

# Alteraciones olfatorias en rinitis alérgica

## Olfactory alterations in allergic rhinitis

Edgardo J. Jares

Médico de la Sección Inmunología, Departamento de Medicina. Hospital Nacional Alejandro Posadas  
Ex Presidente de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(1):10-15

### Resumen

Los trastornos del olfato pueden causar serias consecuencias por la incapacidad de detectar señales olorosas de riesgo (humos, gases, alimentos en mal estado), y pueden afectar significativamente la nutrición y aun el comportamiento sexual. Estos trastornos tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. La hiposmia es una queja común entre los pacientes afectados por rinitis alérgica o no alérgica de larga data. En la consulta clínica por estas afecciones la pérdida del olfato es raramente explorada, centrándose la atención en los estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal. En la rinitis alérgica parece haber un continuo en la duración y severidad de la afección y la pérdida olfatoria, paralelo al grado de afectación rinosinusal. La pérdida olfatoria es mayor en los pacientes con rinitis no alérgica que en los afectados por rinitis alérgica estacional o perenne. En general los estudios no encuentran correlación entre la medición del grado de congestión nasal y la pérdida de olfato. En cambio existe mejor correlación con la inflamación eosinofílica. Los mecanismos subyacentes por los cuales la rinitis /rinosinusitis afectan el olfato probablemente sean multifactoriales, y podrían incluir la alteración del flujo aéreo y depósito de las sustancias olorosas, cambios en la composición del moco, y efectos de los mediadores inflamatorios en la diferenciación, maduración y función de las células receptoras.

Las terapias actuales son efectivas en revertir la pérdida olfatoria solo parcial o transitoriamente. Los corticoides inhalados o sistémicos han probado ser parcialmente efectivos en mejorar el olfato en pacientes con rinitis alérgica.

**Palabras claves:** olfato, trastornos olfatorios, rinitis alérgica, rinitis no alérgica.

### Abstract

Olfactory disorders can cause serious consequences from the inability to detect many olfactory warning signals (eg, smoke, spoiled food, and gas leaks) and can significantly impact nutritional status and even sexual behavior. Disorders of olfaction have significant quality of life impact. Hyposmia is a fairly common complaint in patients with long-continuing allergic or nonallergic rhinitis. Smell loss is often overlooked in the clinical setting of rhinitis, with attention instead focused on the respiratory complaints of nasal obstruction, hypersecretion, sneezing and nasal pruritus. There appears to be a continuum of duration and severity of olfactory loss in allergic rhinitis that parallels increasing severity of nasal-sinus disease. The nonallergic rhinitis patients' sense of smell was poorer than that of seasonal or perennial allergic rhinitis patients. Associations are generally lacking between measures of airway patency and olfactory function in this patients. The eosinophilic inflammation has a better correlation with the olfactory loss. The underlying mechanisms by which rhinitis/rhinosinusitis impact olfactory ability are likely to be multifactorial and might include altered air flow and odor deposition, changes in mucus composition, and effects of inflammatory mediators on receptor cell differentiation, maturation, or function.

Current therapies are only partially or transiently effective in reversing olfactory loss. Inhaled and systemic steroids have been proved partially effective in improving olfactory function in patients with allergic rhinitis

**Key words:** olfaction, olfactory disorders, allergic rhinitis, nonallergic rhinitis, rhinosinusitis.

### Introducción

De los cinco sentidos, vista, tacto, audición, gusto y olfato, los 2 últimos son los denominados "químicos" y representan los sentidos más primitivos. Aun los organismos unicelulares son capaces de detectar la composición química del medioambien-

te circundante, que les permite, por ejemplo, alejarse de una zona con irritantes de acuerdo con el gradiente de concentración de estos. El olfato reconoce en el aire sustancias químicas volátiles (vapores, gases, humos), que se disuelven en el moco que recubre la mucosa olfatoria y son detectadas por las cilias de las neuronas olfatorias presentes en ella.

En 1991, Linda Buck y Richard Axel describieron una extensa familia de genes que codificaban receptores de olor en la rata. En los años siguientes describieron las características de expresión de estos genes en los receptores olfatorios y demostraron que los axones de las neuronas del mismo tipo de receptor convergen en el bulbo olfatorio del sistema límbico en la misma área, denominada glomérulo olfatorio. Un olor puede activar distintos receptores, y un receptor puede ser activado por varios olores. El modelo de convergencia axonal propuesto para la codificación de un olor es combinatorio. Estos trabajos les significaron ser galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2004.<sup>1,2</sup>

Por medio de la secuenciación genómica se han identificado alrededor de 1.400 genes completos que codifican receptores odoríferos en las ratas, 1.000 en el cobayo, 400 en el chimpancé y 350 en humanos.<sup>3</sup> Esta disminución evolutiva de la magnitud de información genética destinada al sentido del olfato marca la importancia decreciente de este sentido en las especies más evolucionadas.

El epitelio olfatorio tapiza la parte superior de los cornetes medio y superior y el tabique adyacente, justo por debajo de la lámina cribosa, entre el septum y la pared lateral nasal. Su superficie es de alrededor de 200 a 400 mm<sup>2</sup>. Su color es amarillento debido a pigmentos fosfolipídicos. Contiene neuronas bipolares que proyectan finas cilias dentro de la capa de mucus que recubre el epitelio. Éstas actúan como receptor periférico y ganglio de primer orden, y se comunican por medio de finas fibras nerviosas no mielinizadas con el bulbo olfatorio, y de allí con centros olfatorios en el hipocampo, sistema reticular, límbico, tálamo, hipotálamo y lóbulo frontal.<sup>4</sup> Estas extensas interconexiones entre los centros olfatorios primarios y otras estructuras del SNC subrayan la importancia del olfato en numerosas funciones fisiológicas, tales como la alimentación, la reproducción, las reacciones viscerales y de defensa, por ejemplo, la protección de la vía aérea inferior de irritantes.<sup>5</sup> Las sustancias olorosas pueden ingresar a la cavidad nasal por vía anterior, por las narinas, o posterior o retranasal desde la rinofaringe. Durante la olfacción por vía anterior, la pluma de aire que ingresa es rota por los cornetes, y la percepción olorosa depende del impacto de la sustancia química volátil suspendida o disuelta en el aire, a través de la compleja geometría de la cavidad nasal, en el moco que recubre la placa olfatoria, su difusión a través de él, y un proceso de traducción de señal tras interactuar con proteínas receptoras en las cilias de la neurona olfatoria. El espesor del moco, su cantidad y viscosidad son importantes para determinar la percepción olfatoria. Las alteraciones de la motilidad ciliar con disminución del clearance de moco también pueden afectar el olfato. El epitelio olfatorio es de tipo cilíndrico pseudoestratificado, y está compuesto por células receptoras olfatorias, células de sostén y células basa-

les. Las células receptoras son neuronas bipolares que poseen una prolongación proximal y una prolongación dendrítica. Esta última prolongación se extiende hasta la superficie del epitelio, donde su punta se expande dentro de una prominencia denominada vesícula olfatoria con cilias. Este epitelio se regenera continuamente, presumiblemente estimulado por su exposición a polutantes y virus. Esta regeneración ha sido considerada fundamental para mantener una correcta función olfatoria.

En el caso de los vertebrados, el olfato está ligado a la defensa, búsqueda y selección de alimento, y a la reproducción. En la medida en que ascendemos en la evolución, su importancia va disminuyendo; sin embargo, todavía lleva a cabo en el hombre importantes funciones, muchas de ellas inconscientes, tales como las relacionadas con la atracción sexual. La percepción del aroma de los alimentos completa el sentido del gusto y se lleva a cabo con la dispersión activa del aroma desde la boca por la nasofaringe hasta la cavidad nasal (vía retranasal). La percepción de olores permite detectar variaciones climáticas y estacionales, polución aérea, alimentos en mal estado, humo, pérdidas de gas, y dificultad para percibir el olor propio del individuo afectado. Su deterioro puede tener impacto importante en la calidad de vida, porque puede llevar a la elección errónea de alimentos, disminución de apetito, pérdida de peso, malnutrición, deterioro inmune y deterioro debido a afecciones como la hipertensión o la diabetes a causa del aumento en la ingesta de sal y azúcar para tratar de subrayar los sabores de los alimentos.<sup>6-9</sup> En un estudio en pacientes que consultaban por trastornos del olfato, Santos y cols.<sup>10</sup> encontraron aumento del riesgo de eventos nocivos en los pacientes con hiposmia o anosmia, con al menos 1 episodio de ingesta de alimentos en mal estado (25%), falta de detección de pérdida de gas (23%) y falla de detección de fuego (7%); estos episodios eran más frecuentes en los grupos con mayor deterioro del olfato.

## Métodos de estudio del olfato

El olfato puede ser estudiado por métodos objetivos, como el electroolfatograma y potenciales evocados relacionados con el olfato; o subjetivos, que miden el umbral para el olor, que es la habilidad para detectar la presencia de una sustancia volátil en el aire incluso sin identificarla (por ejemplo, concentración de una sustancia como el butanol, cuyo olor es detectado), discriminación de olores (distinguir 2 olores iguales de uno diferente), e identificación (decir a qué corresponde el olor; por ejemplo canela, vainilla, café, menta, lavanda). Para esto hay distintas pruebas comerciales disponibles en Europa, como la prueba de olfato de Zurcher, con 8 discos olorosos (café, vainilla, humo, durazno, ananá, coco, rosa y vinagre),<sup>11</sup> o la prueba de *sniffin sticks*,<sup>12-14</sup> con dispensadores de olor tipo lapicera, de 12 o 112 olores. Asimismo,

y adaptado a la población mediterránea, se ha desarrollado en Barcelona el BAST 24.<sup>15</sup> En EE.UU., los más utilizados son la prueba de identificación de olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT),<sup>16</sup> que consiste en tarjetas descartables con los preparados olorosos microencapsulados que se liberan al frotarlas, y la prueba de identificación del Centro de Investigación Clínica Quimiosensorial de Connecticut (CCCRC)<sup>17</sup>. La identificación de un olor es una prueba de memoria semántica, y está relacionada con la experiencia o conocimiento que tenga el individuo de un olor específico, por lo que es importante desarrollar pruebas adaptadas a cada población.

## Trastornos del olfato

Diversos procesos patológicos pueden ser la causa de las alteraciones en este sentido, que comprenden aumento de percepción de olores (hiperosmia), sensación sostenida de olor nauseabundo (cacosmia), como en la ocrea y otras infecciones nasosinusales, percepción de una experiencia olfatoria desagradable en presencia de un olor (parosmia),<sup>18</sup> percepción de un olor que ocurre en ausencia de olores (fantosmia, o alucinaciones o ilusiones olfatorias), y disminución o pérdida del olfato (hiposmia, anosmia). La anosmia afecta al 1% de la población de EE.UU.,<sup>19</sup> mientras que padecen hiposmia cerca del 54% de los sujetos de 53 a 97 años<sup>20</sup> y el 19% de los de 20 a 52 años.<sup>21</sup> Estos trastornos se asocian a alteraciones del gusto en las manifestaciones subjetivas de 2/3 de los pacientes afectados, quienes presentan disminución objetiva del gusto sólo en el 5% de los casos<sup>22</sup>. La distorsión olorosa suele acompañar a la pérdida olfatoria, y es otro síntoma que afecta frecuentemente a pacientes con traumatismos craneanos y con infecciones rinosinusales. En el caso de los traumatismos se ha interpretado que estos síntomas son producto de la regeneración de las conexiones olfatorias dañadas, y en las infecciones de vías aéreas superiores por regeneración del epitelio olfatorio dañado durante ellas.<sup>23-25</sup>

## Causas de disminución o pérdida de olfato

Temmel y cols.<sup>26</sup> investigaron las causas de estos trastornos en un grupo de 278 pacientes, y encontraron que coexistencia de infección de las vías aéreas superiores era la más frecuente (39%), seguida por afecciones rinosinusales 21%, traumatismos (17%), idiopáticas (18%) y congénitas (3%). El porcentaje de recuperación del olfato fue superior en el grupo con infección de la vía aérea superior comparado con los otros grupos. La perspectiva de recuperación era mejor en el grupo con menor duración de la pérdida olfatoria, y a mayor edad los pacientes presentaban más posibilidades de permanecer con disminución de olfato. En otro estudio en Barcelona, De Haro y cols.,<sup>27</sup> en 820 pacientes con alteraciones olfatorias, encontraron como primera patología la poliposis rinosi-

nusal (28%), seguida por infecciones de vías aéreas superiores (23%) y rinitis alérgica (10%) (**Figura 1**). Estudios de biopsias de mucosa olfatoria en humanos con infecciones virales nasales han demostrado que en estos pacientes puede dañarse la mucosa, y que dicha afectación se correlaciona con la disfunción olfatoria.<sup>25</sup>

## Compromiso del olfato en la rinitis

Si bien la disminución olfatoria es citada frecuentemente asociada a la rinitis alérgica, son pocos los trabajos controlados publicados que hayan estudiado de dicha asociación. Uno de los primeros estudios con un importante número de pacientes fue el publicado por Cowart y cols. en 1993.<sup>28</sup> Estudiaron el umbral olfatorio con feniletil alcohol en 91 pacientes con rinitis alérgica y 80 controles. Estudiaron también la resistencia nasal como medida de congestión en 64 pacientes y 72 controles. Encontraron hiposmia en el 23,1% de los pacientes alérgicos, y no encontraron relación de ella con el grado de obstrucción nasal. Hallaron también que el grupo de pacientes con sinusopatía clínica o radiológica y/o con poliposis nasal presentaba mayor afección del olfato.

Andrea Apter, en un estudio de 90 pacientes con rinitis alérgica, encontró moderada disminución del olfato en ese grupo. La severidad de la pérdida olfatoria se relacionó con el grado de afección rinosinusal de los pacientes.<sup>29</sup>

Markku Simola y H. Malmberg,<sup>30</sup> en Helsinki, estudiaron 105 pacientes con rinitis alérgica con 20 años de seguimiento comparados con 104 sujetos sin afección rinosinusal: se realizaron mediciones del umbral para el olor y resistencia nasal. La proporción de pacientes con hiposmia y el grado de afectación del olfato fueron mayores en el grupo con rinitis que en el grupo control. En los pacientes con rinitis no alérgica, la afectación fue mayor que en los grupos con rinitis alérgica estacional o perenne. Los autores confirmaron hallazgos anteriores respecto de la no relación entre la pérdida olfatoria y la obstrucción nasal.

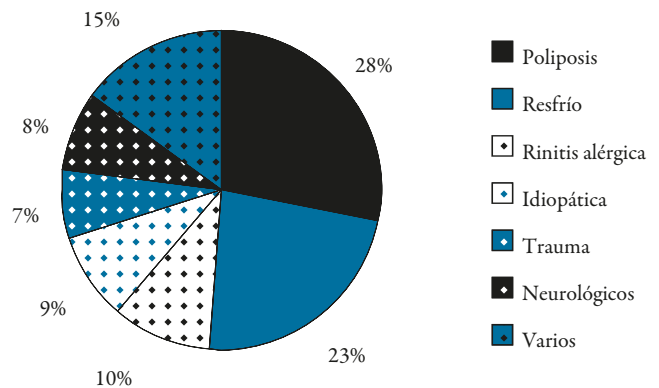
Ryzenwski y cols.<sup>31</sup> estudiaron un grupo de 240 pacientes con rinitis alérgica y/o asma, y encontraron 21,4% de trastornos olfatorios (13,8% anosmia, 7,6% hiposmia). Hallaron relación entre trastorno olfatorio con eosinofilia sanguínea y nasal, y con poliposis.

Moll B y cols.<sup>32</sup> estudiaron pacientes con rinitis alérgica perenne sensibles a ácaros (n = 47) y estacional, sensibles a gramíneas (n = 28), y determinaron su umbral olfatorio y la capacidad de identificación y discriminación. Las pruebas olfatorias en los pacientes polínicos fueron efectuadas antes y luego de 3 semanas del comienzo de la estación. Los pacientes sensibles a ácaros presentaron peor umbral, identificación

y discriminación en comparación con el grupo control. Los pacientes polínicos, cuando se efectuaron las pruebas antes de la estación, no difirieron del grupo control en la identificación y discriminación, pero presentaron peor resultado en el umbral olfatorio. Cuando las pruebas se efectuaron dentro de la estación, los 3 resultados fueron peores en los pacientes con rinitis alérgica que en el grupo control. Todos estos pacientes presentaban alergia estacional desde hacía varias temporadas, por lo que podría argumentarse que la identificación y discriminación olfatoria son totalmente reversibles cuando el sujeto no está expuesto al alérgeno, mientras el umbral olfatorio disminuido persiste. Cuando compararon los pacientes polínicos desafiados a las 3 semanas de comenzada la estación con los sensibles a ácaros, encontraron en los primeros peores resultados en identificación y umbral, y en los pacientes sensibles a ácaros, peores resultados en discriminación. Esta última está típicamente afectada en las enfermedades del SNC, mientras el umbral y la identificación están típicamente comprometidas en afecciones periféricas, como la rinitis polínica, ya a la primera semana de exposición, cuando la discriminación es normal. Los mecanismos de este hallazgo no están aclarados.

Ludger Klimek y Georg Eggers<sup>33</sup> estudiaron un grupo de 17 pacientes con rinitis alérgica estacional sensibles a gramíneas, comparado con 12 voluntarios sanos, con pruebas olfatorias para umbral, identificación y discriminación, efectuadas antes de la estación, y a los 3, 7, 14 y 21 días de comenzada la estación polínica. Antes de la estación los pacientes y controles presentaron resultados similares en identificación y discriminación, pero peores en umbral, al igual que el estudio de Moll mencionado previamente. La identificación y el umbral se afectaron en promedio en forma moderada luego de 3 semanas de iniciada la estación, en todos los pacientes polínicos estudiados. Estudiaron también el flujo nasal y el nivel de proteína catiónica eosinofílica (PCE) en secreción nasal, encontrando que el flujo (obstrucción nasal) llegó a su máxima disminución al tercer día de la estación, mientras que la PCE aumentó en forma significativa a partir del día 14. La disminución de olfato apareció al séptimo día de la estación y se correlacionaba mejor con la PCE que con el flujo nasal. Los mecanismos postulados como causantes del deterioro olfatorio en la rinitis son: bloqueo de la llegada de las sustancias olorosas volátiles a la mucosa olfatoria, cambio en la composición del moco sobre dicha mucosa, disfunción de las células sensoriales por el proceso inflamatorio. Este trabajo apoya la hipótesis del mecanismo inflamatorio como causal de hiposmia en rinitis alérgica.

Haro y cols<sup>27</sup>, en Barcelona, estudiaron 42 pacientes con rinitis alérgica sensible a polen y 34 sensibles a ácaros, comparados con un grupo control de 120 voluntarios sanos. Encontraron aumento del umbral de detección de olores (53-83% *vs.*



**Figura 1.** Causas de hiposmia. Elaborado a partir de datos de: De Haro J, et al. Olfactory alterations in allergic rhinitis to pollens and mites. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59(2):47-51.

99%), disminución de reconocimiento de olores (5-52% *vs.* 51-99%) en el grupo con rinitis comparado con el control.

Mann S cols.<sup>34</sup> estudiaron grupos de 20 pacientes con rinitis alérgica, rinitis no alérgica y controles; hallaron disminución de umbral olfatorio en los 2 primeros grupos comparados con el control. El trastorno olfatorio era más severo en los pacientes con rinitis no alérgica.

Guilemany JM y cols.,<sup>35</sup> utilizando la nueva clasificación de rinitis de ARIA, estudiaron 49 pacientes consecutivos con rinitis alérgica persistente (PAR) y un grupo control de 60 voluntarios sanos, clasificándolos por severidad y presencia de hiposmia autorreferida. Midiendo detección e identificación de olores, encontrando disminución moderada de función olfatoria en el grupo con PAR, con mayor afectación en el grupo de mayor severidad, y con hiposmia autorreferida. Encontraron correlación estadísticamente significativa de las alteraciones olfatorias con óxido nítrico nasal.

No todos los trabajos publicados encuentran disminución de olfato en rinitis. Por ejemplo, Rezvani M y cols.,<sup>36</sup> estudiaron pacientes con rinitis alérgica, no alérgica y mixta ( $n = 49$ ), y un grupo control ( $n=13$ ); no se comprobaron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

## Efecto del tratamiento

Eli Metzger y cols.,<sup>37</sup> en un estudio a doble ciego de 121 pacientes con rinitis alérgica estacional tratados 2 semanas con mometasona o placebo, encontraron mejoría de síntomas, obstrucción nasal y parámetros inflamatorios, incluyendo PCE, y una modesta pero significativa mejoría de identificación de olores. Debe destacarse que en este grupo de pacien-

tes la afectación basal de identificación de olores se encontraba presente en el 80-85% de los pacientes, y mejoraron al 91,3% con mometasona y a 87,2% con el placebo.

En un estudio a doble ciego en 24 pacientes con rinitis alérgica tratados por 2 semanas con mometasona o placebo, Stuck y cols.<sup>38</sup> encontraron mejoría significativa del umbral olfatorio, pero no de la identificación o discriminación.

En un estudio de 24 pacientes con anosmia operados por poliposis nasal, 23 de los cuales padecían rinitis alérgica y/o asma, la mitad normalizaron su olfato tras la cirugía. Los 12 pacientes que siguieron anósmicos fueron tratados con corticoides tópicos por 3 semanas sin mejoría. Luego fueron tratados con prednisona 40 mg día, normalizando su función olfatoria 9 de 12 pacientes. La dosis se fue disminuyendo hasta 5 mg día, manteniendo la función olfatoria (uno de los pacientes durante 3 años), pero se deterioró al suspender los corticoides.<sup>39</sup>

## Conclusiones

La rinitis puede alterar la percepción olfatoria por varios mecanismos. La congestión nasal puede dificultar la llegada de las sustancias volátiles hasta la mucosa olfatoria. Los cambios resultantes de la inflamación en la composición y transporte de la capa mucosa que recubre las células olfatorias pueden interferir con el proceso de difusión de las sustancias olorosas tras su disolución en esta capa. Las proteínas segregadas por las células inflamatorias, por ejemplo las liberadas por los eosinófilos, pueden dañar o modular la función de los receptores neuronales u otras células dentro del neuroepitelio olfatorio. Estos cambios inflamatorios se correlacionan mejor con la pérdida olfatoria en la rinitis alérgica que la congestión nasal. Todas las formas de rinitis parecen acompañarse de un aumento de prevalencia de alteraciones del olfato. La rinitis alérgica y especialmente la no alérgica presentan trastornos olfatorios en un porcentaje significativo de pacientes. Los más afectados son aquellos con mayor severidad, sinusopatía crónica y/o poliposis nasal. El tratamiento farmacológico de la pérdida olfatoria en la rinitis alérgica con corticoides inhalados ha mostrado un discreto grado de respuesta.

Los médicos debemos incorporar preguntas específicas y pruebas objetivas para explorar el olfato en todos los pacientes con rinosinusopatías.

## Bibliografía

- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-87.
- Buck LB. The search for odorant receptors. *Cell* 2004;116:Suppl:S117-S119.
- Mombaerts P, Love at First Smell — The 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *N Engl J Med* 351;25 december 16, 2004
- Berglund B, Lindvall T. Olfaction. In *The nose*. Proctor DF and Andersen I (eds). Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 279-305, 1982
- Watelet JB, Van Cauwenberge P. Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57:14-25.
- Schiffman SS, Wedral E. Contribution of taste and smell losses to the wasting syndrome. *Age Nutr* 1996; 7:106-120.
- Doty RL. Cranial nerve 1: olfactory nerve. In: Goetz CG, Pappert EJ, editors. *Textbook of clinical neurology*. Philadelphia: Saunders; 1997.
- Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997; 17:482-496.
- Passali G, Ralli M, Galli J, y col. How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008; 8:238-242
- Santos D, Reiter E, Di Nardo L, Constanzo R. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:317-319
- Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*, 1999; 37: 145-148.
- Frank RA, Gesteland RC, Bailie J, Rybalsky K, Seiden A, Dulay MF. Characterization of the sniff magnitude test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:532-536.
- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsioglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the \_sniffin\_ sticks\_. *Laryngoscope* 2007;117:114-120.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the sniffin sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006.
- Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-89
- Doty RL, Shamn P, Dann MS (1984) Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microcapsulated test of olfactory function. *Phys Behav* 32: 489-502.
- Cain WS Bilateral interaction in olfaction. *Nature*, 1997; 268: 50- 53.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malivaud D, Distorted Odorant Perception Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:107-112
- Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:231-235.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288:2307-2312.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114:733-737.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:519-528
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, et al. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*. 1996;106: 739-744.
- Cowart BJ, Young IM, Varga EK, Lowry LD. The natural history of smell dysfunctions secondary to upper respiratory infection (URI) [abstract]. *Chem Senses*. 1998;23:608.
- Jafek BW, Hartman D, Eller PM, et al. Postviral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol*. 1990;4:91-100. 23
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:635-641.
- de Haro J et al. Olfactory Alterations in Allergic Rhinitis to Pollens and Mites. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(2):47-51
- Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:747-751.
- Apter AJ, Gent JE, Rank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odour perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:1005-1010.

30. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53:190–194.
31. Ryzewski B, Pruszczyk A, Sulkowski W. Assessment of Smell and Taste in Patients with Allergic Rhinitis *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 323–326
32. Moll B, Klimek L, Eggers G, Mann W. Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis *Allergy* 1998;53:297-301.
33. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:158–164.
34. Mann SS, Maini S, Nageswari KS, Mohan H, Handa A. Assessment of olfactory status in allergic and non-allergic rhinitis patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2002;46:186 –194.
35. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope.* 2009 Feb;119(2):233-
36. Rezvani M, Brandt D, Bernstein JA, Hastings L, Willwerth J. Investigation of olfactory threshold responses in chronic rhinitis subtypes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Dec;99(6):571-2.
37. Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:39–49.
38. Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:1195.
39. Stevens M. Steroid-Dependent Anosmia. *Laryngoscope* 2001;111:200-203.