



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Pérdida del sentido del olfato: una revisión sistemática como predictor diagnóstico de enfermedad neuropsiquiátrica

Loss of the sense of smell: a systematic review as a predisposing diagnostic marker for neuropsychiatric disorders

Autora: Rita Mariana Pauseiro Bule de Carvalho

Titor: José Manuel Olivares Diez

Cotitora: Marta Gómez Ramiro

Departamento: Psiquiatría

Julio del 2023

AGRADECIMIENTOS

A Marta Gómez Ramiro por su tiempo y ayuda.

A mi familia, por estar siempre.

A Diogo Carneiro, por su ayuda y paciencia.

RESUMEN

La pérdida del sentido del olfato se ha observado en personas con antecedentes de diferentes enfermedades neuropsiquiátricas, como la depresión, trastornos cognitivos y enfermedades neurodegenerativas. El propósito de este Trabajo de Fin de grado (TFG) es llevar a cabo una revisión sistemática en la que se examine este síntoma como un potencial marcador clínico de dichas enfermedades.

Objetivo: El propósito principal de este estudio consiste en realizar una revisión sistemática de la literatura científica que examina la pérdida del sentido del olfato como un indicador potencial de enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

Metodología: revisión sistemática sobre la hiposmia y/o desempeño olfativo como método diagnóstico y diferenciador de enfermedades. Se realizó una búsqueda de literatura publicada en la base de datos PubMed, abarcando el período desde 2017 hasta 2023. Se han establecido los siguientes criterios de inclusión para este estudio: el requisito de que los artículos estén escritos en inglés, la realización de los estudios en seres humanos, la inclusión de participantes mayores de 18 años y la utilización de exámenes olfativos como método de diagnóstico. Además, se han definido los criterios de exclusión que consisten en los siguientes aspectos: los títulos y resúmenes de los artículos que no se ajusten a los parámetros de búsqueda establecidos, el tipo de artículo que no cumpla con los criterios de búsqueda, incluyendo las siguientes categorías: punto de vista personal, revisión sistemática, carta del editor, así como aquellos artículos que aborden otras técnicas de diagnóstico.

Resultados: Con respecto a los resultados obtenidos, se han encontrado asociaciones significativas entre la hiposmia y enfermedades como la Enfermedad de Parkinson, las demencias y los trastornos psiquiátricos. Además, los déficits olfativos han sido relacionados con el envejecimiento, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la función olfativa en el diagnóstico y seguimiento de dichas enfermedades.

Conclusión: Las pruebas olfativas desempeñan un papel crucial en el diagnóstico de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Estas pruebas permiten identificar trastornos del olfato relacionados con el deterioro cognitivo y pronosticar la transición hacia enfermedades como la E. Alzheimer y la E. Parkinson. Asimismo, se ha observado una estrecha asociación entre los trastornos psiquiátricos y la pérdida del sentido del olfato. Las pruebas olfativas son un método sencillo, económico y no invasivo que facilita la diferenciación entre enfermedades de origen neurológico y psiquiátrico. En resumen, las pruebas olfativas constituyen una valiosa herramienta para el diagnóstico y la distinción de enfermedades, gracias a su precisión, practicidad y bajo coste.

Palabras clave: anosmia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuropsiquiátricas.

ABSTRACT

The loss of sense of smell has been observed in individuals with a history of various neuropsychiatric disorders, such as depression, cognitive disorders, and neurodegenerative diseases. The purpose of this Bachelor's thesis is to conduct a systematic review examining this symptom as a potential clinical marker for these diseases.

Aims: The main purpose of this study is to conduct a systematic review of the scientific literature examining the loss of sense of smell as a potential indicator of psychiatric and neurological disorders.

Methods: Systematic Review on Hyposmia and/or Olfactory Performance as a Diagnostic and Discriminatory Method for Diseases. A literature search was conducted in the PubMed database, covering the period from 2017 to 2023. The following inclusion criteria were established for this study: articles written in English, studies conducted in humans, inclusion of participants over 18 years old, and the use of olfactory tests as a diagnostic method. Additionally, the following exclusion criteria were defined: titles and abstracts of articles that do not meet the established search parameters, article types that do not meet the search criteria, including the following categories: personal viewpoint, systematic review, editor letter, as well as articles addressing other diagnostic techniques.

Results: Regarding the obtained results, significant associations have been found between hyposmia and conditions such as Parkinson's disease, dementia, and psychiatric disorders. In addition, olfactory deficits have been linked to aging, cognitive impairment, schizophrenia, and mood disorders. These findings emphasize the importance of olfactory function in the diagnosis and monitoring of these diseases.

Conclusion: Olfactory tests play a crucial role in the diagnosis of neurological and psychiatric diseases. These tests allow for the identification of olfactory disorders associated with cognitive impairment and the prediction of transition to diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Furthermore, a close association has been observed between psychiatric disorders and the loss of sense of smell. Olfactory tests are a simple, cost-effective, and non-invasive method that facilitates differentiation between neurologically and psychiatrically originated diseases. In summary, olfactory tests constitute a valuable tool for the diagnosis and distinction of diseases, thanks to their accuracy, practicality, and low cost.

Keywords: Anosmia, neurodegenerative diseases, neuropsychiatric disorders.

ABREVIATURAS

B-SIT: Brief Smell Identification Test

DCL: Demencia por Corpus de Lewis

DFT: Demencia Frontotemporal

EA: Enfermedad de Alzheimer

EBP I: Enfermedad Bipolar tipo I

EBP II: Enfermedad Bipolar tipo II

EMR: Estado Mental de Riesgo de Psicosis

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

ND: Neurodegenerativas

NP: Neuropsiquiátricas

OSIT-J: Odor Stick Identification Test for Japanese

PNS: Predominancia Negativa de Sintomas

SSST: Sniffin' Sticks Screening Test

TCSR: Trastorno Conducta del Sueño REM

TD: Trastorno Delirante

TDM: Trastorno Depresivo Major

TMF: Trastorno del Movimiento Funcional

TST: Threshold Smell Test

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGÍA.....	5
TESTS OLFATIVOS.....	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	18
FUERZAS Y LIMITACIONES	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

A lo largo del curso de la vida, el procesamiento del olor y la función olfativa son sistemas estrechamente relacionados colaborando de forma sinérgica para preservar el equilibrio fisiológico y emocional¹.

La hiposmia, también conocida como una pérdida parcial de la función olfativa, y la anosmia, denominada como una pérdida total de la función olfativa, están incluidas en la definición de disfunción olfativa². Sorprendentemente, hasta que se realice una prueba formal, menos de una cuarta parte de las personas con disfunción del olfato son conscientes de sus problemas olfativos y, aunque importantes, rara vez se realizan pruebas diagnósticas³.

El bulbo olfatorio representa la región cerebral primaria responsable de procesar la información olfativa⁴. En los mamíferos, esta estructura cortical del cerebro es el principal procesador sensorial, con capas de células especializadas en el procesamiento de olores¹. El nervio olfativo (nervio craneal I) está compuesto por aproximadamente 6 a 10 millones de células receptoras olfativas, cuyos cuerpos celulares y dendritas ciliadas se encuentran alojados en un neuroepitelio especializado que recubre las partes superiores de la nariz³. En las células olfativas humanas, en los cilios, se encuentran casi 400 tipos diferentes de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) para los olores, y cada célula expresa únicamente un tipo en particular³. Las regiones corticales como el córtex piriforme, entorrinal y orbitofrontal reciben y procesan principalmente las señales olfatorias del bulbo olfatorio¹. Los axones de las células receptoras olfativas ingresan al cerebro a través de los forámenes de la lámina cribosa y finalizan en los glomérulos del bulbo olfatorio. A pesar de estar dispersas en todo el epitelio, las células que expresan un GPCR específico proyectan sus axones únicamente hacia uno o dos glomérulos comunes³. Se puede observar claramente un declive distintivo de la función olfatoria como consecuencia del envejecimiento cronológico normal¹. Los cambios en la anatomía, morfología e histología relacionados con la edad impactan el procesamiento del olor tanto en los sistemas olfativo como en los sistemas límbicos¹, lo que justifica que la gran mayoría de los individuos mayores de 65 años experimenten disfunción olfativa, abarcando desde una pérdida moderada (hiposmia leve) hasta una pérdida total (anosmia)^{3,5}. De hecho, el factor de riesgo más frecuente para cambios atróficos y trastornos del epitelio olfatorio es la edad⁵. Nuestras funciones olfativas van disminuyendo, y este declive se acelera después de los 70 años. Alrededor del 50% de las personas entre los 65 y los 80 años tienen algún tipo de disfunción olfativa, y de los 80 años en adelante, esta tendencia aumenta al 80 %^{2,5}. Debido a la disminución en la renovación celular y el proceso de apoptosis, el envejecimiento ocasiona una reducción en la cantidad de células receptoras olfativas y un adelgazamiento del epitelio⁵. Además, se observa un proceso de osificación relacionado con la edad, el cierre de los forámenes de la lámina cribiforme y el reemplazo del epitelio olfativo por epitelio respiratorio¹.

Tenemos que tener en cuenta que en las personas sin trastornos neurodegenerativos, las disfunciones olfativas pueden tener también otras etiologías, como infecciones del tracto respiratorio superior, historial de tabaquismo o exposición a contaminantes del aire⁵.

A medida que las neuronas receptoras olfativas son expuestas a los estímulos olfativos inhalados en la nariz, el sistema olfativo juega un papel importante en el procesamiento sensorial inicial. Las capas celulares del bulbo olfatorio proyectan sus axones hacia áreas olfatorias como el núcleo olfatorio anterior, la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal antes de que las señales sean transmitidas a niveles superiores de procesamiento sensorial¹. En las enfermedades neurodegenerativas (ND) y neuropsiquiátricas (NP), verificamos que hay afectación de estas estructuras, cada una por sus mecanismos, lo que resulta en un deterioro olfativo, muchas veces años antes de que empiece la clínica más conocida de cada enfermedad¹. Sin embargo, aunque ha aumentado el interés en el sentido del olfato en los últimos diez años, este síntoma sigue recibiendo poca atención en el diagnóstico clínico y los médicos raramente realizan pruebas para evaluar esta disfunción en pacientes con sospecha de enfermedad neuropsiquiátrica⁴.

La disfunción olfativa es una manifestación no motora frecuente en trastornos neurodegenerativos y de movimiento, como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros trastornos⁶. La disfunción olfativa en la EP generalmente aparece entre 4 y 8 años antes del diagnóstico, aunque en algunos casos puede aparecer hasta 20 años antes⁶. En adultos mayores sin demencia, se ha encontrado que puntajes bajos en pruebas olfativas están asociados con un deterioro cognitivo y un mayor riesgo de diagnóstico de EA en los próximos 2 a 5 años³. En efecto, existe una asociación distintiva entre la disfunción olfativa y dichas enfermedades neurodegenerativas, en las cuales aproximadamente el 80% y el 90% de los pacientes, en la EP y la EA respectivamente, experimentan una pérdida completa del sentido del olfato (anosmia)⁴. Además, se ha observado que los pacientes con demencias menos frecuentes, como las demencias frontotemporales, también presentan una disfunción olfativa de moderada intensidad⁴.

Los cambios tempranos y notables en el comportamiento, la personalidad y el funcionamiento social son una característica de la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD)^{4,7}. Estos síntomas pueden plantear un desafío en el proceso de diagnóstico, ya que el deterioro cognitivo, los cambios en el comportamiento, el estado de ánimo y la personalidad pueden ser señales de diversos trastornos⁸. El desafío en la clínica es determinar si estos síntomas están relacionados con enfermedades NP o ND, ya que cada uno tiene un pronóstico, curso y tratamiento muy diferentes⁸. Por ejemplo, la hiposmia se presenta en las etapas prodrómicas de enfermedades NP, y se encuentra estrechamente relacionada con la esquizofrenia y la depresión².

Varios estudios han demostrado que los déficits olfativos y los bajos puntajes en sus evaluaciones son síntomas comunes de los trastornos depresivos mayores (TDM), tanto en la forma leve como en la severa¹. Los pacientes con depresión tienen un rendimiento

olfativo más bajo, mientras que los síntomas depresivos son más intensos en las personas anósmicas que en las personas con hiposmia¹.

Dicho esto, la disfunción olfativa puede constituir una herramienta valiosa para los médicos en el diagnóstico y la diferenciación de diversos trastornos con síntomas similares¹.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática en la literatura con la intención de analizar la pérdida del sentido del olfato de una persona como un posible marcador diagnóstico.

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed para encontrar artículos pertinentes publicados entre los años 2007 y 2023, ambos incluidos.

La presente revisión se llevó a cabo en dos etapas distintas:

En primer lugar, se procedió a la identificación y selección de estudios relevantes que cumplieran con los criterios de inclusión predefinidos.

Se emplearon como términos clave “olfato”, “hiposmia” o “olor”, en combinación con “neurodegenerativo”, “neuropsiquiátrico”, “demencia” o “demencia frontotemporal”, aplicando los operadores booleanos AND, OR y NOT, y obteniéndose un total de 144 artículos.

Posteriormente, se realizó un minucioso análisis de los estudios seleccionados, con el objetivo de obtener una comprensión detallada de los hallazgos y resultados pertinentes. De los 144 artículos obtenidos en la búsqueda inicial, se descartó uno por estar repetido.

Se establecieron los siguientes parámetros para la búsqueda:

- Criterios de inclusión:
 - Idioma Inglés
 - Estudios realizados en humanos
 - Estudios realizados en edades superiores a 18 años
 - Utilización de exámenes olfativos como método diagnóstico

- Criterios de exclusión:
 - Títulos y resúmenes de los artículos que no se ajustan a la búsqueda
 - Tipo de artículo no se adecua a los criterios de búsqueda, incluyendo las siguientes categorías: Punto de vista personal, revisión sistemática, carta del editor
 - Artículos que abordan otras técnicas de diagnóstico

Tras realizar el proceso de selección se excluyeron un total de 113 artículos, que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos para este trabajo. Finalmente, la revisión se centró en un conjunto de 13 artículos.

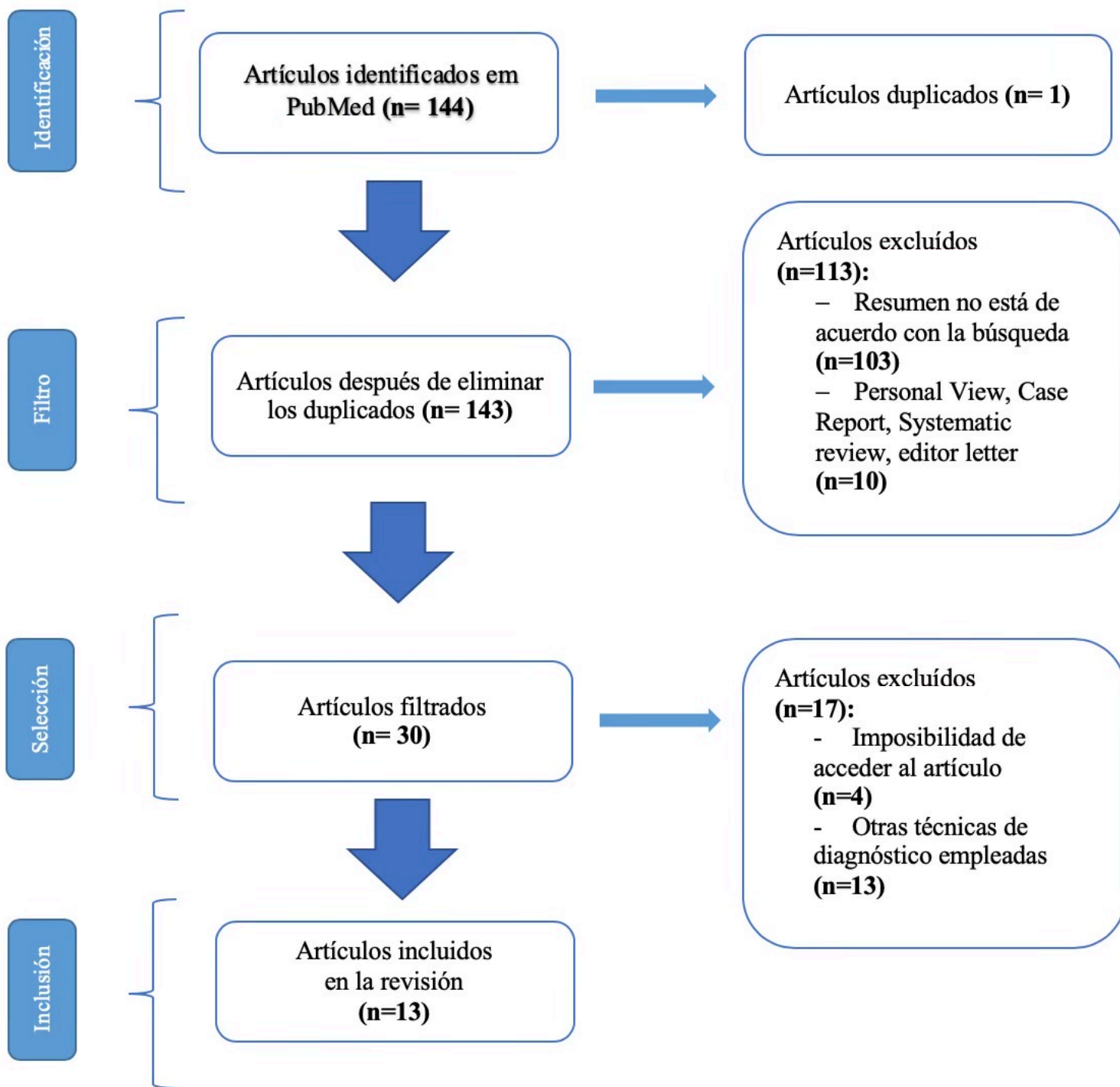


Figura 1: Resultados al aplicar las recomendaciones y criterios de la declaración PRISMA

Los artículos seleccionados para esta revisión cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de participantes, que consistieron en la ausencia de trauma craneal, la ausencia de abuso de sustancias o dependencia en los últimos 6 meses previos al estudio, la ausencia de historia reciente de infecciones del tracto respiratorio superior, y la ausencia de patologías que pudieran afectar la función olfativa, como cirugías maxilofaciales, nasales, rinitis, alergias u otras condiciones relacionadas.

En cada uno de los artículos examinados, los participantes fueron sometidos a evaluaciones realizadas por expertos utilizando criterios de diagnóstico basados en consensos establecidos. Todos los pacientes cumplieron de manera satisfactoria con los requisitos de inclusión, y cada estudio recibió la aprobación del comité de ética pertinente.

Es importante evaluar los trastornos olfativos con pruebas específicas, ya que los pacientes rara vez informan de los síntomas².

Las pruebas olfativas convencionales evalúan la capacidad de identificar y discriminar olores³. En este sentido, es de suma importancia contar con técnicas de identificación de olores que sean simples y económicas, ya que esto permite su utilización frecuente en estudios clínicos y epidemiológicos, garantizando al mismo tiempo su validez.

La mayoría de las pruebas de olfato utilizan estímulos odorantes familiares, como alimentos y fragancias comunes para facilitar la descripción de los olores. La cultura influye en la percepción olfativa, y los olores familiares y desconocidos pueden variar según el contexto cultural². Los científicos adaptan pruebas existentes o desarrollan nuevas pruebas específicas para abordar esta variabilidad cultural².

Aunque tienen nombres y métodos operativos diferentes, los resultados de la mayoría de estas pruebas están muy relacionados y probablemente evalúan los mismos procesos fisiológicos subyacentes³.

Estas pruebas no son suficientes para diagnosticar por sí solas, pero pueden ayudar a identificar trastornos olfativos y servir como marcadores tempranos de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas².

Se han empleado diversos ensayos para evaluar la función olfativa, entre los que se incluyen el UPSIT, el B-SIT, el T&T y el SS12:

- El UPSIT es una prueba de identificación de olores estandarizada, consta de 40 ítems que se distribuyen en cuatro folletos. Cada paquete contiene tiras de microcápsulas odorantes "raspa y huele" que tienen un olor por página. Cada tira de olor tiene una pregunta de opción múltiple que tiene cuatro posibilidades de respuesta⁹.
El entrevistador libera el olor designado, raspando la zona impregnada de olor en el folleto durante el ensayo de tiras⁹. Para determinar el tipo de olor, los participantes deben inhalar la tira y completar la pregunta. Esta técnica permite una evaluación precisa de la capacidad de reconocimiento olfativo¹⁰. El puntaje se basa en la cantidad de respuestas correctas de las 40 opciones disponibles⁷, con una puntuación más alta indicando una mejor habilidad de reconocimiento olfativo¹⁰.
- El B-SIT es una variante estandarizada y más corta que el UPSIT⁶. A los participantes se les pide que huelan 12 odorantes comunes uno por uno y luego identifiquen el olor entre 4 respuestas alternativas. Cada respuesta correcta vale un punto, por lo que la puntuación total se encuentra entre 0 y 12¹¹: anosmia (≤ 6), la hiposmia (6-10 en hombres, 6-10.25 en mujeres) y normosmia (puntuación 10.25-12 en hombres, 10.5-12 en mujeres)¹².

- El SS12 es un examen de identificación de olores que tiene una duración de cuatro minutos y emplea doce plumas de fieltro para presentar los distintos olores⁸. El investigador retira la tapa durante aproximadamente 3 segundos y coloca la punta del bolígrafo aproximadamente a 2 cm frente a ambas fosas nasales para mostrar el olor¹³.
Para cada olorante, el usuario elige una de las cuatro posibilidades de una lista⁸. Las respuestas correctas se suman para obtener un total de 0–12. De acuerdo con esta puntuación, las personas se dividen en tres grupos: normosmia (11 o 12), hiposmia (7 a 10) o anosmia (≤ 6).⁸
- Las funciones cognitivas, como la memoria y el uso del vocabulario, tienen un mayor impacto en los umbrales de reconocimiento en el test T&T que, en las otras pruebas olfativas, que utilizan la selección múltiple. En este test los pacientes deben responder verbalmente, lo que puede ayudar a diferenciar las características de disfunción olfativa relacionadas con la edad de las que involucran la función cognitiva. El umbral de reconocimiento se estableció como la concentración más baja en la que el participante pudo identificar verbalmente los odorantes. Los umbrales de detección y reconocimiento de T&T más altos indicaron un mayor déficit olfativo, siendo el valor ≥ 1.2 considerado hiposmia leve, ≥ 2.6 considerado hiposmia moderada, ≥ 4.2 indicativo de hiposmia grave y, finalmente, ≥ 5.6 indicativo de anosmia¹⁴.

RESULTADOS

Autores (año de publicación)	Título del estudio	Tipo de estudio	Muestra	Test de Olfato	Resultados del estudio
<p>S.-M. Fereshtehnejad et al. (2022)</p>	<p>Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study</p>	<p>Casos y Controles</p>	<p>N =154 pacientes con TCSR N = 102 controles</p>	<p>UPSIT</p>	<p>Del total de la muestra con TCSR, 55 sufrieron fenoc conversión hacia EP o demencia</p> <p>Durante el intervalo prodromal, se observó un desarrollo gradual de la hiposmia, sin diferencias significativas en comparación con los efectos normales del envejecimiento ($p=0.139$).</p> <p>la hiposmia se presentó más temprano, con 22 años de antelación a la fenoc conversión.</p>
<p>I Pachi et al. (2021)</p>	<p>Odor Identification Testing Can Assist in the Clinical Distinction Between Psychiatric Disorders and Neurological/Neurodegenerative Disorders</p>	<p>Transversal Retrospectivo</p>	<p>N = 121</p>	<p>SS12</p>	<p>n=88 tenían alguna enfermedad ND (27 con EA, 23 con DFT, 19 DCL) n=33 tenían alguna enfermedad NP (6 con DM, 6 con EBP, 7 con esquizofrenia, 3 con TD, 2 con trastorno esquizoafectivo).</p> <p>Se identificó un valor de corte en el puntaje de 8, que indicaba una alta probabilidad de tener una enfermedad ND ($p=0.004$). Arriba de este valor es más probable tener una enfermedad NP.</p>
<p>H. Suzuki et al. (2020)</p>	<p>Relationship between cognitive impairment and olfactory function among older adults with olfactory impairment</p>	<p>Transversal</p>	<p>N = 141 pacientes con deterioro olfativo</p>	<p>T&T</p>	<p>El valor umbral de reconocimiento del olor en el test T&T disminuye con la edad ($p<0.01$) y con deterioro cognitivo ($p<0.08$).</p> <p>Fueron sugeridos valores umbral para detección de enfermedad: 5.1 para demencia (n= 21), 4.6 para deterioro cognitivo (n=27), 4.2 para hiposmia relacionada con la edad (n=47), 3.7 para hiposmia post viral (n=46); ($p<0.05$).</p>

B. Liu et al. (2019)	Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults	Cohortes Retrospectivo	N = 2289	BSIT	De los individuos que presentaron hiposmia: 727 tenían demencia ($p < 0.0001$) 13 tenían EP ($p < 0.0001$) 184 tenían depresión ($p = 0.005$) No se observó asociación con otras enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el cáncer o la diabetes)
C. S. Dintica et al. (2019)	Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain	longitudinal	N = 380 pacientes sin demencia	B-SIT	n = 138 con normosmia n = 213 hiposmia n = 29 anosmia. Se propuso una asociación entre la presencia de hiposmia y anosmia y dos variables: la edad de los participantes ($p = 0.001$) y un leve deterioro en la función cognitiva ($p < 0.000$).
F. E. Leon-Sarmiento et al. (2019)	Smell status in functional movement disorders: New clues for diagnosis and underlying mechanisms	Casos y Controles	N = 35 pacientes con TMF N = 17 pacientes con EP N = 35 controles sanos	BSIT	Los resultados del BSIT fueron superiores en el grupo de pacientes con TMF en comparación con el grupo de pacientes con EP, con un promedio de clasificaciones de 9.97 ($p < 0.01$) y 4.64 ($p < 0.01$), respectivamente.
T. H. Lian et al. (2019)	Clinical, Structural and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease	Transversal	N = 60 pacientes con EA	SS12	El 50% de la muestra exhibió disfunción olfatoria en los tres niveles evaluados: umbral de detección ($p = 0.001$), discriminación ($p < 0.001$) e identificación ($p < 0.001$). Los individuos con deterioro olfativo exhibieron puntuaciones más bajas en las pruebas de rendimiento cognitivo ($p < 0.001$), específicamente en la identificación y en la discriminación ($p < 0.001$). Por otro lado, el umbral de detección de olores mostró una asociación con el deterioro cognitivo, aunque esta relación no alcanzó significación estadística ($p = 0.061$)

S. S. Y. Lui et al. (2019)	Impaired olfactory identification and hedonic judgement in schizophrenia patients with prominent negative symptoms	Casos y Controles	N =60 pacientes con esquizofrenia (DSM-IV) N = 30 controles	UPSIT	Los pacientes con esquizofrenia tenían déficits en la identificación de olores ($p < 0.001$); si presentan PSN, el déficit olfativo era más pronunciado ($p = 0.007$), y los pacientes sin síntomas negativos tenían un déficit olfativo más pronunciado ($p = 0.008$). Los estímulos olfativos agradables se consideraron menos satisfactorios para los pacientes con síntomas negativos ($p = 0.005$), mientras que los estímulos olfativos desagradables se consideraron menos desagradables ($p = 0.010$).
K. C. Hughes (2018)	Non-motor features of Parkinson's disease in a nested case-control study of US men	Casos y Controles	N =120 pacientes con EP N = 6479 controles	BSIT	72% de los pacientes con EP presentaban hiposmia, ($p < 0.0001$), pero solamente el 61% lo reportaba ($p < 0.0001$). Solo el 13.5% de los controles presentaba hiposmia ($p < 0.0001$). La hiposmia se relacionó positivamente con la EP ($p = 0.0002$) y una tríada de síntomas no motores se correlaciona con la EP con un $p < 0.0001$.
J. E. Knight et al. (2018)	Variability and Coupling of Olfactory Identification and Episodic Memory in Older Adults	longitudinal	N =565	B-SIT	Valores más altos en el BSIT mostraron una disminución más lenta en la memoria episódica ($p = 0.009$). La relación entre las puntuaciones en el BSIT y el deterioro de la memoria episódica se relaciona con la gravedad de la EA, siendo más pronunciada la en niveles más elevados de patología ($p = 0.028$).
S. Tebrügge et al. (2018)	Olfactory Function is Associated with Cognitive Performance: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study	Cohortes Longitudinal	N =3087	SS12	Se observó que las mujeres tienen mejor rendimiento olfatorio que los hombres ($p < 0.001$). En mujeres: 106 anosmicas, 841 hiposmicas, 417 normosmicas; En Varones: 134 anosmicos, 890 hiposmicos, 252 normosmicos. Además, se encontró que los déficits olfatorios aumentan con la edad en ambos grupos, con un valor de $p < 0.001$. Los casos de normosmia mostraron un mejor desempeño en las pruebas cognitivas utilizadas, con un $p < 0.001$.

Kamath et al. (2017)	Olfactory processing in bipolar disorder, major depression and anxiety	Casos y Controles	<p>N = 273 pacientes psiquiátricos (43 TBPI, de los cuales 13 con síntomas psicóticos; 48 EBP II; 134 TDM; 48 ansiedad)</p> <p>N = 72 controles</p>	UPSIT	<p>Se verificó deterioro en la identificación olfativa en TDM (p=0.017), TBPI (p=0.016)</p> <p>La puntuación en el UPSIT mostró una disminución en la cantidad de puntos siguientes en función de las patologías evaluadas. Se observó una asociación entre la gravedad de la enfermedad y las puntuaciones en el UPSIT.</p>
T. Takahashi et al. (2017)	Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: relationship with socio-cognitive functions and symptom severity	Casos y Controles	<p>N = 32 con EMR</p> <p>N = 59 pacientes con esquizofrenia</p> <p>N = 169 controles</p>	T&T	<p>Umbrales de identificación olfativa más altos en ERP y esquizofrenia (p < 0.001).</p> <p>Hubo déficits en olores específicos: Olor A (rosa; p < 0.001), olor D (fruta dulce; p=0.039 para ERM y p=0.004 para esquizofrenia), olor E (material fecal; p < 0.001)</p>

Tabla I. Estudios que emplean Testes Olfativos como método de diagnóstico o de distinción de enfermedad. Elaboración propia

S.-M. Fereshtehnejad et al. (2022)¹⁵ llevaron a cabo un análisis de personas con Trastorno del Sueño de Comportamiento de la Fase del Sueño REM (TCSR) durante 7 años con el objetivo de identificar y definir los síntomas prodrómicos que podrían estar presentes en la Enfermedad de Parkinson o la demencia.

De los 154 pacientes con síndrome de piernas inquietas (TCSR), 55 desarrollaron enfermedad de Parkinson o demencia. Se descubrió que la hiposmia fue el síntoma no motor que se presentó con mayor frecuencia, aproximadamente 22 años antes del diagnóstico de la enfermedad. Se observó un desarrollo gradual de la hiposmia durante el periodo prodrómicos, pero no hubo diferencias significativas en comparación con los efectos propios del envejecimiento normal. Además, se demostró que el síntoma no motor con mayor precisión fue la hiposmia, seguida por el estreñimiento, la disfunción eréctil y el deterioro cognitivo leve (todos con un intervalo de confianza del 95%).

El estudio de I. Pachi (2021)⁸ tuvo como objetivo determinar si el rendimiento en la identificación olfativa podría distinguir enfermedades neurológicas/neurodegenerativas de trastornos psiquiátricos primarios.

Al analizar la muestra, se observó que 88 de ellos tenían alguna enfermedad ND (27 con EA, 23 con DFT, 19 DCL) mientras que 33 tenían alguna enfermedad NP (6 con DM, 6 con EBP, 7 con esquizofrenia, 3 con TD, 2 con trastorno esquizoafectivo). Mediante el uso del SS12, se identificó un valor de corte en el puntaje de 8, que indicaba una alta probabilidad de tener una enfermedad ND en lugar de una NP (4 veces más probable, $p = 0.004$). Los resultados del SS12 demostraron que los individuos con enfermedades ND obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que aquellos con enfermedades NP ($p = 0.015$). En promedio, los individuos con enfermedades neurodegenerativas obtuvieron una puntuación de SS12 = 8, mientras que aquellos con enfermedades neuropsiquiátricas obtuvieron SS12 = 9. La diferencia promedio entre ambos grupos fue de 1.0, con un valor de $p = 0.045$.

H. Suzuki et al. (2020)¹⁴ buscan la comprensión de las relaciones entre el envejecimiento, la función cognitiva y la percepción olfativa puede ser fundamental para el diagnóstico del deterioro olfativo en la población de edad avanzada.

El valor umbral de reconocimiento del olor en el test T&T disminuye con la edad ($p \leq 0.01$) y con deterioro cognitivo ($p \leq 0.08$).

Los valores umbral de reconocimiento olfativo en el test T&T fueron los siguientes: 5.1 para demencia ($n = 21$), 4.6 para deterioro cognitivo ($n = 27$), 4.2 para hiposmia relacionada con la edad ($n = 47$), 3.7 para hiposmia post viral ($n = 46$).

La hiposmia relacionada con demencia mostró los valores umbral de reconocimiento olfativo más altos, con una diferencia significativa en comparación con la hiposmia por la edad y la hiposmia postviral ($p < 0.05$). Las diferencias promedio entre los umbrales de detección y reconocimiento de olores fueron significativamente distintas entre los grupos estudiados: 3.7 para demencia, 2.8 para deterioro cognitivo, 2.3 para hiposmia relacionada con la edad y 2.0 para hiposmia postviral ($p < 0.05$).

S.S. y Lui et al. (2019)¹⁰ examinaron las experiencias emocionales positivas y negativas en pacientes con esquizofrenia y su relación con el olfato.

En comparación con el grupo de control, los pacientes con esquizofrenia tuvieron déficits en la identificación de olores ($p < 0.001$). Los pacientes con esquizofrenia y síntomas negativos (PSN) también mostraron un déficit olfativo más marcado que los pacientes sin síntomas negativos ($p = 0.007$), y los pacientes sin síntomas negativos mostraron un déficit olfativo más marcado que el grupo de control ($p = 0.008$). Por último, los pacientes con síntomas negativos consideraron los estímulos olfativos positivos como menos agradables ($p = 0.005$) y los estímulos olfativos negativos como menos desagradables ($p = 0.010$) en comparación con el grupo de control.

C. S. Dintica et al. (enero 2019)¹² investigaron cómo el desempeño en el BSIT se puede traducir en demencia a largo plazo, en individuos aparentemente sanos.

En la muestra de 380 personas, se observó que 138 de ellas tenían normosmia, mientras que 213 presentaban hiposmia y 29 anosmia. Se encontró una asociación significativa entre la presencia de hiposmia y anosmia y dos variables: la edad de los participantes ($p = 0.001$) y un leve deterioro en la función cognitiva ($p < 0.000$) en comparación con aquellos con normosmia.

F. E. Leon-Sarmiento et al. (2019)⁶ utilizaron una prueba olfativa no invasiva y confiable con el objetivo de identificar el estado del olfato en pacientes con trastornos de movimiento funcionales (TMF).

Los resultados del BSIT fueron superiores en el grupo de pacientes con TMF en comparación con el grupo de pacientes con EP, con un promedio de clasificaciones de 9.97 ($p < 0.01$) y 4.64 ($p < 0.01$), respectivamente. Sin embargo, los resultados del grupo con TMF fueron semejantes a los resultados del grupo de control sano ($p = 0.035$).

En el estudio de T. H. Lian et al. (2019)¹³ investigaron las asociaciones entre los resultados de la función olfativa y los cambios clínicos y neuropatológicos en individuos con enfermedad de Alzheimer (EA).

De los 60 pacientes con EA, el 50% de exhibió disfunción olfatoria en los tres niveles evaluados: umbral ($p = 0.001$) discriminación ($p < 0.001$) e identificación ($p < 0.001$). Los restantes 50% no presentaron disfunción olfatoria. Los individuos con deterioro olfativo exhibieron puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas de rendimiento cognitivo ($p < 0.001$). Específicamente, se observó una disminución en el rendimiento en la identificación de olores y en la discriminación, lo cual se asoció con un deterioro cognitivo ($p < 0.001$). Por otro lado, el umbral de detección de olores mostró una asociación con el deterioro cognitivo, aunque esta relación no alcanzó significación estadística ($p = 0.061$).

B. Liu et al. (2019)¹ realizaron una evaluación para conocer la existencia de una relación entre los déficits olfativos y la mortalidad en adultos mayores.

Los déficits olfativos (0-8) muestran una fuerte asociación con la demencia ($n = 727$; $p < 0.0001$) y con la Enfermedad de Parkinson ($n = 13$; $p < 0.0001$); una asociación moderada con la depresión ($n = 184$; $p = 0.005$); y no se observa asociación con otras enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el cáncer o la diabetes.

K. C. Hughes et al. (2018)¹⁶ observan de que forma los rasgos no motores pueden ayudar a identificar la enfermedad de Parkinson en sus etapas prodrómicas. En pacientes con Parkinson, se verificó que el 72% presentaba hiposmia, ($p < 0.0001$). mientras que solo el 61% lo reportaba ($p < 0.0001$). En comparación, solo el 13.5% de los controles presentaba hiposmia ($p < 0.0001$). La hiposmia se relacionó positivamente con la Enfermedad de Parkinson ($p = 0.0002$) y se encontró una correlación significativa entre el parkinsonismo y la tríada de síntomas no motores: el estreñimiento, el TCSR y hiposmia ($p < 0.0001$).

J. E. Knight et al. (2018)¹⁷ tenían como objetivo determinar si los cambios en la memoria episódica que ocurren entre evaluaciones reflejan cambios en la percepción olfativa a lo largo del tiempo.

Las personas con valores más altos en el BSIT mostraron una disminución más lenta en la memoria episódica ($p = 0.009$). Se observaron disminuciones más rápidas en la memoria episódica en aquellos con altos niveles de patología de la enfermedad de Alzheimer ($p = 0.001$). La relación entre las variaciones específicas en el tiempo de la memoria episódica y el BSIT varió según la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, siendo más pronunciada la relación EM-BSIT en niveles más elevados de patología ($p = 0.028$).

El estudio de S. Tebrügge et al. (2018)¹⁸ examinaron la relación entre la disfunción olfatoria y las enfermedades neurodegenerativas. Tras realizar el SST, se obtuvo los siguientes resultados: En mujeres: 106 anosmicas, 841 hiposmicas, 417 normosmicas; En Varones: 134 anosmicos, 890 hiposmicos, 252 normosmicos. Se observó que las mujeres tienen mejor rendimiento olfatorio que los hombres ($p < 0.001$). Además, se encontró que los déficits olfatorios aumentan con la edad en ambos grupos, con un valor de $p < 0.001$. Por otro lado, los individuos con una función olfatoria normal mostraron un mejor desempeño en las pruebas cognitivas utilizadas, con un valor de $p < 0.001$.

Kamath et al. (2018)⁷ estudiaron la capacidad olfativa de pacientes con enfermedades psiquiátricas en comparación con personas sanas. En comparación con el grupo de control, se observó que los pacientes con TDM ($p = 0.017$) y TBPI ($p = 0.016$), especialmente aquellos con síntomas psicóticos, presentaron una menor capacidad de

identificación de olores. Los pacientes con TBPI obtuvieron un promedio de 1.79 puntos menos en la prueba UPSIT, mientras que los pacientes con síntomas psicóticos puntuaron 3.49 puntos menos en comparación con los controles (IC: 95%, $p=0.016$). Los pacientes con TBP II, TDM y trastorno de ansiedad también mostraron puntuaciones más bajas en el UPSIT, de 1.24 puntos, 1.37 puntos ($p=0.017$) y 1.5 puntos menos ($p=0.059$), respectivamente. Además, se observó que los pacientes con TBPI y TDM tuvieron puntuaciones más bajas en medidas hedónicas de olores y en la identificación de olores neutros ($p=0.075$ y $p=0.076$ respectivamente). En general, se encontró una asociación entre la gravedad de la enfermedad y las puntuaciones en el UPSIT en los grupos de TBPI ($p=0.031$), TBPII ($p=0.029$) y TDM ($p=0.008$) así como una asociación positiva entre la duración de la enfermedad y las puntuaciones en el UPSIT en el grupo de trastornos de ansiedad ($p=0.003$).

T. Takahashi et al. (2017)¹⁹ evaluaron la sensibilidad de detección de olores y la capacidad de reconocimiento en las personas con alto riesgo de psicosis. En comparación con los controles, se observó que los pacientes con EMR y esquizofrenia presentaban umbrales de identificación olfativa significativamente más altos (es decir, mayores déficits olfativos) ($p < 0.001$). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) y variaron según el tipo de olor evaluado: Olor A (rosa; $p < 0.001$), olor D (fruta dulce; $p=0.039$ para pacientes con ERM y $p=0.004$ para pacientes con esquizofrenia) y olor E (material fecal; $p < 0.001$) en comparación con el grupo de control. Estas diferencias fueron significativas, lo que indica una dificultad para identificar correctamente estos olores en los pacientes con ERP y esquizofrenia. En cuanto al olor C (comida pútrida), se observó que el umbral de identificación fue más alto solamente en el grupo de ERP en comparación con el grupo de control, lo que indica una mayor dificultad para identificar correctamente este olor desagradable en dichos pacientes ($p < 0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el umbral de detección de olores entre los grupos. Estos hallazgos sugieren que los déficits olfativos en los pacientes con ERP y esquizofrenia se manifiestan principalmente en la capacidad de identificar correctamente ciertos olores, mientras que la capacidad para detectar la presencia de un olor no se ve afectada. Estos resultados proporcionan información importante sobre las alteraciones específicas de la función olfativa en estos trastornos y pueden tener implicaciones clínicas en el diagnóstico y manejo de los pacientes.

En general, los estudios analizados corroboran el objetivo a estudio en este trabajo de revisión donde se quiere evaluar las alteraciones en el sentido de olfato como síntoma en las enfermedades neuropsiquiátricas.

De esta revisión sistemática, se encontró una marcada predominancia en el enfoque de los estudios hacia las enfermedades neurodegenerativas en comparación con las enfermedades neuropsiquiátricas

En los estudios de I Pachi et al. (2021)⁸ y de H. Suzuki et al. (2020)¹⁴, se logró establecer un punto de corte que permitió identificar la presencia de enfermedad neurológica/neurodegenerativa en lugar de una disfunción olfativa primaria. En estos tests de reconocimiento de olores, se expone la persona a diferentes olores reconocibles de manera individual. La tarea de la persona es elegir la respuesta correcta de una lista de opciones de respuesta múltiple por escrito para cada olor³.

Para la Enfermedad de Parkinson, tres estudios hablan de la importancia y relevancia de la hiposmia como detector de la enfermedad. Se identifica la hiposmia como uno de los síntomas más tempranos y precisos en la muestra de pacientes con Trastorno Conducta del Sueño REM (TCSR), apareciendo en algunos casos aproximadamente 22 años antes del diagnóstico de EP o demencia. Se puede, además, emplear la hiposmia como elemento diferenciador entre el diagnóstico del Trastorno del Movimiento Funcional (TMF) con la Enfermedad de Parkinson⁶. Al realizar el test olfativo para realizar diagnóstico diferencial entre TMF y EP, encontraríamos un promedio de clasificaciones de 9.97 para los pacientes con TMF y de 4.64 en los pacientes con EP. Esto viene ser corroborado por K. C. Hughes et al. (2018)¹⁶, donde su estudio sugiere que la hiposmia evaluada por el BSIT está estrechamente asociada con la Enfermedad de Parkinson, principalmente cuando presente la tríada de síntomas: estreñimiento, TCSR y hiposmia.

El estudio de B. Liu et al. (2019)¹¹ comparó la capacidad olfativa de diversas enfermedades, con especial énfasis para esta revisión la demencia, la EP y la depresión, sugiriendo que la hiposmia está estrechamente relacionada con la demencia y la EP, por lo que se plantea que la pérdida del sentido del olfato puede ser un marcador temprano de estas enfermedades ND. En relación a la depresión, la asociación con la hiposmia es más moderada, pero, aún así, la pérdida del sentido del olfato puede estar relacionada con la aparición o el empeoramiento de los síntomas depresivos. Así, los déficits olfativos pueden tener un valor diagnóstico en la detección temprana de la demencia y la enfermedad de Parkinson, y podrían ser un factor a considerar en la evaluación de la depresión.

Sería interesante implementar estrategias de detección y seguimiento más específicas al identificar la hiposmia como uno de los síntomas más tempranos y precisos en esta

población. Los médicos pueden recibir una alerta temprana de estos síntomas para que realicen evaluaciones más exhaustivas y consideren intervenciones preventivas o terapéuticas antes de que la enfermedad progrese, lo que puede resultar en un tratamiento más individualizado y una mejor calidad de vida para las personas afectadas.

Para la Enfermedad de Alzheimer, los resultados de la función olfativa y los cambios clínicos y neuropatológicos sugieren que la evaluación de la función olfativa podría ser útil para detectar y monitorizar la evolución de esta enfermedad. T. H. Lian et al. (2019)¹³ expone una estrecha relación entre la disfunción olfatoria y el diagnóstico de la EA, ya que aproximadamente el 50% de la muestra de pacientes con EA presentaban disfunción olfatoria.

De los estudios examinados en su totalidad, cuatro de ellos se centraron en muestras de individuos aparentemente sanos y llevaron a cabo investigaciones a largo plazo sobre su capacidad olfativa. En todos se observó que el deterioro olfativo está relacionado con el deterioro cognitivo y la edad. C. S. Dintica et al. (2019)¹² muestran que la pérdida del sentido del olfato, ya sea hiposmia o anosmia, está relacionada con un mayor riesgo de envejecimiento y un deterioro leve en la función cognitiva en personas aparentemente sanas, resultados similares en el estudio de H. Suzuki et al. (2020)¹⁴. En este último, fueron detectados, incluso, valores umbral de reconocimiento olfativo que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de demencia, deterioro cognitivo, hiposmia relacionada con la edad e hiposmia post viral. De hecho, la hiposmia relacionada con demencia mostró los valores umbral de reconocimiento olfativo más altos, con una diferencia significativa en comparación con la hiposmia por la edad y la hiposmia postviral. Según J.E. Knight et al. (2019)¹⁷, aquellos con un mejor rendimiento en la prueba olfativa mostraron una progresión más lenta en fallos de la memoria episódica a lo largo del tiempo. Además, se encontró que la relación entre el rendimiento olfativo y la memoria episódica varía según la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, siendo más pronunciada en niveles más altos de patología. S. Tebrügge et al. (2019)¹⁸ muestran que las mujeres tienen un mejor rendimiento olfatorio que los hombres y que los déficits olfatorios aumentan con la edad en ambos sexos. Además, se encontró una asociación entre la función olfatoria y el rendimiento cognitivo, donde los individuos con una función olfatoria normal presentaron un mejor desempeño en las pruebas cognitivas. Estos hallazgos resaltan la importancia de la evaluación de la función olfatoria en la detección y seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas y su posible relación con el deterioro cognitivo

En relación a las enfermedades psiquiátricas, S.S. y Lui et al. (2019)¹⁰ evidencian que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades en la identificación olfativa, especialmente en la forma como perciben los estímulos positivos y negativos, los cuales son menos enfatizados. Esta información es similar a los resultados del estudio de T. Takahashi et al. (2017)¹⁹, que nos dice que los pacientes con esquizofrenia presentaron umbrales de identificación olfativa significativamente más altos en comparación con el grupo de control. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y variaron según el tipo de olor evaluado. En general, los pacientes con esquizofrenia tuvieron

dificultades para identificar correctamente los olores, especialmente aquellos considerados desagradables.

El estudio de Kamath et al. (2017)⁷ aborda diversas patologías psiquiátricas y señala que los pacientes con trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno bipolar tipo I (TBPI) y los trastornos de ansiedad, experimentan dificultades en la identificación y percepción de olores en comparación con individuos sin trastornos psiquiátricos. Estas dificultades están relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la duración de los trastornos. Específicamente, se observa que los pacientes con TDM y TBPI, especialmente aquellos con síntomas psicóticos, muestran una capacidad reducida para identificar olores, obteniendo puntuaciones más bajas en la prueba de identificación olfativa. Además, se encuentra una asociación entre la gravedad de la enfermedad y la disminución en la capacidad de identificación de olores en los grupos de TBPI, TBPII y TDM, lo que sugiere que a medida que la enfermedad psiquiátrica se vuelve más grave, los déficits olfativos se intensifican. También se observa una asociación positiva entre la duración de la enfermedad y los déficits olfativos en el grupo de trastornos de ansiedad, indicando que a medida que la enfermedad persiste a lo largo del tiempo, los problemas en la identificación y percepción de olores pueden aumentar.

Por último, el estudio realizado por Ioanna Pachi et al. (2021)⁸ llevó a cabo una comparación entre las enfermedades ND y NP, siendo el primer estudio que examina el uso de pruebas olfativas sencillas y rápidas para ayudar en la diferenciación de enfermedades neurodegenerativas y neurológicas en una variedad de problemas psiquiátricos. Los hallazgos sugieren que el rendimiento en la identificación olfativa, puede ser una herramienta útil para diferenciar entre enfermedades neurológicas/neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos primarios. La capacidad de identificar patrones específicos en el rendimiento olfativo podría tener implicaciones importantes en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, proporcionando una forma adicional de discriminación entre enfermedades con presentaciones clínicas superpuestas.

S.-M. Fereshtehnejad et al (2022),¹⁵ al tratarse de un estudio prospectivo, el tamaño de la muestra fue disminuyendo hasta la finalización del proyecto. Además, aunque se utilizaron criterios convencionales para diagnosticar la Enfermedad de Parkinson y la demencia, algunos aspectos del diagnóstico siguen siendo subjetivos. Por otro lado, tuvo ventajas significativas. El largo período de seguimiento con mediciones repetidas permitió comparar directamente las manifestaciones entre sí y todas las medidas se aplicaron en los mismos pacientes en los mismos puntos temporales.

I. Pachi et al. (2021)⁸: La prueba olfativa es realizada durante la admisión clínica en Neuropsiquiatría y la puntuación se tiene en cuenta al formular el diagnóstico en conjunto con la evaluación neuropsiquiátrica, neuroimagen y neuropsicológica. Además, la falta de datos longitudinales sobre el diagnóstico es una limitación, ya que los diagnósticos de los pacientes pueden haber cambiado en base a evaluaciones seriadas.

B. Liu et al. (2019)¹¹: los participantes tenían entre 71 y 82 años al inicio del estudio lo que puede limitar la generalización de los resultados a personas más jóvenes o de mayor edad con menor funcionalidad. En segundo lugar, solo midieron la función olfativa una vez al inicio del estudio, por lo que no se analizaron los cambios en la función olfativa ni su impacto en la mortalidad.

C. S. Dintica et al. (2019)¹²: tiene como principal limitación el hecho de que los voluntarios no fueron elegidos al azar de la comunidad y, en general, se desempeñaron bien en las pruebas cognitivas. Esto podría haber contribuido a la sobreestimación de la relevancia de los hallazgos.

F.E. Leon-Sarmiento et al. (2019)⁶ revelan que, en términos de capacidad olfativa, los pacientes con TMF se asemejan más a individuos sanos que a aquellos con EP, teniendo una capacidad olfativa normal. Los testes olfativos pueden ayudar a diferenciar pacientes con TMF de EP, una vez que la diferencia de puntuaciones en el BSIT fue estadísticamente significativa entre ellos.

S. S. Lui et al. (2019)¹⁰: se destaca como una limitación el hecho de no haber analizado los efectos de los diferentes tipos de antipsicóticos en las disfunciones olfativas, debido a que la mayoría de los sujetos con esquizofrenia estaban utilizando antipsicóticos de segunda generación.

T. H. Lian et al. (2019)¹³: tamaño muestral pequeño, por lo que la cantidad de datos se vio limitada. En segundo lugar, no se utilizó un grupo de control.

S. Tebrügge et al. (2019)¹⁸: cabe destacar que es probable que los participantes con deterioro cognitivo tuvieran una menor probabilidad de participar en el estudio, lo que podría haber generado un sesgo de selección de voluntarios.

CONCLUSIONES

A pesar de que la evaluación del primer nervio craneal a menudo se omite en la evaluación clínica de rutina, su inclusión sigue siendo de vital importancia como componente fundamental del examen neurológico. Raramente se informa de forma espontánea en consulta médica la disfunción olfativa, posiblemente debido a su falta de conciencia acerca del problema o a la subestimación de su relevancia en la práctica clínica.

Esta revisión destaca la relevancia de incorporar pruebas de identificación del olfato como una herramienta esencial en el conjunto de recursos clínicos, no solo para neurólogos y psiquiatras, sino también para diversas especialidades en general. Su evaluación tiene el potencial de mejorar tanto el diagnóstico temprano como el diagnóstico diferencial de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.

Dado que se ha demostrado que la alteración del sentido del olfato está relacionada con ciertas anomalías cognitivas, su evaluación en consulta tiene un significado clínico significativo.

La evaluación de la función olfativa puede representar un método sencillo, económico y no invasivo para identificar a los adultos mayores en riesgo de desarrollar déficits cognitivos. Según esta revisión, las dificultades en el reconocimiento de olores pueden predecir la transición desde un estado de cognición normal hacia el deterioro cognitivo leve, o hacia enfermedades como la EA o la EP. Además, se ha constatado que los pacientes que sufren trastornos psiquiátricos experimentan un deterioro en la función y la percepción del sentido del olfato. La esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno de ansiedad muestran una estrecha asociación con la hiposmia. Se ha comprobado de manera empírica que los pacientes con esquizofrenia enfrentan dificultades significativas en la identificación olfativa, así como anomalías en el procesamiento hedónico de los olores, lo que indica una tendencia a subestimar el nivel de placer que obtienen de los aromas agradables. Adicionalmente, se ha evidenciado que el empleo de puntos de corte en las pruebas olfativas permite discernir entre enfermedades de origen neurológico y psiquiátrico.

Dicho esto, las pruebas olfativas se posicionan como una herramienta valiosa que ayuda a los profesionales clínicos a diagnosticar y diferenciar enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. Esto se debe principalmente a la alta precisión que ofrecen esas pruebas, a su naturaleza no invasiva y a su bajo costo.

1. Parthimos, T. P., Karavasilis, E., Rankin, K. P., Seimenis, I., Leftherioti, K., Papanicolaou, A. C., Miller, B., Papageorgiou, S. G., & Papatriantafyllou, J. D. (2019). The neural correlates of impaired self-monitoring among individuals with neurodegenerative dementias. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *31*(3), 201–209. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17120349>
2. Gros, A., Manera, V., De March, C. A., Guevara, N., König, A., Friedman, L., Robert, P., Golebiowski, J., & David, R. (2017). Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. *The Journal of Laryngology and Otology*, *131*(7), 572–579. <https://doi.org/10.1017/S0022215117000858>
3. Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurology*, *16*(6), 478–488. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)
4. Lachén-Montes, M., González-Morales, A., Schwartz, D., Zelaya, M. V., Ausin, K., Fernández-Irigoyen, J., Sánchez, J. C., & Santamaría, E. (2019). The olfactory bulb proteotype differs across frontotemporal dementia spectrum. *Journal of Proteomics*, *201*, 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.04.011>
5. Parvand, M., & Rankin, C. H. (2020). Is there a shared etiology of olfactory impairments in normal aging and neurodegenerative disease? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *73*(1), 1–21. <https://doi.org/10.3233/JAD-190636>

6. Leon-Sarmiento, F. E., Bayona-Prieto, J., Leon-Ariza, J. S., Leon-Ariza, D. S., Jacob, A. E., LaFaver, K., & Doty, R. L. (2019). Smell status in functional movement disorders: New clues for diagnosis and underlying mechanisms. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *177*, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.12.017>
7. Kamath, V., Paksarian, D., Cui, L., Moberg, P. J., Turetsky, B. I., & Merikangas, K. R. (2018). Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disorders*, *20*(6), 547–555. <https://doi.org/10.1111/bdi.12625>
8. Pachi, I., Evans, A. H., Loi, S. M., Eratne, D., Malpas, C. B., Walterfang, M., Farrand, S., Kelso, W., Stefanis, L., & Velakoulis, D. (2021). Odor identification testing can assist in the clinical distinction between psychiatric disorders and neurological/neurodegenerative disorders. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *35*(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000441>
9. Kamath, V., Chaney, G.-A. S., DeRight, J., & Onyike, C. U. (2019). A meta-analysis of neuropsychological, social cognitive, and olfactory functioning in the behavioral and language variants of frontotemporal dementia. *Psychological Medicine*, *49*(16), 2669–2680. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003604>
10. Lui, S. S. Y., Chiu, M. W. Y., Chui, W. W. H., Wong, J. O. Y., Man, C. M. Y., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2020). Impaired olfactory identification and hedonic judgment in schizophrenia patients with prominent negative symptoms. *Cognitive Neuropsychiatry*, *25*(2), 126–138. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1704709>
11. Liu, B., Luo, Z., Pinto, J. M., Shiroma, E. J., Tranah, G. J., Wirdefeldt, K., Fang, F., Harris, T. B., & Chen, H. (2019). Relationship between poor olfaction and mortality among community-dwelling older adults: A cohort study: A cohort

- study. *Annals of Internal Medicine*, 170(10), 673–681.
<https://doi.org/10.7326/M18-0775>
12. Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., Bennett, D. A., & Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, 92(7), e700–e709.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>
13. Lian, T.-H., Zhu, W.-L., Li, S.-W., Liu, Y.-O., Guo, P., Zuo, L.-J., Hu, Y., Yu, S.-Y., Li, L.-X., Jin, Z., Yu, Q.-J., Wang, R.-D., & Zhang, W. (2019). Clinical, structural, and neuropathological features of olfactory dysfunction in patients with Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, 70(2), 413–423.
<https://doi.org/10.3233/JAD-181217>
14. Suzuki, H., Teranishi, M., Katayama, N., Nakashima, T., Sugiura, S., & Sone, M. (2021). Relationship between cognitive impairment and olfactory function among older adults with olfactory impairment. *Auris, Nasus, Larynx*, 48(3), 420–427.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.11.020>
15. Fereshtehnejad, S.-M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J.-F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(7), 2051–2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>
16. Hughes, K. C., Gao, X., Baker, J. M., Stephen, C., Kim, I. Y., Valeri, L., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2018). Non-motor features of Parkinson’s disease in a nested case-control study of US men. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(12), 1288–1295. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318275>

17. Knight, J. E., Bennett, D. A., & Piccinin, A. M. (2020). Variability and coupling of olfactory identification and episodic memory in older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 75(3), 577–584. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby058>
18. Tebrügge, S., Winkler, A., Gerards, D., Weimar, C., Moebus, S., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Jokisch, M., & Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2018). Olfactory function is associated with cognitive performance: Results of the Heinz Nixdorf Recall study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 63(1), 319–329. <https://doi.org/10.3233/JAD-170863>
19. Takahashi, T., Nakamura, M., Sasabayashi, D., Komori, Y., Higuchi, Y., Nishikawa, Y., Nishiyama, S., Itoh, H., Masaoka, Y., & Suzuki, M. (2018). Olfactory deficits in individuals at risk for psychosis and patients with schizophrenia: relationship with socio-cognitive functions and symptom severity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(7), 689–698. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0845-3>