

Revisión de tema



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Revisión de tema

OLFATO: forma más antigua de comunicación y sentido preciso que el otorrinolaringólogo debe conocer a profundidad

SMELL: oldest form of communication and precise sense that the otolaryngologist must know in depth

Freddy Enrique Agredo Lemos*, Gustavo Adolfo Cuello Bueno**.

* Magíster en Administración en Salud, especialista en Otorrinolaringología y PhD en salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4840-1332>

** Especialista en Gerencia de servicios de Salud y especialista en Otorrinolaringología, Universidad del Valle. Cali, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3941-0168>

Forma de citar: Agredo Lemos FE, Cuello Bueno GA. OLFATO: forma más antigua de comunicación y sentido preciso que el otorrinolaringólogo debe conocer a profundidad. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2023;51(2): 137-142. DOI.10.37076/acorl.v51i2.727

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 02 de febrero de 2023

Evaluado: 28 de junio de 2023

Aceptado: 30 de junio de 2023

Palabras clave (DeCS):

Olfato, nervio olfatorio, sentido del olfato, receptores odorantes.

RESUMEN

Introducción: el papel clave del olfato, antiguo sistema sensorial, es proporcionar información sobre las sustancias químicas en el medio ambiente. El olfato desempeña un papel en la detección de compuestos peligrosos, el mantenimiento de la nutrición, el comportamiento interpersonal, la salud neurológica y la sensación de placer, entre otras funciones. En consecuencia, la disfunción olfativa puede conducir a un riesgo de lesiones, desnutrición, aislamiento social y una mala calidad de vida. **Materiales y métodos:** se realizó una exploración bibliográfica y se identificaron artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos y se tomaron aquellos con calidad en la evidencia. **Discusión:** el sistema olfativo humano tiene diferencias anatómicas, fisiológicas y genéticas considerables con respecto al de otros mamíferos. **Conclusiones:** las destrezas olfativas varían con factores como la edad, el sexo, la etapa de desarrollo, ciertas enfermedades otorrinolaringológicas y enfermedades generales

Correspondencia:

Nombre: Freddy Enrique Agredo Lemos

E-mail: feal180965@yahoo.com

Dirección: Cali, Colombia. Calle 5B3 #48-44 consultorio 212

Teléfono celular: +57 318 857 75 77

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Smell, olfactory nerve, odorants, receptors, Odorant.

Introduction: The key role of the ancient olfactory sensory system is to provide information about chemicals in the environment. Smell plays a role in the detection of dangerous compounds, the maintenance of nutrition, interpersonal behavior, neurological health, and the sensation of pleasure, among other functions. Consequently, olfactory dysfunction can lead to a risk of injury, malnutrition, social isolation, and a poor quality of life. *Materials and methods:* A bibliographical exploration was carried out and articles were identified according to the inclusion and exclusion criteria defined and those with quality evidence were taken. *Discussion:* The human olfactory system has considerable anatomical, physiological, and genetic differences from that of other mammals. *Conclusions:* Olfactory skills vary with factors such as age, sex, stage of development, certain ear, nose and throat diseases and general diseases.

Introducción

Los cinco sentidos han adquirido una importancia esencial para la supervivencia y la socialización de los seres humanos (1). Desde un punto de vista evolutivo, el sentido del olfato es el más antiguo (2). La nariz humana puede detectar casi 10.000 olores diferentes, un beneficio que requiere de casi 1000 genes olfativos, alrededor del 3 % del genoma humano (3). El comportamiento humano está potentemente influenciado por el olfato (4). Los olores ambientales pueden provocar recuerdos y emociones específicos, influir en la activación del sistema nervioso autónomo, dar forma a las percepciones de estrés y afecto e incitar la conducta de acercamiento y evitación (5).

Mientras que las deficiencias de la vista o el oído se inspeccionan de forma rutinaria desde una edad temprana para descubrir problemas que pueden perturbar la calidad de vida, este no es el caso de los trastornos del olfato que aún pasan desapercibidos. La prevalencia de los trastornos del olfato se ha medido en varios estudios; la prevalencia de la pérdida del olfato auto informada varía entre el 1,4 % y el 15,3 % (6).

Sobre la base de una evaluación olfativa objetiva, los estudios poblacionales de pérdida olfativa indican que la prevalencia de la disfunción olfativa varía entre el 2,7 y el 24,5 % (según el rango de edad y otras diferencias de estudio). En el estudio de población de Skövde (Suecia), la prevalencia de disfunción olfativa fue del 19,1 %. En el primer gran estudio poblacional que informó la prevalencia de la deficiencia olfatoria objetiva en los EE. UU., la prevalencia media de la alteración del olfato fue del 24,5 %. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (KNHANES) de 2009 (edades de 20 a 95 años, 56,7 % mujeres) mostraron que la prevalencia de trastornos olfativos subjetivos fue del 4,5 % (6). La encuesta OLFACAT (Olfacción en Cataluña) estudió a la población general de Cataluña, en España, la prevalencia global de disfunción fue del 19,4 %, y la anosmia es del 0,3 % (7). En el estudio Blue Mountains (Australia), la prevalencia de alteración del olfato fue del 27,0 %. Las habilidades olfativas varían con factores como la edad, el sexo y la etapa de desarrollo, que logran

ser la base de las diferencias en la percepción y las comunicaciones olfativas. Esta revisión resume la definición y las características que marcan los aspectos anatómicos, fisiológicos, genéticos y epidemiológicos del olfato en humanos.

Materiales y métodos

Con el fin de identificar publicaciones relevantes sobre el olfato y de sus funciones fisiológicas, se realizó una exploración bibliográfica de títulos y resúmenes en las bases de datos electrónicas PubMed y LILACS entre los meses de abril y mayo de 2022 y se utilizó una combinación de términos y títulos de temas médicos en español e inglés (MeSH): olfato nasal, nervio olfatorio, primer par craneal, olfato, sentido del olfato, odorantes, receptores olfativos nose, smell, olfaction, olfactory nerve, first cranial nerve, olfaction, sense of smell, odorants, olfactory receptors, "ENT", entre múltiples combinaciones con los conectores AND y OR.

Con el fin de cumplir con los criterios de inclusión en esta revisión, se tuvo en cuenta: listas de referencias bibliográficas de revisiones y artículos clínicos originales, escritos en español e inglés, que muestran una opinión sobre el sentido del olfato y relacionada con sus funciones fisiológicas. No se impusieron restricciones basadas en la fecha de publicación. En los criterios de exclusión se eliminaron estudios duplicados o que estuvieran en idiomas diferentes a los seleccionados.

El proceso de selección de estudios se realizó en dos fases: en la fase 1 se identificaron los estudios de relevancia para cumplir el objetivo de la revisión y, a partir de los resultados totales de la búsqueda, se identificó cualquier estudio que informará sobre el sentido del olfato y sus funciones; la evaluación de la fase 1 valoró únicamente los títulos y resúmenes de los estudios seleccionados; en la fase 2 se seleccionaron los estudios que probablemente proporcionarán evidencia de alta calidad disponible y con suficiente detalle sentido del olfato. Los datos se recolectaron en una tabla en Excel en cuyas casillas se colocó el nombre del título del artículo, año de publicación, autores y calidad de la evidencia.

Responsabilidades éticas

De acuerdo con el artículo número 11 de la Resolución 8430 de 1993, se considera que esta investigación es de “riesgo mínimo”, ya que no se realizó ningún tipo de intervención sobre los individuos y el método de recolección de la información es a partir de revisión bibliográfica. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Discusión

El sentido del olfato es el único sistema que posee una modalidad “doble”, es decir, revela los estímulos resultantes del mundo exterior y del interior del organismo (1). Vivimos envueltos de olores y cada uno de nosotros favorece a esa variedad con nuestro propio volatiloma (huella química de un organismo). Unas 1000 sustancias volátiles orgánicas que estimulan unos 400 tipos de receptores odoríferos revisiten unos 9 cm² en el techo de nuestra nariz, codificados por cientos de genes en cada genoma individual y con significativas variantes en su secuencia y funcionalidad (2, 3, 6). En la **figura 1** se observa el sistema olfativo de un animal que está compuesto por cuatro subsistemas: el epitelio olfativo principal (MOE), el órgano vomeronasal (VNO) (4, 5), el órgano septal (SO) de Masera y el ganglio de Grueneberg (GG).

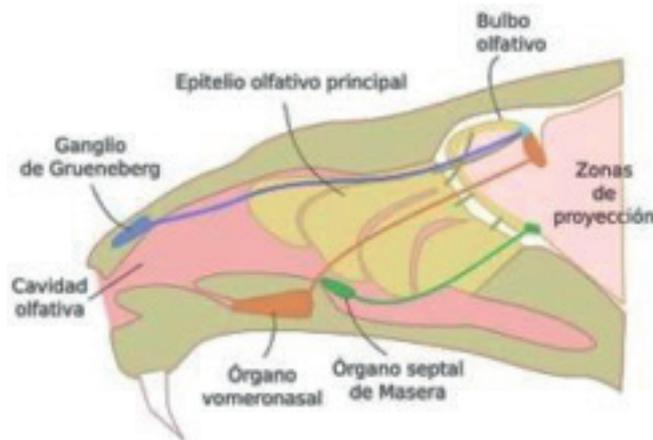


Figura 1. Estructuras olfativas y sus zonas de proyección al bulbo olfativo animal. Tomada de: Megias M, et al. Atlas de histología vegetal y animal. Órganos de animales. Universidad de Vigo; 2018. p. 15.

El sistema olfativo humano tiene diferencias considerables con respecto al de otros mamíferos. El nervio olfativo constituye el primer par craneal (7). En comparación con otros nervios craneales, presenta algunas características atípicas. Primero, el nervio olfativo no forma un paquete único. Los axones olfatorios se unen a otros axones y forman varios haces o fascículos pequeños: salen de la cavidad nasal, atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides y entran en el cerebro. El conjunto de estos fascículos es lo que se conoce como nervio olfatorio. En segundo lugar, las neuro-

nas sensoriales olfatorias, cuyos axones integran el nervio olfatorio, conectan la cavidad nasal y el cerebro sin ningún relevo. En tercer lugar, el nervio olfativo está compuesto por axones amielínicos. En cuarto lugar, el nervio olfatorio no contiene ni células de Schwann ni oligodendrocitos que envuelvan sus axones, pero contiene glía envolvente olfatoria, que es un tipo de glía exclusiva de este nervio. En quinto lugar, los axones olfatorios participan en el circuito de ciertas estructuras esféricas del neuropilo que son únicas en el cerebro: los glomérulos olfatorios. En sexto lugar, los axones del nervio olfativo se reemplazan continuamente y sus conexiones en el sistema nervioso central se remodelan continuamente. Por lo tanto, el nervio olfativo está sujeto a una plasticidad de por vida (8). Finalmente, en séptimo lugar, el nervio olfativo puede ser una puerta de entrada para la entrada directa de virus, neurotoxinas y otros xenobióticos al cerebro. Del mismo modo, puede utilizarse como puerta de entrada al cerebro de sustancias terapéuticas, saltando la barrera hematoencefálica.

Los receptores olfativos fueron descritos inicialmente en 1991 por Linda Buck y Richard Axel (9). En su observación inicial, sugirieron que esta nueva familia de receptores estaba restringida al epitelio olfativo de la nariz. Los receptores olfativos humanos HOR codifican aproximadamente 1000 genes (10); la familia de genes HOR es probablemente la más grande del genoma humano. Entre 1000 genes HOR, 347 son funcionales y el 70 % restante son pseudogenes que no se expresan. Los genes HOR residen en 25 ubicaciones en el genoma humano en múltiples grupos en todos los cromosomas humanos, excepto 2, 4, 18, 20, 21 e Y. Cada receptor reconoce un odorante tanto único como múltiple y cada odorante se une a múltiples receptores para generar patrones de activación específicos para cada uno de un gran número de olores distintos (10).

Cada vez hay más evidencia que muestra una estrecha correlación entre el complejo HLA y el reconocimiento de olores, lo que influye en el comportamiento. Los receptores olfativos no se expresan exclusivamente en las neuronas sensoriales olfativas, sino que también se observan fuera del sistema olfativo en todos los demás tejidos humanos analizados hasta la fecha, incluidos los testículos, los pulmones, los intestinos, la piel, el corazón y la sangre. El grupo de Parmentier aisló inicialmente las proteínas de tipo olfativo en los testículos (espermatozoides maduros durante la espermatogénesis), que fue el primer caso de receptores olfativos identificado en tejidos no quimiosensoriales (11).

El neuroepitelio olfatorio presenta un reemplazo constante de sus células, cuyas neuronas olfatorias poseen un rango de vida de entre 30 a 120 días (11). Consta de dos capas: la mucosa olfatoria y la lámina propia (12). Con base al criterio anatómico e inmunohistoquímico, al menos seis clases de células principales pueden ser identificadas: neuronas sensoriales ciliadas bipolares, células de soporte, células con microvellosidades, células basales globosas, células basales horizontales y células de los ductos de las glándulas submucosas o de Bowman (13). En la **figura 2** se observa

la transmisión de la información olfativa del nervio olfatorio, bulbo olfatorio hacia el encéfalo. Bulbo olfatorio

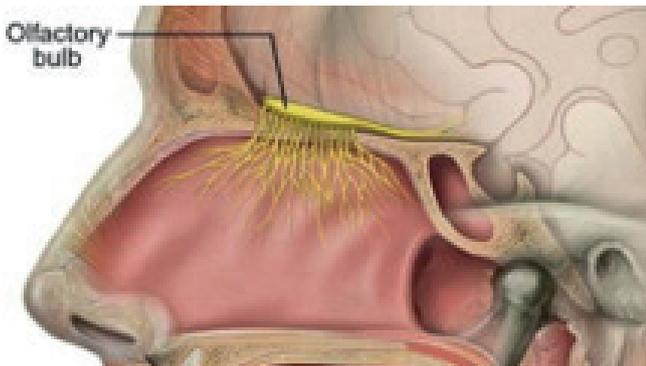


Figura 2. Nervio olfatorio y bulbo olfatorio. El bulbo olfatorio transmite información olfativa desde la nariz al encéfalo, por lo que es necesario para el funcionamiento correcto del sentido del olfato. Tomado de: Lynch PJ, medical illustrator; Jaffe CC, MD, cardiologist. File:Head olfactory nerve.jpg. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/> (14).

El bulbo olfatorio u olfativo es una estructura neural del prosencéfalo de los vertebrados implicada en el olfato, es decir, en la percepción del olor (15). El bulbo olfatorio está organizado en un promedio de 5600 glomérulos, trata y codifica esta información y la dirige a estructuras superiores del cerebro (16); sus neuronas principales son las células mitrales. El bulbo olfatorio transmite información olfativa desde la nariz al encéfalo, por lo que es necesario para el funcionamiento correcto del sentido del olfato.

Alguna vez se pensó que el sistema olfativo accesorio (AOS) se especializaba en la detección de feromonas, pero ahora se entiende que es un sistema de propósito general para detectar olores de baja volatilidad en fase líquida. Otra diferencia notable entre el sistema olfativo humano y el de otros mamíferos es la falta de neurogénesis adulta. La neurogénesis está ausente en el bulbo olfatorio humano adulto a pesar de ser prominente en el hipocampo y el cuerpo es-

triado. Los humanos poseen regiones corticales mucho más elaboradas para interpretar entradas olfativas (17). Esto es especialmente cierto en el caso de la corteza orbitofrontal, que es mucho más grande e intrincada en humanos (18).

Se define como corteza olfatoria primaria a todas las regiones cerebrales que reciben información directa desde los bulbos olfatorios. Estas estructuras incluyen la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior, el complejo amigdalino y la corteza entorrinal, la corteza olfatoria secundaria (que comprende la corteza orbitofrontal), el subnúcleo adicional de la amígdala, el hipotálamo, la ínsula, el tálamo dorso medial y el hipocampo. La corteza piriforme aparece involucrada en la memoria y el reconocimiento de los olores. La corteza entorrinal desempeña un papel en la codificación de la intensidad del olor. El hipocampo y amígdala son activados durante la discriminación, la identificación y la memoria (11).

La corteza orbitofrontal es el principal receptor de las proyecciones olfatorias por vía directa desde la corteza olfatoria primaria y por vía indirecta desde el núcleo dorso-medial del tálamo. La información del epitelio olfativo en la cavidad nasal se transmite a través de los bulbos olfativos a una variedad de áreas de proyección en el cerebro, por ejemplo, las cortezas piriforme, entorrinal y orbitofrontal, las amígdalas y el tálamo (19). La asociación entre las señales olfativas y los efectos comportamentales o las emocionales se codifica en la amígdala, de forma que los olores son capaces de reflejar ciertas emociones o estados fisiológicos (20). El olor en el hipocampo también contribuye a la formación de memoria episódica, es decir, las memorias de eventos en un lugar o momento específico. La corteza orbitofrontal contribuye también a la asociación entre los olores y las recompensas, así como en la valoración de la recompensa, por ejemplo, el valor nutricional de un alimento (18).

La corteza olfatoria se encuentra en la región temporal del cerebro y se encarga de procesar la información olfatoria proveniente de la nariz. El sistema olfativo es el único que no hace relevo en el tálamo. En la **figura 3** se observa que la

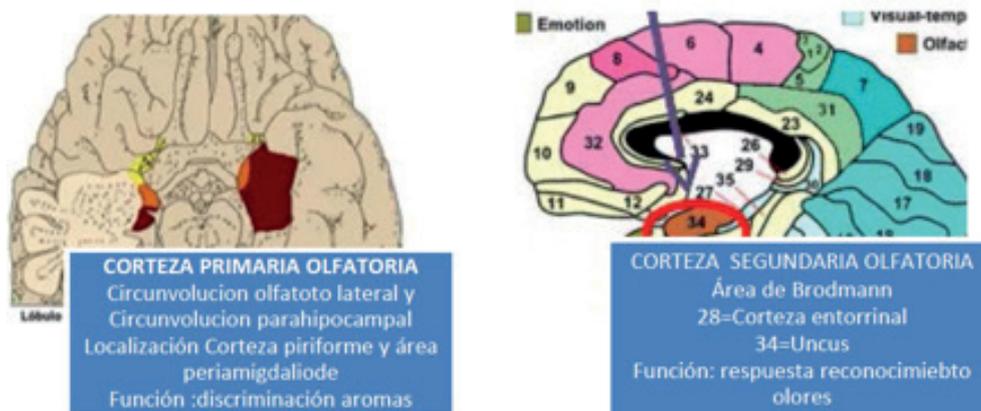


Figura 3. Corteza olfatoria (primaria y secundaria). Tomado de: Menini A, The neurobiology olfaction, chapter 14 p,353.

corteza olfatoria primaria se encuentra en la base del encéfalo y la corteza secundaria olfatoria se proyecta en la corteza de asociación olfatoria que ocupa el área 28 de Brodmann y se llama corteza entorrinal.

El sentido del olfato suministra información vital sobre el entorno circundante (21). Un olor puede revelar que hay comida o un depredador cerca, o puede transferir información social sobre sus congéneres. Esta información es transmitida por una alta variedad de compuestos químicos, denominados odorantes, que son detectados por el sistema olfativo (22).

Ahora es evidente que la disfunción del olfato es uno de los primeros signos clínicos de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson esporádica (23).

La forma en que se distingue un odorante obedece a sus características físicas y químicas, como su tamaño y forma molecular, y la presencia de grupos químicos funcionales (24, 25). Hoy sabemos que, para ser reconocidas por los receptores, las moléculas odorantes se deben encontrar en un rango entre los 200 y 400 dalton. Con frecuencia se atribuyen tres dimensiones al sentido del olfato humano y se prueban por separado en el diagnóstico clínico, a saber: 1) identificación de olores que aborda la capacidad de nombrar o asociar un olor (4, 5, 27); 2) umbral de olor que aborda la concentración más baja de un odorante seleccionado en el que todavía se percibe (28); y 3) discriminación de olores que aborda la capacidad de distinguir diferentes olores (28).

Los factores determinantes de la función olfativa humana incluyen la genética (29), el sexo y el estado hormonal (27), la edad (30), los factores ambientales (31), incluidos drogas (32) y enfermedades neurológicas (33).

Conclusiones

La investigación del olfato humano incluye enfoques significativos que comprenden: 1) el estudio de la fisiología de los procesos de reconocimiento y detección de olores basados en patrones (34); 2) el reconocimiento de modelos en fenotipos olfativos; 3) el desarrollo de biomarcadores de enfermedades complejas que incluyen características olfativas (30); 4) predicción de olores a partir de propiedades fisicoquímicas de moléculas volátiles; y 5) hallazgo de conocimientos en grandes bases de datos disponibles públicamente.

Las destrezas olfativas varían con factores como la edad, el sexo, la etapa de desarrollo, ciertas enfermedades otorrinolaringológicas y enfermedades generales. El olfato también se modifica por experiencias individuales como la percepción alterada del olor después del condicionamiento aversivo provocado por el olor o por infecciones respiratorias virales, como se evidenció en la reciente pandemia COVID-19 (35).

Conflictos de interés

Los autores no refieren conflictos de intereses. Tienen un alto grado de compromiso y su interés radica principalmente en el aporte al conocimiento de un problema de salud, además del reconocimiento académico.

Fuentes de financiamiento

Este artículo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la escritura del borrador original, la redacción, la revisión y la edición del presente artículo.

REFERENCIAS

- Gudziol H. Uber das Riechen [Sense of smell]. *Laryngorhinootologie*. 1995;74(2):122-4. German. doi: 10.1055/s-2007-997703
- Nowak J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Genetyczna determinacja wechu [Genetic determination of smell]. *Otolaryngol Pol*. 2001;55(6):575-9. Polish
- Breer H, Fleischer J, Strotmann J. The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(13):1465-75. doi: 10.1007/s00018-006-6108-5
- Meredith M. Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chem Senses*. 2001;26(4):433-45. doi: 10.1093/chemse/26.4.433
- Witt M, Wozniak W. Structure and function of the vomeronasal organ. *Adv Otorhinolaryngol*. 2006;63:70-83. doi: 10.1159/000093751
- Megias M, Molist P, Pombal MA. Atlas de histología vegetal y animal. Órganos de animales. Sentidos. [Internet]. 2018 [citado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/descargas/o-a-sentidos.pdf>
- Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nácher J, Varea E. Cranial Pair I: The Olfactory Nerve. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019;302(3):405-427. doi: 10.1002/ar.23816
- Baraniuk JN, Merck SJ. New concepts of neural regulation in human nasal mucosa. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):65-73.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65(1):175-87. doi: 10.1016/0092-8674(91)90418-x
- Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res*. 2001;11(5):685-702. doi: 10.1101/gr.171001
- de Calvo OL. Fisiología del olfato. En: Fernández-Tresguerres JA, Ariznavarreta Ruiz C, Cachofeiro V, et al., eds. *Fisiología humana*. 4.ª edición. México D.F: McGraw Hill Medical; 2010. Capítulo 18 p.236
- Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:17-28. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2
- Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1115-26. doi: 10.1016/j.otc.2004.06.009
- Lynch PJ, medical illustrator; Jaffe CC, MD, cardiologist. File:Head olfactory nerve.jpg. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>
- Tran H, Chen H, Walz A, Posthumus JC, Gong Q. Influence of olfactory epithelium on mitral/tufted cell dendritic outgrowth. *PLoS One*. 2008;3(11):e3816. doi: 10.1371/journal.pone.0003816

16. Mennini A, The neurobiology of olfaction. CRC press Frontiers in Neuroscience[Internet]. Chapter 14 p,353
17. Branigan B, Tadi P. Physiology, Olfactory. 2023. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 enero-.
18. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):691-702. doi: 10.1038/nrn1747
19. Gottfried JA, Small DM, Zald DH. The chemical senses. En: Zald D, Rauch S, eds. *The Orbitofrontal Cortex*. Oxford; 2006; online, Oxford Academic, 1 Feb. 2010. doi: 10.1093/acprof:oso/9780198565741.003.0006
20. Ehrlichman H, Bastone L. Olfaction and Emotion. En: Serby MJ, Chobor KL., eds. *Science of Olfaction*. New York, NY: Springer; 1992. doi: 10.1007/978-1-4612-2836-3_15
21. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):46-52. doi: 10.1513/pats.201005-035RN
22. Haddad R, Khan R, Takahashi YK, Mori K, Harel D, Sobel N. A metric for odorant comparison. *Nat Methods*. 2008;5(5):425-9. doi: 10.1038/nmeth.1197
23. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(8):42. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4
24. Haddad R, Carmel L, Sobel N, Harel D. Predicting the receptive range of olfactory receptors. *PLoS Comput Biol*. 2008;4(2):e18. doi: 10.1371/journal.pcbi.0040018
25. Saito H, Chi Q, Zhuang H, Matsunami H, Mainland JD. Odor coding by a Mammalian receptor repertoire. *Sci Signal*. 2009;2(60):ra9. doi: 10.1126/scisignal.2000016
26. Wise PM, Olsson MJ, Cain WS. Quantification of odor quality. *Chem Senses*. 2000;25(4):429-43. doi: 10.1093/chemse/25.4.429
27. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226(4681):1441-3. doi: 10.1126/science.6505700
28. Cain WS. To know with the nose: keys to odor identification. *Science*. 1979;203(4379):467-70. doi: 10.1126/science.760202
29. Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*. 2007;449(7161):468-72. doi: 10.1038/nature06162
30. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(5):519-28. doi: 10.1001/archotol.1991.01870170065015
31. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513-23. doi: 10.1093/chemse/bjx025
32. Lötsch J, Kringel D, Hummel T. Machine Learning in Human Olfactory Research. *Chem Senses*. 2019;44(1):11-22. doi: 10.1093/chemse/bjy067
33. Lutterotti A, Vedovello M, Reindl M, Ehling R, DiPauli F, Kuenz B, et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(8):964-9. doi: 10.1177/1352458511399798
34. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009 Mar;119(3):496-9. doi: 10.1002/lary.20101
35. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia [Olfactory dysfunction in COVID-19, a review of the evidence and implications for pandemic management]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020;71(6):379-85. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2020.04.003