la lámina cribosa, la cual atraviesa. En menor extensión puede encontrarse en el cornete superior y medio, así como una pequeña porción del septum cercana al cornete superior.

El sistema olfatorio se divide en periférico y central:

1. El sistema periférico se compone del epitelio olfatorio y los fascículos nerviosos. El neuroepitelio está formado por más de 6 millones de células receptoras olfatorias bipolares. Las dendritas de estas células se encuentran en la capa mucosa donde captan a las moléculas para ser estimuladas. Existen también las células glandulares de Bowman, productoras de moco, y las células basales. Estas últimas son precursoras de nuevas células olfatorias, recambiando al epitelio cada 30-60 días.
2. El sistema central comprende al bulbo olfatorio (BO) y sus conexiones con el sistema nervioso central. El BO representa la primera parte del sistema olfatorio dentro del sistema nervioso. Se encuentra dentro de unas pequeñas depresiones de la fosa craneal anterior, las fosas olfatorias. El piso de cada fosa olfatoria es la lámina cribiforme del etmoides, la cual presenta numerosos forámenes a través de los cuales pasan los filetes olfatorios (**figura 1**). El tejido del BO consta de 6 capas: I) Fascículos nerviosos olfatorios. II) Glomerular. III) Plexiforme externa. IV) De células mitrales. V) Plexiforme interna. VI) Granular<sup>1,2</sup>.

En los humanos existen más de 350 proteínas receptoras que se expresan en los cilios de las células receptoras. Cada célula expresa un solo tipo de receptor. Estos receptores pertenecen a la familia de las proteínas G. Cada aroma activa un conjunto de receptores con base en su composición química, lo cual crea un patrón único de excitación en el bulbo olfatorio por cada aroma<sup>2</sup>.

**Figura 1.** Esquema anatómico de un corte sagital de la pared lateral nasal



En color morado se muestra el epitelio olfatorio con sus axones atravesando la lámina cribosa (LC) para hacer sinapsis en el bulbo olfatorio (BO).

BO: bulbo olfatorio; CI: cornete inferior CM: cornete medio; CS: cornete superior; LC: lámina cribosa; SE: seno esfenoidal.

La unión de una partícula de aroma a su receptor olfatorio ocasiona la despolarización de la neurona. Sus axones se proyectan a través de la lámina cribiforme hacia el bulbo olfatorio ipsilateral para después pasar a la corteza olfatoria, la cual se divide en primaria y secundaria. La corteza primaria se compone de la corteza piriforme, el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la amígdala y la corteza entorrinal. La secundaria está formada por el hipocampo, el tálamo, la corteza orbitofrontal y el cerebelo<sup>2,3</sup>.

### Epidemiología

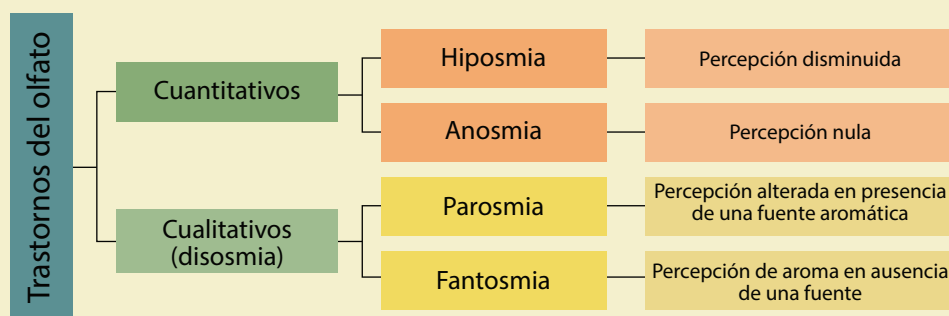
Se estima que alrededor del 15-20% de los adultos de más de 40 años, presentan algún trastorno del olfato. Esta prevalencia incrementa de forma consistente con cada década adicional de edad hasta alcanzar un 39-62% para sujetos de 80 años o más<sup>4-6</sup>. Estas cifras pueden estar infraestimadas ya que muchos estudios se basan en la autopercepción de un problema olfatorio por el paciente, sin pruebas objetivas que lo midan y corroboren. Una gran cantidad de pacientes no perciben su disfunción olfatoria hasta que esta se encuentra ya muy avanzada y ha dete-

riorado significativamente su calidad de vida. En una muestra representativa de adultos mayores en Estados Unidos (NSHAP), 74.2% de los pacientes con pruebas olfatorias alteradas, no era consciente de su disfunción<sup>7</sup>. Es debatido si afectan más al género masculino<sup>8,9</sup>. Podría existir una influencia étnica por la mayor incidencia en afroamericanos<sup>10</sup>. El tabaquismo y alcoholismo también parecen incrementar la prevalencia de estos trastornos<sup>11,12</sup>.

### Clasificación

Los trastornos del olfato se clasifican en problemas cuantitativos y cualitativos (**figura 2**). Los problemas cuantitativos, donde se afecta la intensidad, mas no la calidad de los aromas, van desde una función normal (normosmia), disminuida (hiposmia) y hasta nula (anosmia) para detectar y nombrar correctamente los olores. Los trastornos cualitativos, denominados disosmia, se refieren a una percepción olfatoria alterada. Pueden presentarse como una distorsión en la calidad del aroma (parosmia, eje., oler papel quemado en lugar de talco para bebé) o la percepción de un aroma sin una fuente verdadera (alucinaciones olfatorias o fantosmia)<sup>13</sup>.

Figura 2. Clasificación de los trastornos del olfato



### Impacto en la calidad de vida y en la mortalidad

Los trastornos del olfato tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con anosmia presentan mayores problemas de autoestima y síntomas depresivos. Son comunes las dificultades en áreas como la ingesta y preparación de alimentos, seguridad, higiene personal y vida sexual. Por el impacto que los trastornos del olfato tienen en el gusto, los pacientes intentan aumentar el sabor de los alimentos agregando más sal, endulzantes o especias. Suelen dar mayor relevancia a las texturas de los alimentos.

Hasta un 60% de estos pacientes refieren dificultad para percibirse de una fuga de gas o el humo<sup>14</sup>. Además del riesgo que representa, contribuye al sentido de vulnerabilidad. Los pacientes se ven obligados a buscar mecanismos para compensar su trastorno, como al comprar detectores de gas y humo o vivir con otras personas.

Casi la mitad de los pacientes con un trastorno del olfato refiere una sensación de aislamiento, insatisfacción con la vida, ansiedad y vulnerabilidad<sup>15</sup>. Los pacientes pueden experimentar depresión, tanto por la limitación de sus actividades cotidianas, como por una disminución en las aferencias al sistema límbico<sup>16</sup>, lo cual puede derivar en una desregulación en el estado emocional de los pacientes. Se ha encontrado que grupos de pacientes con normosmia, hiposmia y anosmia, difieren significativamente en puntaje del Inventario de Depresión de Beck ( $5.21 \pm 4.73$  vs  $10.93 \pm 9.25$  vs.  $14.15 \pm 5.39$ ,  $p \leq 0.0274$  para las 3 comparaciones)<sup>17</sup>.

Debido a que el neuroepitelio se encuentra en constante recambio, se propone a la disminución de la función olfatoria, hallazgo frecuente en adultos mayores, como un signo directo de envejecimiento neuronal. La afección del olfato es un predictor importante de mortalidad en el adulto mayor. El National Social Life, Health and Aging Project (NHSAP), encontró que los adultos mayores con anosmia, presentaban una probabilidad de fallecer a 5 años 3 veces mayor que los individuos con olfacción normal (OR, 3.37 [95% IC 2.04, 5.57]). Este riesgo fue mayor que para otras variables como la insuficiencia cardíaca, diabetes, EPOC y cáncer<sup>18</sup>.

### Causas

Algunas causas comunes de trastornos del olfato son las siguientes:

- **Causas nasosinuales.** Entre ellas se encuentran las deflexiones septales, hipertrofia de cornetes, concha bulosa, pólipos nasales y con menor frecuencia otras neoplasias benignas y malignas de nariz y senos paranasales, dentro de los cuales destaca el esteseoneuroblastoma, cuyo origen es el neuroepitelio olfatorio. La rinosinusitis es la principal causa de hiposmia secundaria a enfermedad nasosinusal. Suele acompañarse de otros síntomas como la plenitud facial, obstrucción nasal, rinorrea, descarga posterior purulenta, dolor dental y malestar general<sup>19,20</sup>. La rinitis alérgica es otra causa frecuente de hiposmia, por el edema de la mucosa nasal. Se caracteriza por presentar

**Tabla 1.** Medicamentos asociados con alteraciones del gusto

Clase	Agentes
Antibióticos	Doxiciclina, penicilina, estreptomicina, tetraciclina
Antihistamínicos	Clorfeniramina
Bloqueadores de canales de calcio	Amlodipino, diltiazem, nifedipino
Anticolesterolémicos	Colestiramina, Clofibrato, Estatinas (p. ej., atorvastatina, pravastatina)
Opioides	Codeína, morfina
Quimioterapéuticos	Metotrexate
Antidepresivos	Amitriptilina

obstrucción nasal intermitente, prurito nasal y/o ocular, rinorrea hialina y estornudos en salva.

- **Disfunción olfatoria postinfecciosa.** Las infecciones virales del tracto respiratorio superior, son una causa frecuente de afección olfatoria. Se han relacionado con la infección por virus como parainfluenza, influenza, coronavirus, rinovirus, entre otros. Suelen iniciar inmediatamente después de un episodio infeccioso inusualmente severo, aunque pueden desarrollarse hasta 6 meses después<sup>21</sup>. No es infrecuente que este evento pase desapercibido. Por lo general, tienen un mejor pronóstico para recuperación espontánea que en otras etiologías<sup>22</sup>.
- **Hiposmia relacionada con la edad.** Alrededor de la mitad de los adultos mayores de 80 años, presentan algún grado de hiposmia. En un análisis de 320 autopsias consecutivas de un hospital geriátrico general (media de edad, 81.5 + –8.5 años), se encontraron depósitos de alfa- sinucleína, componente de los cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio del 31.9% de los pacientes<sup>23</sup>.
- **Postrauumática.** Se reportan en aproximadamente el 7% de todos los traumatismos cráneo encefálicos<sup>24</sup>. Son 5 veces más frecuentes en impactos occipitales y laterales, posiblemente por la protección que ofrecen los senos frontales. Por lo general, se considera que tienen un mal pronóstico para la recuperación espontánea, con tan solo un aproximado del 36% de los pacientes que refieren alguna mejoría posterior al traumatismo, la cual suele darse entre los 6 a 9 meses posterior a la lesión<sup>25,26</sup>. Las pérdidas inmediatas se asocian a peor pronóstico de respuesta al tratamiento que aquellas que se producen de manera paulatina<sup>27</sup>.
- **Secundaria a medicamentos.** Diversos medicamentos se han relacionado a la disminución del olfato, algunos de ellos se enlistan en la **tabla 1**<sup>28</sup>. También se atribuye a la exposición a ciertas toxinas como pesticidas, disulfuro de carbono, formaldehído y ácido sulfúrico<sup>29</sup>.
- **Tabaquismo y alcoholismo crónico.** Los trastornos del olfato están bien documentados en el síndrome amnésico inducido por alcohol (Korsakoff); sin embargo, se ha observado que más del 50% de los pacientes alcohólicos sin amnesia/demencia, tienen peores resultados en las pruebas de olfato que pacientes no alcohólicos, y que estos son proporcionales a la duración de la ingesta<sup>30</sup>. El tabaquismo activo incrementa de forma general el riesgo de presentar un trastorno olfatorio (OR 1.71, 95 % IC 1.19-2.47), especialmente en aquellos individuos que fuman más de 20 cigarrillos diarios<sup>31</sup>.
- **Enfermedades neurodegenerativas.** Se ha reportado que pacientes con diversas sinucleinopatías y taupatías como la EP, EA, enfermedad por cuerpos de Lewy, entre otras, presentan una afección temprana de la función olfatoria. En la EA, la severidad de la hiposmia se relaciona con la progresión de la demencia<sup>32</sup>. Se ha reportado una prevalencia de trastornos olfatorios de hasta el 90% en las formas tempranas de la EP<sup>33</sup>. Se debe al depósito de alfa-sinucleína en las estructuras olfatorias, lo cual ocurre antes que en la sustancia nigra<sup>34,35</sup>. La disfunción olfatoria en EP precede a los síntomas motores por al menos 4 años y puede ser utilizada para el tamizaje de pacientes asintomáticos<sup>36</sup>.
- **Padecimientos médicos crónicos.** Algunos padecimientos sistémicos que pueden afectar el



Los trastornos del olfato tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con anosmia presentan mayores problemas de autoestima y síntomas depresivos. Son comunes las dificultades en áreas como la ingesta y preparación de alimentos, seguridad, higiene personal y vida sexual. Por el impacto que los trastornos del olfato tienen en el gusto, intentan aumentar el sabor de los alimentos agregando más sal, endulzantes o especias. Suelen dar mayor relevancia a las texturas de los alimentos.

olfato son: diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y deficiencia de vitamina B12 y folatos. En la diabetes mellitus, se considera que la hiposmia es una forma de neuropatía. Tanto en la enfermedad renal crónica como en la falla hepática, la hiposmia puede ser producto de los medicamentos y cambios metabólicos que ocurren en ambas enfermedades<sup>37</sup>.

- **Genéticas.** Existen anosmias específicas, secundarias a unas variantes genéticas, como en la incapacidad para detectar el aroma de la androstenediona, la cual se estima que afecta del 2 al 45% de la población mundial y que puede ser explicada en algunos individuos por el genotipo OR7D4<sup>38-40</sup>.

### Interrogatorio

Se debe realizar una historia clínica detallada. Es importante interrogar sobre el antecedente de alguna infección de la vía aérea superior en los últimos 6 meses que pudiera explicar la disfunción olfatoria. Si existe un antecedente traumático, se deberá indagar sobre el mecanismo, la velocidad y dirección del impacto, así como el tiempo de instauración.

La obstrucción de ambas fosas nasales de forma intermitente, especialmente si se acompaña de estornudos en salva o prurito nasal u ocular, nos orienta a una etiología alérgica. Obstrucciones unilaterales, constantes, sugieren una obstrucción anatómica. La presencia de descarga nasal purulenta, anterior y

posterior, plenitud facial, halitosis y disosmias son indicativas de rinosinusitis<sup>41,42</sup>.

La disfunción olfatoria en pacientes con diabetes mellitus u otras enfermedades crónicas como la lesión renal, puede ser indicativa de un mal control de la enfermedad y obliga al clínico a interrogar sobre otros datos de neuropatía, periférica y central<sup>43</sup>. En el contexto de enfermedades neurodegenerativas, se deben interrogar otros síntomas premotores y motores<sup>44</sup>.

### Exploración física

Todo paciente con un trastorno del olfato requiere la realización de una endoscopia nasal. En manos experimentadas, la rinoscopia anterior permite identificar varias de las etiologías. Si se descarta una etiología nasal, se recomienda realizar un cuestionario de función cognitiva como el minimental test o "MoCA" (Montreal Cognitive Assessment). El Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements (QOD NS), mediante distintas declaraciones y escalas visuales análogas permite medir el impacto que tienen estos trastornos en la calidad de vida del paciente según la afección en las relaciones interpersonales, el trabajo, su seguridad y el tiempo libre<sup>45,46</sup>.

### Pruebas diagnósticas

Se cuenta con diferentes pruebas para detectar las alteraciones olfatorias. Existen las pruebas de identificación, donde el paciente debe nombrar el aroma que se le presenta de entre 4 opciones que se le muestran, donde 3 de ellas son distractores. Las pruebas de discriminación se basan en la capacidad del sujeto para identificar 2 aromas como diferentes. Por último, las pruebas de umbrales de percepción permiten además detectar la concentración mínima en la cual el sujeto puede percibir el aroma. Algunas pueden realizarse con aceites esenciales comerciales, con el inconveniente de no contar con estandarización.

Algunas de las pruebas más utilizadas alrededor del mundo son el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) y los Sniffin' Sticks. El UPSIT es una prueba olfatoria del tipo "rasca y huele" validado para detectar hiposmia y diferentes grados de afección según edad y sexo. Ha sido

modificada para varios países tomando en cuenta los aromas más comunes para las diferentes poblaciones. Los Sniffin' Sticks son plumas europeas con aromas encapsulados que despiden aromas a concentraciones estándar. Su uso permite medir el umbral, identificación y discriminación de los aromas<sup>47,48</sup>.

### Estudios de imagen

No están indicados de primera instancia en todos los pacientes con alteraciones del olfato. Pueden servir de complemento en el abordaje de ciertos padecimientos o en aquellos casos en los que no hay una causa identificada. La tomografía de nariz y senos paranasales es útil para etiologías obstructivas, como deflexiones septales y neoplasias. Es útil en los casos de rinosinusitis y cuando se requiere valorar la integridad de la fosa craneal anterior, como en el caso de un traumatismo craneoencefálico, neoplasias o en sospecha de lesiones iatrogénicas durante cirugía endoscópica.

La resonancia magnética es de mayor utilidad en los casos de enfermedades neurodegenerativas como en la EA, donde se observan datos de atrofia cerebral y acentuación de los surcos y cisuras. También es útil para descartar otras causas de parkinsonismo. En la infección por SARS-CoV-2, se ha descrito la atrofia del bulbo olfatorio, cuya altura puede ser medida por medio de resonancia magnética. Este hallazgo puede ser un dato de mal pronóstico para la recuperación espontánea<sup>49</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento dependerá de la etiología. Las causas obstructivas suelen requerir tratamiento quirúrgico. Los padecimientos alérgicos suelen responder bien a esteroides tópicos nasales y antihistamínicos. La terapia con mayor evidencia para la mejoría de los trastornos del olfato es la rehabilitación olfatoria, seguida por el tratamiento mediante corticosteroides.

- **Rehabilitación olfatoria.** Consiste en la reeducación del olfato para crear nuevas redes neuronales. Se basa en el empleo de 4 grupos de aromas principales: frutal, floral, aromático y

resinoso, para los cuales se pueden utilizar distintas fragancias (rosa, clavo, limón y eucalipto, pimienta, menta, café, lavanda, vainilla, lila y jengibre entre otras.)

- Se debe realizar de forma diaria, por lo menos 2 o 3 veces al día, por un periodo mínimo de 3 meses. Se inhala cada aroma de manera lenta y profunda a través de ambas fosas nasales. Repetir para cada uno de los aromas, descansando entre 10 y 15 segundos entre cada uno. Se recomienda tratar de enfocar la memoria del sujeto en cada aroma y relacionarlo con algún recuerdo para mejorar la creación de redes neuronales<sup>50</sup>.
- **Esteroides.** Los corticosteroides sistémicos, junto a la suplementación con gluconato de zinc, se han utilizado en etiologías postraumáticas, con resultados controversiales<sup>51,52</sup>. Los esteroides tópicos empleados de manera conjunta con el entrenamiento olfatorio han mejorado las puntuaciones de umbral de manera más eficaz que el empleo único de la rehabilitación. Estos resultados se observan sobre todo a los 8 meses de realizar la terapia<sup>53</sup>.
- **Otras terapias.** Se han utilizado otras modalidades de tratamiento, sin evidencia contundente que las avale. Entre ellas se encuentran: ácido alfa lipoi-co, teofilina, vitamina A, insulina, omega 3<sup>54-58</sup>.

## TRASTORNOS DEL GUSTO

### Anatomía y fisiología del gusto

El órgano del gusto consiste de aproximadamente 10 mil papilas gustativas, donde cada una de ellas contará con 100-150 receptores del gusto con una vida media de 10-11 días. La mayor parte de las papilas se encuentran sobre el dorso lingual, encontrándose en menor cantidad sobre la epiglotis, paladar y faringe. Aunque hay diferencias sutiles en la sensibilidad a diferentes saborizantes en las diferentes regiones linguales, el concepto de "mapa lingual" ha sido desacreditado en los últimos años<sup>59</sup>.

Existen 5 tipos celulares morfológicamente diferentes dentro de cada papila (**figura 3**):

1. Células tipo I (también llamadas oscuras; censan el sabor salado y se activan mediante canales de sodio).

**Figura 3.** Tipos de células receptoras en las papilas gustativas

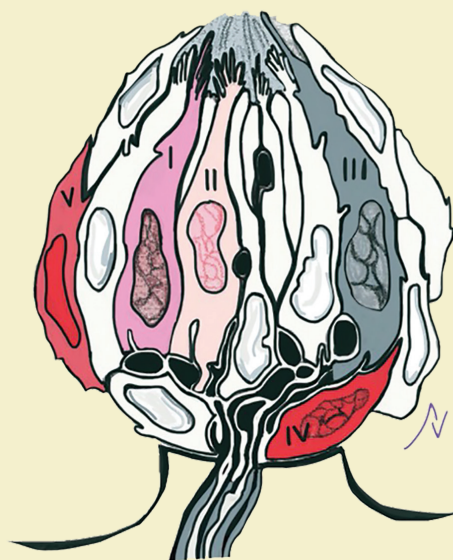


Imagen: Valdelamar Dehesa

Células tipo I (oscuras); células tipo II (claras); células tipo III (intermedias); células tipo IV (precursoras), células tipo V (soporte)

2. Células tipo II (células claras; detectan los sabores dulce, amargo y umami; actúan mediante proteínas G).
3. Células tipo III (células intermedias; detectan el sabor salado mediante el paso de iones de hidrógeno a través de canales proteicos especializados).
4. Células tipo IV (son células basales o precursoras).
5. Células tipo V (células marginales de soporte)<sup>59</sup>.

Las modalidades gustativas generalmente se dividen en 5 gustos básicos establecidos de acuerdo con el tipo de receptor más activado: dulce, ácido, salado, amargo y umami. Esta última cualidad se relaciona con un sabor deseable asociado con el interés o el placer. Últimamente se ha sugerido un sabor compuesto de ácidos grasos libres como el 6º sabor<sup>60</sup>.

La señalización gustativa se transmite en su mayoría por uno de los 3 nervios craneales encargados del gusto: 1) Nervio facial, mediante su rama cuerda del tímpano. Inerva los 2 tercios anteriores de la lengua. 2) Nervio glossofaríngeo. Inerva el tercio posterior de la lengua. 3) Vago, mediante su rama

**Figura 4.** Inervación lingual

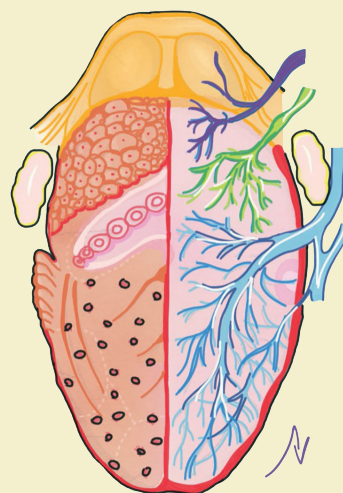


Imagen: Valdelamar Dehesa

En azul se muestra la contribución por el nervio facial mediante su rama cuerda del tímpano. Inerva los dos tercios anteriores de la lengua. En verde se muestra el glossofaríngeo. Inerva el tercio posterior de la lengua. En morado se muestra el nervio laríngeo superior, rama del nervio vago. Inerva la mucosa de la faringe, laringe y tracto digestivo superior.

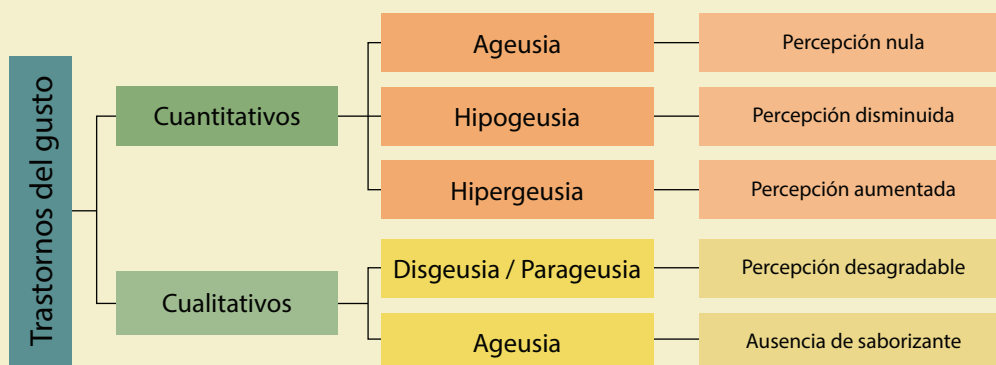
laríngeo superior. Inerva la mucosa de faringe, laringe y tracto digestivo superior (**figura 4**). Los axones de estos nervios se trasladan hacia el núcleo del tracto solitario, viajando a la porción ventral posterior del tálamo a través del lemnisco medial. Posteriormente, viajan hacia la amígdala, corteza insular anterior y corteza orbitofrontal, teniendo como resultado la sensación del sabor<sup>61</sup>.

La saliva tiene un papel fundamental en la percepción de los sabores. Se compone de un 99% de agua y un 1% de sólidos disueltos que pueden ser componentes orgánicos, inorgánicos y proteínas salivales<sup>62</sup>. Entre muchas otras, tiene funciones inmunológicas, mantiene la integridad dental y lubrica la mucosa bucal (actuando como solvente para los saborizantes).

### Epidemiología

Se desconoce la prevalencia real de los desórdenes del gusto ya que con frecuencia no son reportados por otras áreas de la salud. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2011-2012 realizada a 142 millones de habitantes en USA, se reportó un 5% de alteraciones en el gusto.



**Figura 5.** Clasificación de los trastornos del gusto**Tabla 2.** Medicamentos asociados con alteraciones del gusto

Clase	Agente	Clase	Agente
Antidepresivos	Amitriptilina, paroxetina	Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida
IECAs	Captopril, lisinopril	Hipoglucemiantes	Fenformina, glipizida
Antiepilépticos	Topiramato, fenitoína, carbamazepina	Bloqueadores de calcio	Nifedipino, diltiazem
Antiparkinsonianos	Levodopa, selegilina	AINeA	Ibuprofeno
Antibióticos	Tetraciclina, penicilina	Antiarrítmicos	Propranolol, amiodarona

No suele haber predominancia por género, aunque las mujeres suelen buscar tratamiento de manera más temprana<sup>63</sup>.

### Clasificación

Las disfunciones gustativas se clasifican en cuantitativas y cualitativas (**figura 5**). Las primeras incluyen la ageusia (ausencia de percepción), la hipogeusia (percepción disminuida) y la hipergeusia (percepción aumentada). Los problemas cualitativos se dividen en disgeusia/parageusia (percepción desagradable) y pantogeusia (percepción en ausencia de saborizante).

### Etiología

Menos del 10% de los pacientes con disfunción gustativa tendrán un trastorno primario. Hasta el 95% de los pacientes tendrán una alteración en el olfato de forma concomitante<sup>64</sup>. Las principales causas de trastornos del gusto son:

- **Fármacos:** existen más de 200 fármacos relacionados a alteraciones gustativas (**tabla 2**). Diversos antidepresivos, por su efecto anticolinérgico, inhiben la producción y secreción de la saliva. Los antihipertensivos son un grupo de fármacos frecuentemente asociados a esta condición, ya que inhiben la acción del zinc en las glándulas salivales. Este mineral es necesario para la acción salival, digestión de la comida y para la función normal de los receptores gustativos<sup>65,66</sup>.
- **Tabaquismo:** el consumo de tabaco contribuye de forma importante al desarrollo de trastornos del gusto mediante el daño a órganos periféricos. En un estudio realizado por Pavlidis et al., se observó que los pacientes que suspendían el hábito tabáquico por un promedio de 3.2 meses, disminuían sus umbrales de gustometría eléctrica, incrementaban su densidad y vascularidad de las papilas fungiformes, así como su arquitectura bajo endoscopia<sup>67</sup>.

El órgano del gusto consiste de aproximadamente 10 mil papilas gustativas, y cada cuenta con 100-150 receptores del gusto con una vida media de 10-11 días. La mayor parte se encuentran sobre el dorso lingual, encontrándose en menor cantidad sobre la epiglottis, paladar y faringe. El concepto de “mapa lingual” ha sido desacreditado en los últimos años.

- **Radioterapia y quimioterapia:** los trastornos del gusto son una complicación temprana de la radioterapia y quimioterapia. A menudo precede a la mucositis, resultando en anorexia, pérdida de peso, desnutrición y una pobre calidad de vida. La radioterapia causa pérdida de las papilas gustativas a través de efectos citotóxicos directos y efectos anti proliferativos del volumen irradiado. Se menciona que hasta el 70% de los pacientes con tratamiento sistémico desarrollan alteración en el gusto. Esta comienza posterior a las 2 semanas del inicio de la radioterapia con dosis mínimas de 30 Gy y con un pico máximo a los 2 meses. Los tratamientos citotóxicos sistémicos dañan las papilas gustativas y sus células receptoras. Algunos ejemplos son: cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo. Varios quimioterapéuticos se eliminan por la saliva, ejerciendo un efecto destructivo directo sobre los receptores del gusto<sup>68</sup>.
- **Metabólica.** La DM es una patología común en la cual el paciente puede experimentar disgeusia. Estos pacientes tienen umbrales más elevados para los sabores dulce, salado y ácido, razón por la cual necesitan una cantidad incrementada de dichos sabores para poder ser percibidos. Esta puede ser una de las razones por las cuales los pacientes con DM no acatan adecuadamente la dieta que se les indica en consulta<sup>69</sup>.
- **Iatrogénica.** Durante el tratamiento quirúrgico de neoplasias de cabeza y cuello, se pueden lesionar las vías de transducción del gusto. También se han reportado alteraciones del gusto relacionadas al procedimiento anestésico, prin-

cialmente cuando se utilizan mascarillas laríngeas infladas a más de 30 cc. Se considera que la compresión del nervio lingual es la probable etiología de esta alteración<sup>70</sup>.

- **Deficiencia de zinc.** El zinc (Zn) es un mineral esencial para el correcto funcionamiento de los receptores gustativos. Aunque la terapia con zinc puede ser efectiva en algunos pacientes con disgeusia, la deficiencia de este mineral puede ser difícil de medir. Yanagisawa et al. encontraron que el cociente Zn/Cu es un buen marcador diagnóstico para detectar problemas del gusto, con un punto de corte igual o mayor a 1.1<sup>71</sup>.
- **Viral.** Durante la reciente pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, se ha observado una relación entre la enfermedad de COVID-19 y la afección del gusto, con una prevalencia de alrededor de 49.8% (95% IC 8.2, 91%). Se sugiere que el mecanismo por el cual se produce la alteración del gusto es por la habilidad del virus para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II, el cual se expresa en la superficie de la lengua y cavidad oral<sup>72</sup>. Otros mecanismos en estudio son el daño en la trayectoria neuronal periférica, hipoxia tisular y disminución del zinc<sup>73</sup>.

### Evaluación

Se debe obtener una historia clínica completa. Esta debe incluir la historia dental, ingesta de medicamentos, hábito tabáquico y étílico. Es necesario realizar una exploración física completa de cabeza, cuello y cavidad oral.

En casos de disfunción gustatoria postraumática, la tomografía computada de cráneo permite identificar fracturas del hueso temporal, las cuales pueden comprometer el trayecto del nervio facial previo a la salida de la cuerda del tímpano, con la consecuente disgeusia. Los trazos que involucren el foramen yugular pueden lesionar el nervio glossofaríngeo y vago. La resonancia magnética de cráneo permite visualizar el trayecto del nervio facial, valorar la presencia de edema cerebral, hemorragias, infartos o contusiones puedan condicionar la disgeusia.

La función gustativa puede ser evaluada de forma objetiva (química y electrogustometría) o subjetiva.

Dentro de la evaluación subjetiva, se encuentran diversos cuestionarios. Uno de ellos es la Escala de Agudeza del Gusto Total Subjetiva, la cual califica la gravedad de la alteración en pacientes sometidos a algún tipo de tratamiento (**tabla 3**)<sup>74</sup>.

**Tabla 3.** Grados de alteración gustativa de la Escala de Agudeza del Gusto Total Subjetiva

Grado	Descripción
0	Misma agudeza que previa al tratamiento
1	Pérdida leve en agudeza, pero no inconveniente en la vida diaria
2	Pérdida moderada y a veces inconveniente en la vida diaria
3	Pérdida severa y frecuentemente inconveniente en la vida diaria
4	Pérdida casi completa o completa en la agudeza del gusto

La evaluación objetiva puede realizarse mediante una gustometría química o eléctrica. En la electrogustometría (EGM), se aplican corrientes eléctricas débiles a los diversos campos de las papilas gustativas en la cavidad oral provocando un sabor ácido o metálico. Lo normal es obtener umbrales similares en ambos lados de la lengua. Una diferencia de más de 25% se considera anormal. La quimiogustometría (QGM) consiste en aplicar soluciones gustativas específicas a distintas concentraciones en la lengua. Puede realizarse mediante un hisopo, colutorios o con tiras gustativas. Al igual que con el olfato, se pueden determinar 2 umbrales, el de discriminación (revela la concentración a la que un estímulo se identifica como diferente al agua) y el de percepción del umbral (concentración más baja a la que una persona reconoce que existe un sabor específico)<sup>75,76</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de las alteraciones del gusto dependerá de la etiología. Se deben controlar los padecimientos de base que puedan condicionar la disgeusia. De ser posible, se debe valorar la suspensión o el cambio de los medicamentos previamente mencionados. En los casos de disgeusia severa, está indicado el uso de anestésicos tópicos como lidocaína en gel<sup>77</sup>.

La suplementación con Zn puede ser útil en pacientes que fueron sometidos a quimio o radioterapia, o con alguna enfermedad que pueda condicionar la deficiencia de este mineral (ej. en enfermedad renal crónica). Las dosis son variables. Van desde 45 mg 3 veces al día, hasta dosis de 300 mg al día<sup>78,79</sup>.

La disminución de la producción salival puede atribuirse a factores como la menopausia, contaminación ambiental, radiación a cabeza y cuello, diabetes mellitus y ciertos medicamentos. En este escenario pueden resultar útiles el uso de saliva artificial o estimulantes de saliva como la pilocarpina. Esta última ha demostrado una mejoría de la disgeusia posterior a al tratamiento<sup>79</sup>.

Se debe asegurar una adecuada higiene oral y un buen estado de las prótesis dentales. Algunas prótesis metálicas, pueden activar las papilas gustativas por corrientes eléctricas que se llegan a generar y pueden provocar dolor, sabores o sensaciones. Se ha demostrado que una limpieza bucal constante y adecuada, principalmente en pacientes mayores, disminuye los trastornos del gusto<sup>80,81</sup>.

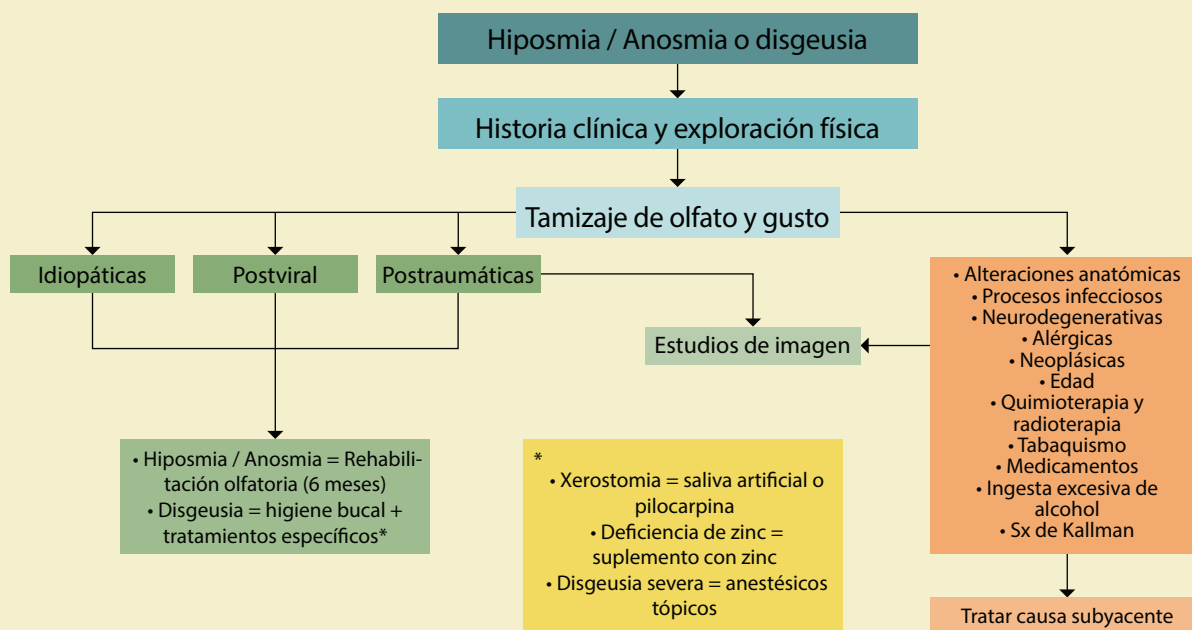
En los casos donde no se identifica una causa de la disgeusia, la simple comunicación y asesoramiento del paciente pueden aminorar los síntomas de ansiedad y depresión. La valoración por un psiquiatra resulta de gran utilidad. Ciertas medidas generales pueden ayudar al paciente a sobrellevar su padecimiento. Se recomienda realizar comidas más pequeñas y con mayor frecuencia durante el día, utilizar condimentos, salsas, ingerir caramelos ácidos para aumentar la producción salival, entre otras medidas<sup>82</sup>.

En la **figura 6** se muestra un algoritmo para el abordaje de pacientes con trastornos del olfato y el gusto.

### CONCLUSIONES

El olfato y el gusto son formas de relacionarnos con nuestro ambiente, fuentes de placer y mecanismos de alarma para diversos peligros. Por la estrecha relación que guardan entre ellos, es común que ambos sistemas se encuentren alterados en el mismo paciente. Esta afección tiene un gran impacto en la calidad de vida. La etiología es diversa, por lo que se requiere un abordaje minucioso y sistemático. Por la

Figura 6. Abordaje de los trastornos del gusto y el olfato



prevalencia de estos trastornos y su impacto como marcador pronóstico en diversas enfermedades, su conocimiento y estrategia de evaluación deberá ser del dominio del médico. ●

## REFERENCIAS

- Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system [Internet]. 1st ed. Vol. 164, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2019. 17-28 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>
- Devere R. Disorders of Taste and Smell. Contin Lifelong Learn Neurol. 2017;23(2):421-46.
- Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. Clin Anat. 2014;27(1):54-60.
- Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, Duffy VB. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2016;17(2):221-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9364-1>
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: Changes with age. Science (80- ) [Internet]. 1984 [citado 2020 Oct 27];226(4681):1441-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6505700/>
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. J Am Med Assoc [Internet]. 2002 Nov 13 [citado 2020 Oct 27];288(18):2307-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12425708/>
- Adams DR, Wroblewski KE, Kern DW, Kozloski MJ, Dale W, McClintock MK, et al. Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. Chem Senses [Internet]. 2017 Mar 1 [citado 2020 Oct 28];42(3):223-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007787/>
- Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: A cross-sectional study. BMJ Open [Internet]. 2016 Nov 1 [citado 2020 Oct 27];6(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157672/>
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology. 2017;54:1-30.
- Dong J, Pinto JM, Guo X, Alonso A, Tranah G, Cauley JA, et al. The Prevalence of Anosmia and Associated Factors among U.S. Black and White Older Adults. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2017 Aug 1 [citado 2020 Oct 31];72(8):1080-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498937/>
- Siegel JK, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM. Olfactory dysfunction persists after smoking cessation

- and signals increased cardiovascular risk. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2019 Sep 1 [citado 2020 Oct 31];9(9):977-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365791/>
12. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Non-dahl DM. Olfactory impairment in older adults: Five-year incidence and risk factors. *Laryngoscope* [Internet]. 2011 Apr [citado 2020 Oct 31];121(4):873-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/>
  13. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42:513-23.
  14. Miwa T, Furukawa M, Tsuhata T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2001 [citado 2020 Oct 28];127(5):497-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346423/>
  15. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: A patient report series. *BMC Ear, Nose Throat Disord* [Internet]. 2013 [citado 2020 Oct 28];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875929/>
  16. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses*. 2014;39(3):185-94.
  17. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The association between olfaction and depression: A systematic review [Internet]. Vol. 41, *Chemical Senses*. Oxford University Press; 2016 [citado 2020 Oct 28]. p. 479-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170667/>
  18. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*. 2014;9(10):1-9.
  19. Daramola OO, Chandra RK. Chronic rhinosinusitis and endoscopic sinus surgery. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2018 Mar [citado 2020 Oct 28];4(1):29-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035258/>
  20. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Jul [citado 2020 Oct 28];118(7):1260-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18438263/>
  21. Imam SA, Lao WP, Reddy P, Nguyen SA, Schlosser RJ. Is SARS-CoV-2 (COVID-19) post viral olfactory dysfunction (PVOD) different from other PVOD? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Nov;6(Suppl 1):S26-S32.
  22. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2002 Jun 1 [citado 2020 Oct 28];128(6):635-41. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
  23. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemaru K, et al. Incidence and extent of lewy body-related  $\alpha$ -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2008 Nov [citado 2020 Oct 31];67(11):1072-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957894/>
  24. Coelho DH, Costanzo RM. Posttraumatic olfactory dysfunction [Internet]. Vol. 43, *Auris Nasus Larynx*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 [citado 2020 Nov 17]. p. 137-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441369/>
  25. Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshah AA, Gechle R, Lee VW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* [Internet]. 1997 [citado 2020 Oct 27];54(9):1131-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9311357/>
  26. London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* [Internet]. 2008 Feb [citado 2020 Oct 27];63(2):159-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058814/>
  27. Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Effects of head injury on olfaction and taste [Internet]. Vol. 37, *Otolaryngologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2004 [citado 2020 Oct 31]. p. 1167-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563909/>
  28. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders [Internet]. Vol. 31, *Drug Safety*. Adis International Ltd; 2008 [citado 2020 Oct 27]. p. 199-215. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302445/>
  29. Hastings L, Miller ML, Miller ML. Influence of Environmental Toxicants on Olfactory Function. 2003 Mar 27 [citado 2020 Oct 27];1021-50. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/>
  30. Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, Mair D, Hausmann A, Hinterhuber H, et al. Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2003 Mar 1 [citado 2020 Oct 27];27(3):432-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12658108/>
  31. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* [Internet]. 2008 Aug [citado 2020 Oct 27];255(8):1121-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677645/>
  32. Yu Q, Guo P, Li D, Zuo L, Lian T, Yu S, et al. Olfactory dysfunction and its relationship with clinical symptoms of Alzheimer disease. *Aging Dis* [Internet]. 2018 [citado 2020 Nov 17];9(6):1084-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574420/>
  33. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: A possible biomarker of Parkinson's disease [Internet]. Vol. 30, *Neuroscience Bulletin*. Science Press; 2014 [citado 2020 Oct 31]. p. 134-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25562575/>
  34. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease [Internet]. Vol. 1184, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2010 [citado 2020 Oct 31]. p. 188-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146698/>



35. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology [Internet]. Vol. 318, Cell and Tissue Research. Cell Tissue Res; 2004 [citado 2020 Oct 31]. p. 121-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338272/>
36. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann Neurol [Internet]. 2008 Feb [citado 2020 Oct 31];63(2):167-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18067173/>
37. Doty R, Murphy C. Clinical disorders of olfaction. 2nd editio. Doty R, editor. Vol. 57, Handbook of Olfaction and Gustation. Philadelphia: Marcel Dekker; 2003. 593-614 p.
38. Bremner EA, Mainland JD, Khan RM, Sobel N. The prevalence of androstenone anosmia. Chem Senses [Internet]. 2003 Jun [citado 2020 Oct 28];28(5):423-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826538/>
39. Boyle JA, Londström JN, Knecht M, Jones-Gotman M, Schaal B, Hummel T. On the trigeminal percept of androstenone and its implications on the rate of specific anosmia. J Neurobiol [Internet]. 2006 Nov [citado 2020 Oct 28];66(13):1501-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013929/>
40. Knaapila A, Zhu G, Medland SE, Wysocki CJ, Montgomery GW, Martin NG, et al. A genome-wide study on the perception of the odorants androstenone and galaxolide. Chem Senses [Internet]. 2012 Jul [citado 2020 Oct 28];37(6):541-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362865/>
41. Sánchez-Vallecillo M V, Fraire ME, Baena-Cagnani C, Zernotti ME. Olfactory Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis. Int J Otolaryngol [Internet]. 2012 [citado 2020 Oct 31];2012:1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362865/>
42. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology [Internet]. 2020 Feb 20 [citado 2020 Oct 31];58(Suppl S29):1-464. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077450/>
43. Kim SJ, Windon MJ, Lin SY. The association between diabetes and olfactory impairment in adults: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope Invest Otolaryngol [Internet]. 2019 Oct [citado 2020 Nov 1];4(5):465-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637288/>
44. Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Pérez-Lohman C, Cervantes-Arriaga A. Spotlight on olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J Park Restless Legs Syndr. 2017;Volume 7:33-41.
45. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life [Internet]. Vol. 125, Acta Oto-Laryngologica. Acta Otolaryngol; 2005 [citado 2020 Nov 1]. p. 116-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15880938/>
46. Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ, Hyer M, Mace JC, Smith TL, et al. A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2019 Oct 1 [citado 2020 Nov 1];9(10):1144-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430061/>
47. Hummel T, Welge-Lüssen A. Taste and Smell. An Update [Internet]. Hummel T (Dresden), editor. Karger; 2006 [citado 2020 Nov 1]. 125-132 p. (Advances in Oto-Rhino-Laryngology; vol. 63). Disponible en: <http://www.karger.com/Book/Home/231804>
48. Gascón Rubio MC. Análisis de la utilidad de la olfatogus-tometría mediante BAST-24 en la población diabética y su relación con la función renal. 2012 [citado 2020 Nov 1]; Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=96028&info=resumen&idioma=SPA>
49. Tsigvoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, Palaodimou L, Lambadiari V, Papathanasiou M, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19 induced anosmia: a Magnetic Resonance Imaging study. Eur J Neurol [Internet]. 2020 Sep 16 [citado 2020 Nov 17]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939911/>
50. Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. Laryngoscope [Internet]. 2009 Mar [citado 2020 Nov 1];119(3):496-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19235739/>
51. Jiang RS, Wu SH, Liang KL, Shiao JY, Hsin CH, Su MC. Steroid treatment of posttraumatic anosmia. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2010 Oct [citado 2020 Oct 27];267(10):1563-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379733/>
52. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Medical treatment of traumatic anosmia. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States) [Internet]. 2015 May 9 [citado 2020 Oct 27];152(5):954-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715353/>
53. Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. Ear, Nose Throat J [Internet]. 2012 [citado 2020 Nov 1];91(5):198-215. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614554/>
54. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. Laryngoscope [Internet]. 2002 Nov 1 [citado 2020 Nov 1];112(11):2076-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439184/>
55. Henkin R, Abdelmeguid M. Improved Smell and Taste Dysfunction with Intranasal Theophylline. Am J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;2(9):1070.
56. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2017 Jul 1 [citado 2020 Nov 1];274(7):2819-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434127/>
57. Lacroix MC, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Poupon CS Le, Durieux D, et al. Expression of insulin system in the

- olfactory epithelium: First approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2008 [citado 2020 Nov 1];20(10):1176-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752648/>
58. Yan CH, Rathor A, Krook K, Ma Y, Rotella MR, Dodd RL, et al. Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial. *Neurosurgery* [Internet]. 2020 Aug 1 [citado 2020 Nov 1];87(2):E91-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950156/>
  59. Maheswaran T, Abikshyeet P, Sitra G, Gokulanathan S, Vaithyanadane V, Jeelani S. Gustatory dysfunction. Vol. 6, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. Medknow Publications; 2014.
  60. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. Vol. 46, *Oral Oncology*. 2010. p. 77-81.
  61. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: A review of current knowledge [Internet]. Vol. 9, *Supportive Care in Cancer*. Support Care Cancer; 2001 [citado 2020 Nov 17]. p. 575-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762967/>
  62. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013 Feb;4(1):267-76.
  63. Syed Q, Hendler KT, Koncilja K. The Impact of Aging and Medical Status on Dysgeusia. Vol. 129, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2016. p. 753.e1-753.e6.
  64. Malaty J, Malaty IAC. Smell and Taste Disorders in Primary Care [Internet]. Vol. 88, *American Family Physician*. 2013 Dec [citado 2020 Nov 17]. Disponible en: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
  65. Suliburska J, Skrypnik K, Szulińska M, Kupsz J, Markuszewski L, Bogdański P. Diuretics, ca-antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors affect zinc status in hypertensive patients on monotherapy: A randomized trial. *Nutrients* [Internet]. 2018 Sep 11 [citado 2020 Nov 17];10(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208601/>
  66. Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Toxic effects on gustatory function [Internet]. Vol. 63, *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. Adv Otorhinolaryngol; 2006 [citado 2020 Nov 17]. p. 265-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16733344/>
  67. Pavlidis P, Gouveris H, Kekes G. Electrogustometry thresholds, tongue tip vascularization, density, and form of the fungiform papillae following smoking cessation. *Chem Senses*. 2017;42(5):419-23.
  68. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. Vol. 40, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2014. p. 1106-17.
  69. Khera S, Saigal A. Assessment and Evaluation of Gustatory Functions in Patients with Diabetes Mellitus Type II: A study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):204-207.
  70. Elterman K, Mallampati S, Kaye A, Urman R. Postoperative alterations in taste and smell. *Anesth Pain Med*. 2014;4(4):e18527.
  71. Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, Ohshiro T. Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2016;36:80-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.04.012>
  72. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep 1;159(3):1132-3.
  73. Lozada F, Chainani N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(3):344-346.
  74. Epstein JB, de Andrade e Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 Dec 1 [citado 2020 Nov 17];27(12):4587-95. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-019-04758-5>
  75. Allis TJ, Leopold DA. Smell and Taste Disorders. Vol. 20, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2012. p. 93-111.
  76. Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. Electrogustometry: Strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. Vol. 28, *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 2003.
  77. Welge-Lüssen A. Re-establishment of olfactory and taste functions. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2005;4:Doc06.
  78. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraiolo DM, Shrestha A. Interventions for managing taste disturbances. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
  79. Braud A, Boucher Y. Taste disorder's management: a systematic review. Vol. 24, *Clinical Oral Investigations*. Springer; 2020. p. 1889-908.
  80. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 455-79.
  81. Magnani C, Mastroianni C, Giannarelli D, Stefanelli MC, Di Cienzo V, Valerioti T, et al. Oral Hygiene Care in Patients With Advanced Disease: An Essential Measure to Improve Oral Cavity Conditions and Symptom Management. *Am J Hosp Palliat Med*. 2019 Sep 1;36(9):815-9.
  82. Kalaskar AR. Management of Chemotherapy Induced Dysgeusia: An Important Step Towards Nutritional Rehabilitation. *Int J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2014 [citado 2020 Nov 17];02(03):1-5. Disponible en: <https://www.longdom.org/abstract/management-of-chemotherapy-induced-dysgeusia-an-important-step-towards-nutritional-rehabilitation-45977.html>