

ALZHEIMER Y OLFACCIÓN: BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES OLFATIVOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Glenda Rodríguez López

Tutor: Ángel José Acebes Vindel

Área: Fisiología Humana

Departamento: Ciencias Médicas Básicas

Curso: 2019/2020

Fecha: 20 de Julio de 2020

Agradecimientos

A mi tutor, Ángel José Acebes por su profesionalidad, por su pasión en lo que hace y sobre todo por haberme dedicado algo tan valioso como su tiempo en enseñarme un campo tan fascinante y demoledor al mismo tiempo, como es la Enfermedad de Alzheimer.

A mi familia por su amor incondicional y por creer en mí. A ti mamá, por acompañarme en cada decisión. A ti papá, por enseñarme a no rendirme nunca. Todo lo que soy ha sido gracias a ustedes.

A mis amigos, por su gran paciencia y sentido del humor cuando más lo necesitaba. Tenerlos a mi lado lo hace todo mejor.

Finalmente, este Trabajo de fin de grado, sin duda alguna, se lo dedico a los pacientes de Enfermedad de Alzheimer y sus familiares, por su fortaleza, su valentía y su lucha continua.

ABREVIATURAS

AMG: Amígdala

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloidea

A β : Péptido amiloide- β

BO: Bulbo olfatorio

B-SIT: Prueba breve de identificación de olores

CCD: Controles clínicamente normales

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CE: Corteza entorrinal

CM: Célula mitral

COF: Corteza orbitofrontal

CP: Corteza piriforme

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

EO: Epitelio olfatorio

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MMSE: Mini-Mental State Examination

MO: Mucosa olfatoria

NGRN: Neurogranina

NMDA: N-metil D-aspartato

NOA: Núcleo anterior olfatorio

NPI: Inventario Neuropsiquiátrico

NSO: Neuronas sensoriales olfatorias

NTP: Proteína de cadena neural

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por emisión de positrones

PIB: Compuesto B de Pittsburgh

RMN: Resonancia magnética nuclear

SDOIT: Pruebas de identificación de San Diego

UPSIT: Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pennsylvania

VILIP-1: Visinin-like protein-1

YKL-40: Chitinase-3-like protein 1

INDICE

1. ABSTRACT	5
2. RESUMEN	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3. 1. Enfermedad de Alzheimer	6
3. 1. 1. Reseña histórica	6
3. 1. 2. Características	6
3. 1. 3. Tratamiento	8
3. 1. 4. Diagnóstico	9
3. 2. Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer	10
3. 2. 1. Biomarcadores tempranos actuales	10
3. 2. 2. Búsqueda de biomarcadores tempranos no invasivos	12
3. 3. Sistema olfativo	13
3. 3. 1. Anatomía del aparato olfativo	13
3. 3. 2. Procesamiento olfativo	14
3. 3. 3. Funciones de las distintas áreas de integración olfativa	16
4. OBJETIVO	17
5. MATERIALES Y MÉTODOS	17
6. RESULTADOS	18
6. 1. Análisis de biomarcadores olfativos	18
6. 2. Disfunción olfatoria	19
6. 2. 1. El olfato en el envejecimiento	20
6. 2. 2. El olfato en la Enfermedad de Alzheimer	20
6. 3. Pruebas olfativas	21
6. 4. Correlato entre sistema olfativo y la enfermedad de Alzheimer	23
7. DISCUSIÓN	25
7. 1. ¿Qué inconvenientes presentan los biomarcadores actuales?	25
7. 2. ¿Qué evidencia científica existe entre pruebas olfativas y la EA?	26
7. 3. Ventajas de la disfunción olfatoria como biomarcador de la EA	27
7. 4. Limitaciones de la disfunción olfatoria como biomarcador de la EA	27
7. CONCLUSIÓN	29
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. ABSTRACT

Alzheimer's disease is a devastating syndrome with no cure. Despite great efforts, it's not possible to establish an early preclinical diagnosis due to the absence of an appropriate biomarker. The sense of smell has received great interest in this field, since olfactory dysfunction is an early symptom that appears years before motor symptoms, neurodegeneration and cognitive decline. For this reason, knowledge of the olfactory system's relation with Alzheimer's could be a great opportunity to find a noninvasive biomarker for the disease.

Keywords: Alzheimer's disease, olfaction, early olfactory biomarkers

2. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, devastadora y actualmente incurable. A pesar de décadas de grandes esfuerzos científicos no es posible establecer un diagnóstico preclínico temprano debido a la ausencia de un biomarcador apropiado. El sentido del olfato ha despertado gran interés en este ámbito porque la disfunción olfativa es un síntoma temprano que aparece años antes de los síntomas motores, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. Por esta razón, entender la relación del sistema olfativo con el Alzheimer podría ser una gran oportunidad para encontrar un biomarcador no invasivo para la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, olfacción, biomarcadores olfativos tempranos.

3. INTRODUCCIÓN

3. 1. Enfermedad de Alzheimer

3. 1. 1. Reseña histórica

El 4 de noviembre de 1906, el Dr. Alois Alzheimer (1864-1915), neuropatólogo y psiquiatra alemán, compartió con la comunidad científica el caso de Aguste D., una paciente que presentaba un cuadro de pérdida de memoria, desorientación, y demencia, características de la “Enfermedad de Alzheimer”, denominada así en 1910 por el prestigioso psiquiatra alemán Emile Kraepelin.

En 1911, tras el fallecimiento de la paciente, el Dr. Alzheimer logró describir la presencia de los depósitos extracelulares (placas seniles neuríticas) y agregados fibrilares (ovillos) situados en la corteza cerebral e hipocampo como “los marcadores típicos asociados a un proceso de demencia progresivo e irreversible, que cursa con pérdida de memoria, y de razonamiento, desorientación espaciotemporal, cambios de humor, alteración conductual, afasia y apraxia”. Todos ellos son signos de la demencia degenerativa más frecuente en nuestros días¹.

3. 1. 2. Características

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome neurodegenerativo severo, de progresión muy lenta y crónico, asociado a una pérdida de memoria y a un deterioro cognitivo que puede conducir finalmente a la muerte del paciente².

Antiguamente, se consideraba como una enfermedad que se iniciaba cuando aparecían los síntomas, pero se ha descubierto que existe una fase preclínica asintomática, que aparece décadas antes de la manifestación de los primeros síntomas de la patología.

Por otro lado, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se considera un estado prodrómico de la EA. Se trata de un déficit cognitivo significativo, pero sin afectación de las funciones diarias. Existen datos que demuestran que, a los 10 años de su diagnóstico, el 50% de casos desarrollan EA³.

Existen 3 fases de la enfermedad, tras la fase asintomática o DCL: 1.-Fase Leve -desapercibida- 2.-Fase moderada -perceptible por la familia- 3.-Fase Grave -todas las áreas relacionadas con la función cognitiva se encuentran afectadas-⁴.

Etiología

La causa desencadenante de la EA no se conoce por completo. Han surgido a lo largo del tiempo numerosas hipótesis que tratan de dar explicación al origen de la enfermedad. Entre ellas, las dos más validadas apuntan a mutaciones cromosómicas⁴ en dos proteínas cerebrales, Tau y Beta-amiloide, generando una serie de eventos tóxicos, formación de ovillos neurofibrilares y acumulación de placas amiloides, que provocan una pérdida de las conexiones sinápticas entre las neuronas y con el tiempo, su degeneración y muerte. Este proceso de pérdida sináptica comienza años antes de que aparezcan los primeros síntomas. Aunque ambas hipótesis han sido descritas de manera separada, es importante mencionar que no son excluyentes⁵.

Fisiopatología

La EA causa una atrofia cerebral severa progresiva y pérdida de masa encefálica (Figura 1). Las principales áreas afectadas son el hipocampo y la corteza entorrinal. El depósito de beta-amiloide (A β) en el cerebro sigue una progresión que comienza en el neocórtex basal, hipocampo y finalmente afecta a la corteza entorrinal. En cambio, la progresión de los ovillos neurofibrilares comienza en la corteza entorrinal y la región hipocampal y se extiende a otras áreas primarias del neocórtex².

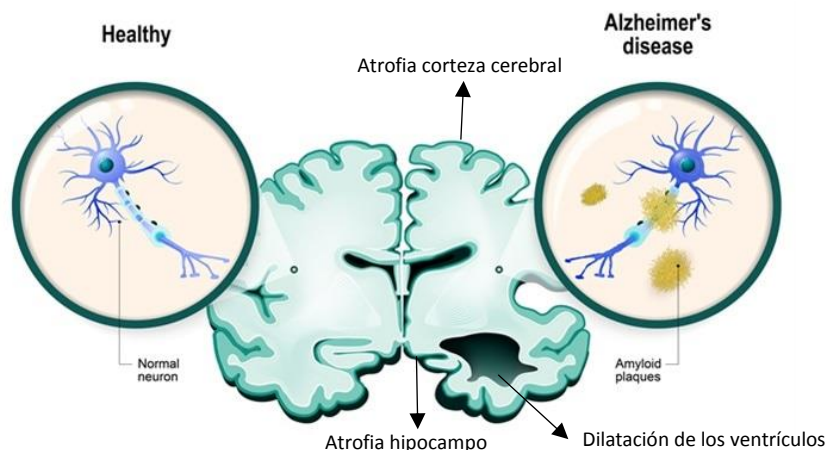


Figura 1. Imagen de un corte frontal de dos cerebros. En ella se compara la diferencia de masa cerebral de un sujeto clínicamente normal (izquierda) y la atrofia que sufre un paciente con EA (derecha) Se observa la contracción extrema del hipocampo y de la corteza cerebral, la dilatación de los ventrículos y presencia de péptido-amiloide. (Fuente www.shutterstock.com)

3. 1. 3. Tratamiento

En la actualidad no hay ningún tratamiento que pueda curar la demencia o revertir su evolución. Las terapias existentes son únicamente paliativas⁶.

GRUPO TERAPÉUTICO	ACCION FARMACOLOGICA	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
Anticolinesterásicos antagonista	Inhiben la acetilcolinesterasa, enzima que degrada el neurotransmisor excitatorio acetilcolina en las sinapsis de neuronas colinérgicas	Donepezilo	Aricept®
		Galantamina	Razadyne®
		Rivastigmina	Exelon®
Antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos de NMDA	Bloquea los efectos de los niveles tóxicos de glutamato elevados patológicamente que ocasionan disfunción neuronal	Memantina	Namenda®

Tabla 1. Fármacos aprobados contra la EA. Mejoran la calidad de vida, mantienen la capacidad cognitiva activa el mayor tiempo posible y retrasan los síntomas más severos. La elección o incluso su administración combinada depende del estadio de la enfermedad en el que se encuentre el paciente. Abreviatura: NMDA: N-metil D-aspartato (Adaptada de la referencia 6).

En este escenario resulta absolutamente prioritario intentar detener la neurodegeneración en la etapa asintomática. Citamos los enfoques más prometedores hoy en día:

1.-El uso de inmunoterapia frente a las proteínas Tau y A β para prevenir la hiperfosforilación de la proteína Tau y evitar la acumulación de A β ⁷.

2.-El estudio AMBAR ofrece una perspectiva diferente cuya finalidad es disminuir los niveles de A β en plasma, mediante el recambio plasmático terapéutico con albúmina, para aumentar el desplazamiento del péptido beta-amiloide desde el cerebro hacia el plasma⁸.

3. 1. 4. Diagnóstico

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad consiste en pruebas de neuroimagen, pruebas neuropsicológicas, cuestionarios mentales, y la confirmación por detección molecular del A β y la Tau hiperfosforilada⁹.

La ausencia de síntomas en la fase inicial ocasiona que se diagnostique muy tarde, cuando procesos irreversibles, como la muerte neuronal, ya se han producido. Este hecho pone de relieve la importancia que tendría el descubrimiento de biomarcadores biológicos tempranos.

3. 2. Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores son parámetros (fisiológicos, bioquímicos, anatómicos) medidos *in vivo*, cuya presencia e intensidad reflejan el estado de los procesos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad. Se emplean para mejorar la precisión del diagnóstico, conocer la progresión y la respuesta terapéutica⁹.

CRITERIOS ESTABLECIDOS PARA UN BIOMARCADOR
✓ Estar relacionado con un rasgo fundamental de la fisiopatología.
✓ Estar validado en casos confirmados por el estudio neuropatológico.
✓ Tener una sensibilidad superior al 85% para detectar EA y una especificidad de más del 75% para distinguir la EA de otras causas.
✓ Ser preciso, fiable y barato.
✓ De utilización cómoda y no lesiva para el paciente.
✓ Ser capaz de apreciar la progresión de la enfermedad y la eficacia de las intervenciones terapéuticas

Tabla 2. Criterios que debe cumplir un biomarcador ideal para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Antes de que pueda establecerse un biomarcador, se precisan de múltiples estudios que aseguren que reúna las características para ser definido como tal (Adaptada de la referencia 9).

3. 2. 1. Biomarcadores tempranos actuales

Se han descrito un amplio número de posibles biomarcadores para la EA. En muchas ocasiones, no se ha ido más allá de una simple propuesta, dando pasos en falso y generando un ligero cansancio y escepticismo en esta área de investigación.

Realizando una revisión sobre los biomarcadores con base científica demostrada, hemos elaborado una clasificación donde podemos distinguir los biomarcadores más recientes de la EA^{9,10,11}(Tabla 3).

	PRUEBA	TÉCNICA	BIOMARCADOR	COMPARACIÓN EA FRENTE SANOS	PREDECIR	OBSERVACIÓN
MARCADORES BIOLÓGICOS	ANÁLISIS DEL LCR	PUNCIÓN LUMBAR	Aβ40	No existen diferencias	Resultados inconcluyentes	Resultados inconcluyentes
			Aβ42	Niveles bajos		Disminución constante en el LCR
			Tau total	Niveles muy elevados	DCL que desarrollan demencia	Aumento constante en LCR
			Fosfo-tau	Niveles muy elevados		La densidad de los ovillos neurofibrilares tiene una correlación más fuerte con el estado cognitivo
			Fosfo-tau treonina 231	Niveles muy elevados		Treonina 231 permite distinguir entre pacientes con EA y otras enfermedades neurológicas
			Proteína YKL-40	Niveles más altos	DCL que desarrollan la demencia y predecir la progresión	Comienza a aumentar antes del DCL y continúa durante las etapas sintomáticas
			Proteína VILIP-1	Niveles más altos		Los resultados variados, por lo que se justifica una mayor investigación.
Neurogranina (NGRN)	Niveles elevados		Cuando más alto sean sus niveles, mayor tasa de deterioro cognitivo			
MARCADORES DE NEUROIMAGEN	IMAGEN ESTRUCTURAL	RMN	Atrofia hipocampal	Disminución del volumen hipocampo y corteza entorrinal	DCL que desarrollan la demencia y predecir la progresión	Permite valorar el parénquima cerebral y el patrón que sigue dicha atrofia, en cualquier etapa de la enfermedad.
	IMAGEN FUNCIONAL	PET	Flujo cerebral El compuesto B de Pittsburgh (PIB)	Alto porcentaje de PIB es proporcional al porcentaje de placas de Aβ	Progresión de la EA cuando ya está instaurada	Más específico y sensible. Detección in vivo de placas amiloides por el compuesto PIB, con capacidad altamente selectiva para las placas β-amiloide.
MARCADORES GENÉTICOS	ANÁLISIS DE SANGRE	PUNCIÓN VENOSA	Apolipoproteína E (APOE)	Presencia	Riesgo de desarrollar EA	Es un gran factor de riesgo. Pero no está completamente validado.

Tabla 3. Biomarcadores actuales. Abreviaturas: YKL-40: Chitinase-3-like protein 1; VILIP-1: Visinin-like protein-1); LCR: Líquido Cefalorraquídeo; RMN: Resonancia magnética nuclear; PET: Tomografía por emisión de positrones. (Adaptada referencia 9,10,11).

La atrofia y pérdida volumétrica del hipocampo es, por ahora, el mejor biomarcador estructural y temporal en la progresión del Alzheimer². En algunos casos, es detectable incluso 10 años antes de los síntomas clínicos¹¹.

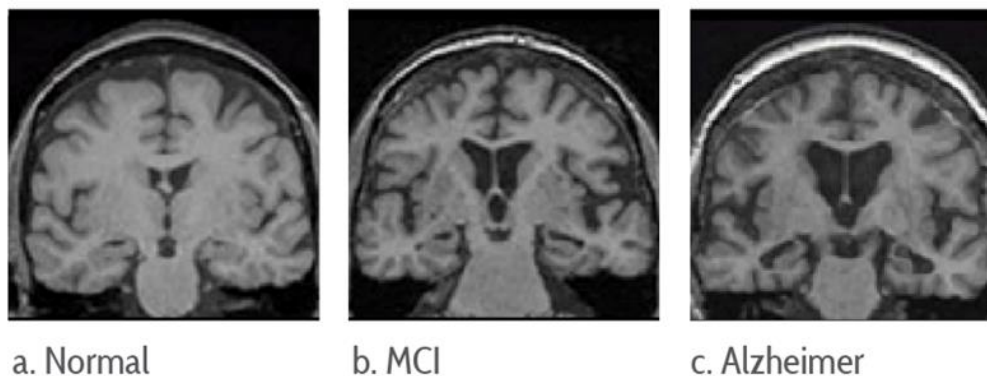


Figura 2. Imágenes de Resonancia Magnético Nuclear (RMN). Donde se aprecia la evolución de la atrofia cerebral. Abreviaturas: MCI: Mild Cognitive Impairment, denominación en sus siglas en inglés del deterioro cognitivo leve (DCL). (Fuente: Javier Chapa Dávila. "Neuroimagen en Enfermedades Neurodegenerativas" www.medicinaysaludpublica.com; 26 julio, 2018)

3. 2. 2. Búsqueda de biomarcadores tempranos no invasivos

1.-Fluidos periféricos: Presentan la ventaja de una fácil y rápida accesibilidad. En orina, se han descrito dos propuestas de biomarcadores, la determinación de la proteína de cadena neural¹²(NTP) y de isoprostanos F2¹³. En plasma, se ha descubierto que la determinación del ratio A β 42/A β 40 puede ayudar a predecir los sujetos con DCL que evolucionarán a EA¹⁴. Los resultados de ambas investigaciones son todavía incipientes y requieren de confirmación.

2.-Pruebas olfativas: En este contexto, el sentido del olfato y más concretamente la disfunción olfativa ha despertado mucho interés y esperanza como diagnóstico temprano de la EA. Para estudiar en profundidad la asociación entre el olfato y la EA es fundamental conocer los mecanismos subyacentes a la anatomía y funcionamiento del sistema olfatorio.

3. 3. Sistema olfativo

3. 3. 1. Anatomía del aparato olfativo

Áreas de recepción del estímulo olfativo¹⁵

Mucosa olfatoria (MO). Ocupa una pequeña superficie del techo de las fosas nasales (lamina cribosa), cuya función es atrapar y disolver las moléculas odorantes.

Epitelio olfatorio (EO). Representa el órgano receptor olfatorio principal, el cual está formado por las glándulas de Bowman, células globosas, células sustentaculares y células receptoras también llamadas neuronas sensoriales olfatorias.

Neuronas sensoriales olfatorias (NSOs). Corresponden a la primera neurona de la vía olfatoria. Son neuronas bipolares especializadas en la recepción de los odorantes. Esta función tiene lugar en el polo apical (hacia la MO) con dendritas en donde se encuentran los cilios olfatorios mientras que en el polo basal (hacia el BO) se proyecta un axón que atraviesa la lámina cribosa y se reagrupa con los demás axones de las neuronas sensoriales formando el nervio olfatorio.

Áreas de procesamiento glomerular¹⁵

Bulbo olfatorio (BO). Existen dos BO correspondiente a cada fosa nasal. Contiene varios tipos de células especializadas, entre ellas, células mitrales y en penacho o empenachadas e interneuronas.

Célula mitral (CM). Corresponde a la segunda neurona de la ruta, y emite dos clases de dendritas: una dendrita apical que llega a la capa glomerular, en donde establece sinapsis con las NSOs en los “glomérulos” y una dendrita secundaria hacia el interior del cerebro que da lugar al tracto olfatorio.

Tracto olfatorio. Es un conjunto de fibras que viajan desde el bulbo olfatorio hacia regiones superiores del cerebro. Permite la conexión entre el epitelio olfativo y la corteza cerebral.

Áreas de procesamiento cerebrales¹⁶

Desde el BO la información es enviada a las áreas olfativas secundarias, conocidas en su conjunto como “corteza olfatoria cerebral” formada por el **tubérculo olfatorio, núcleo anterior olfatorio (NOA), la corteza piriforme (CP) y la corteza entorrinal (CE)**

La CP es el principal destinatario de las eferencias del BO y representa el centro sensorial donde se forma la percepción del olor en el cerebro. Por su parte, la CE es el enlace por el cual el estímulo olfativo llega al hipocampo, y es una de las primeras áreas que se ven afectadas por la EA.

Las neuronas situadas en estas estructuras envían sus axones a otras estructuras conocidas como áreas olfativas terciarias, como el **sistema límbico** (hipotálamo, tálamo, y amígdala), el **hipocampo** y **corteza orbitofrontal (COF)**.

3. 3. 2. Procesamiento olfativo

La transducción sensorial olfativa es el proceso por el que se produce la conversión de señales químicas (las moléculas odoríferas) a señales eléctricas (potenciales de acción neuronales) que son interpretadas por nuestro cerebro. El sistema olfativo es un sistema complejo de conexiones recíprocas directas e indirectas. Este mecanismo lo vemos representado en la figura 3 y 4.

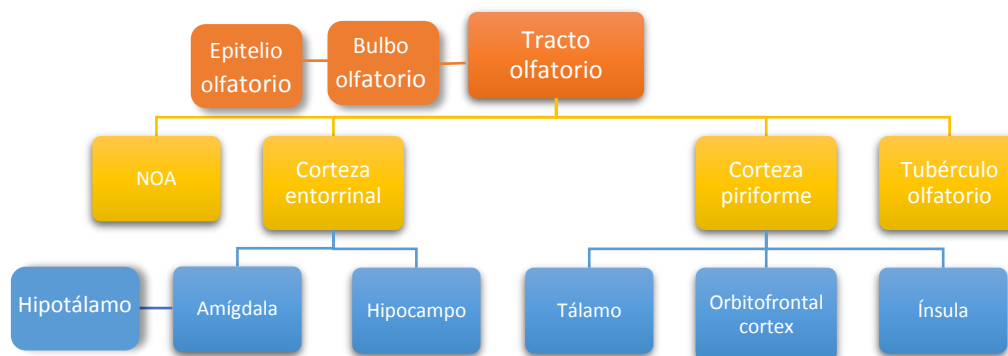


Figura 3. Red de las áreas secundarias y terciarias olfativas. La información se transmite desde EO hacia BO, donde los axones de la CM se proyectan a través del tracto olfatorio hacia las áreas olfativas secundarias y desde allí parten a las áreas olfativas terciarias, y todas estas áreas envían proyecciones de vuelta al BO.

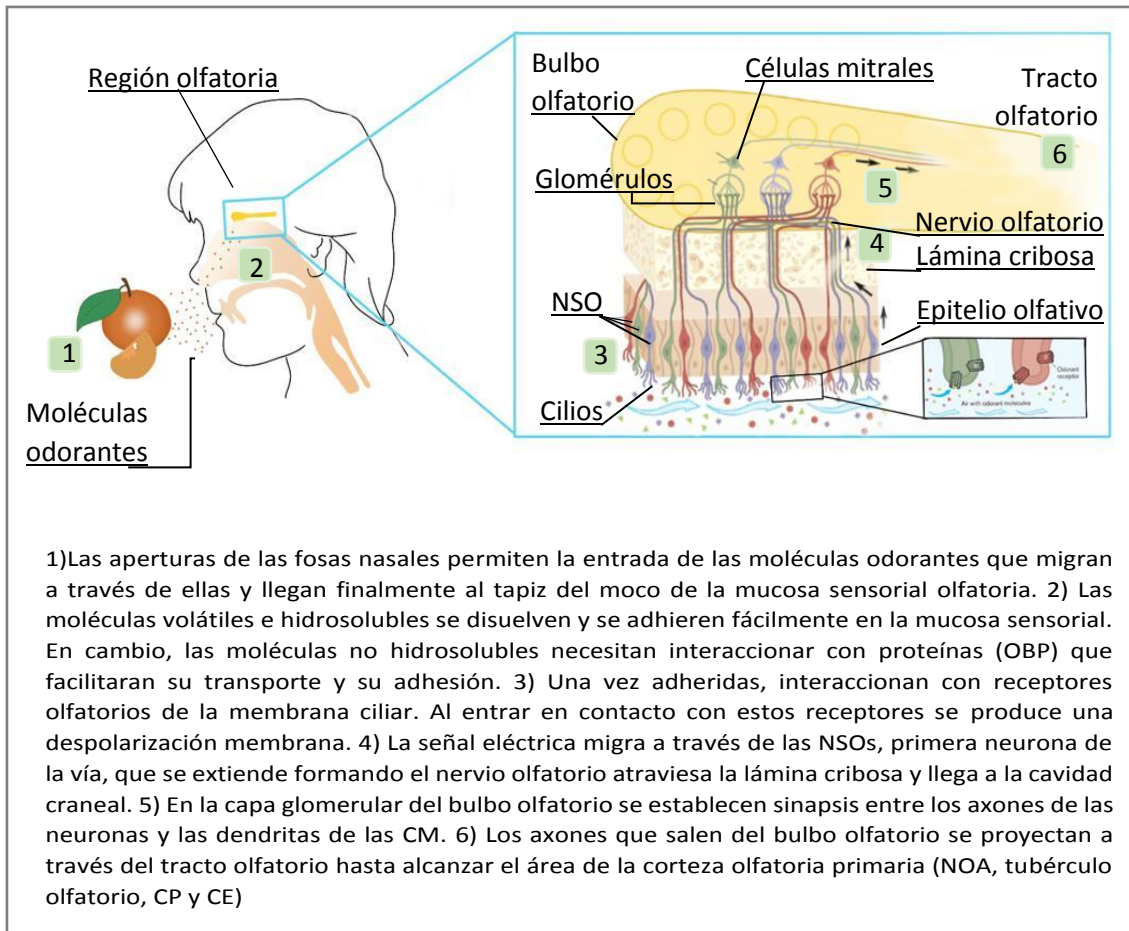


Figura 4. Estructura del epitelio olfativo y proceso de recepción de moléculas odorantes. (Texto adaptado a la referencia 17) (Fuente de la imagen: es.wikipedia.com)

3. 3. 3. Funciones de las distintas áreas de integración olfativa

La memoria olfativa es una característica importante del ser humano. Todo el mundo recuerda los acontecimientos anteriores que se desencadenan al volver oler ciertos aromas. Las fuertes conexiones con el sistema límbico y la región hipocampal son el motivo por el cual existe un gran componente emocional y de memoria en la percepción de los olores¹⁸ (Tabla 4).

Estructura	Función olfativa
Hipocampo	Memoria olfativa (Largo plazo)
Corteza entorrinal	Memoria olfativa (Corto plazo)
Amígdala	Memoria olfativa y valor emocional
Corteza piriforme	Identificación y discriminación de olores. Memoria de trabajo olfativa Región clave para la representación del "objeto olfativo" CP anterior: codifica las características moleculares del aroma CP posterior: codifica el tipo de aroma
Corteza orbitofrontal	Identificación de olores y memoria olfativa COF izquierda: olores desagradables COF Derecha: olores agradables Asignación de roles emocionales Integración multisensorial de información olfativa; asociación semántica

Tabla 4. Funciones de las áreas de integración de la información olfatoria. (Adaptada de la referencia 18).

Comprender el procesamiento olfativo de forma jerárquica no es fácil, pero si podemos hacernos una idea de que las áreas afectadas por la EA, implicadas en procesos de memoria, son también áreas de las que depende en el procesamiento de la información olfativa. Por lo tanto, esta relación conlleva a que la disfunción olfatoria, tema al que está dedicado esta revisión bibliográfica, podría ser un biomarcador biológico de la EA.

Por consiguiente, nos permitimos plantear las siguientes cuestiones en este TFG:

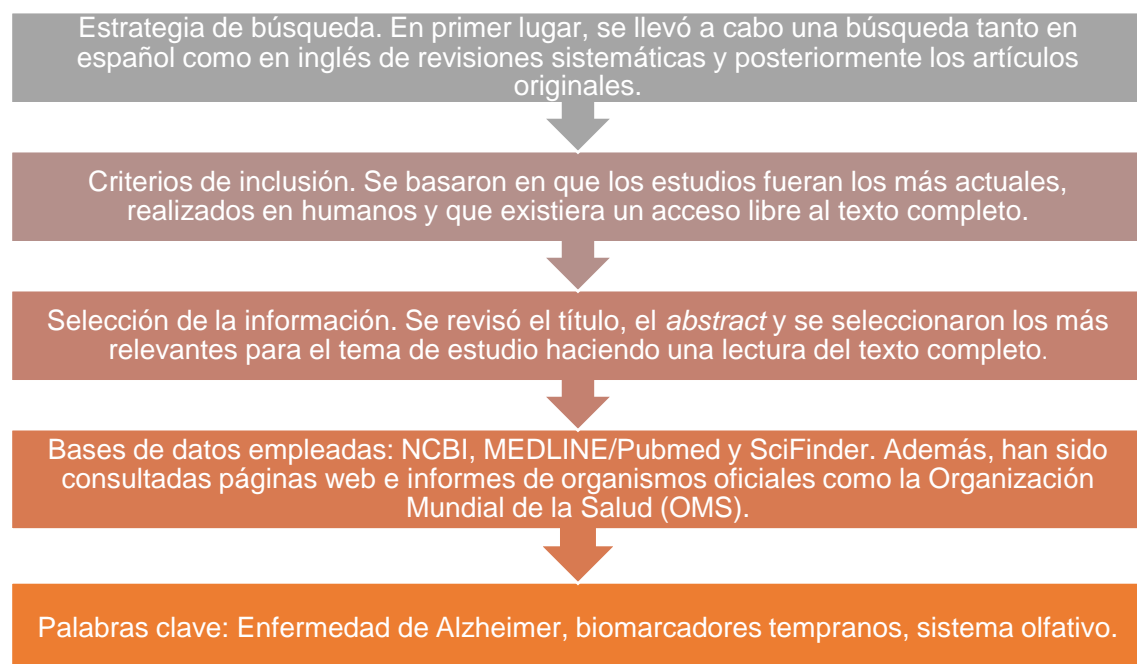
¿Existen posibles biomarcadores olfativos? ¿Pueden emplearse pruebas olfatorias para detectar la Enfermedad de Alzheimer? ¿Podría un biomarcador olfativo servir para prevenir la EA?

4. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre la posibilidad de que la disfunción olfativa en estados tempranos de la EA pudiera servir para obtener biomarcadores funcionales válidos para su evaluación preclínica.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Los artículos y ensayos que componen esta revisión se enmarcan en una línea de investigación centrada en los defectos olfativos como posibles biomarcadores tempranos de la EA.



6. RESULTADOS

6. 1. Análisis de biomarcadores olfativos

El análisis de varios estudios arroja las siguientes conclusiones:

- La prevalencia de la disfunción olfatoria es relativamente alta llegando hasta el 100% en la EA, el 90% en la enfermedad de Parkinson, el 96% en la demencia frontotemporal y el 15% en la demencia vascular¹⁹.
- Mientras que los dominios cognitivos se ven afectados progresivamente, la disfunción olfatoria es un síntoma temprano de la demencia que ocurre mucho antes del inicio de síntomas cognitivos y motores²⁰.
- Uno de los rasgos distintivos de la EA es que su inicio está involucrado con áreas de la ruta olfativa, propagándose progresivamente a todo el cerebro y corteza cerebral²¹.

Con estas premisas, la disfunción olfatoria, como biomarcador podría ser de mucha utilidad para las etapas prodrómicas de las enfermedades neurodegenerativas. A continuación, examinamos la disfunción olfativa en condiciones normales (envejecimiento) y patológicas (EA).

6. 2. Disfunción olfatoria

El sentido del olfato empieza a decaer a partir de los 50 años, perjudicando significativamente el bienestar físico, la calidad de vida, el disfrute de la alimentación y seguridad diaria.

Anosmia
Ausencia del sentido del olfato
Hiposmia
Disminución de la sensibilidad olfatoria
Disosmia
Sentido del olfato distorsionado
Fantosmia
Percepción de un aroma cuando no hay ninguno
Agnosia
Incapacidad para clasificar, contrastar o identificar sensaciones aromáticas de modo verbal, aunque la habilidad para distinguir aromas puede ser normal

Tabla 5. Las anomalías de la olfacción. No es habitual que se presente una anosmia completa en la EA. (Adaptada referencia 16)

La pérdida de función no se produce por una única causa, sino que puede deberse a muchos factores posibles²² (Tabla 6). Destacamos los factores genéticos, comparando los cambios estructurales que se producen tanto en el envejecimiento como en la EA.

Factores genéticos
Alteraciones estructurales del epitelio olfativo
Alteraciones morfológicas del bulbo olfatorio
Cambios regiones cerebrales involucradas en el procesamiento olfativo
Factores ambientales
Exposición a patógenos y/o sustancias tóxicas
Malos hábitos de vida
Factores patológicos
Traumatismos craneales
Enfermedades neurodegenerativas

Tabla 6. Posibles causas de la disfunción olfatoria. Además de los factores nombrados, la edad es la principal responsable de la pérdida de función. (Adaptada de la referencia 22)

6. 2. 1. El olfato en el envejecimiento

Cambios estructurales

- Cambios en el EO: Adelgazamiento del epitelio y disminución o alteración del número las NSOs^{23,24}.
- Cambios en BO: Disminución de su volumen y del número de láminas, además de la pérdida de CM y aumento de la astroglia^{23,25}.
- Cambios en áreas cerebrales involucradas en el procesamiento olfativo: Reducción desproporcionada en el volumen de hipocampo, amígdala, CP y NOA^{23,26}.

6. 2. 2. El olfato en la Enfermedad de Alzheimer

Cambios estructurales

- Cambios en el EO: Presencia del A β y aumento del complejo de preselina (PS1 Y PS2), encargado en la degradación de la proteína precursora amiloidea (APP), precursor del β -amiloide^{16,27}.
- Cambios en el BO: Todas las capas del BO se ven afectadas, existiendo un depósito de A β y de ovillos neurofibrilares en las CM y una disminución en el número de estas^{28,29}. Se comprobó que la aparición de estas lesiones se produce en estadios iniciales de la EA³⁰. Generando el aceleramiento de la atrofia del BO, un evento que ocurría naturalmente en el envejecimiento. Estos datos son respaldados por estudios de neuroimagen^{31,32}

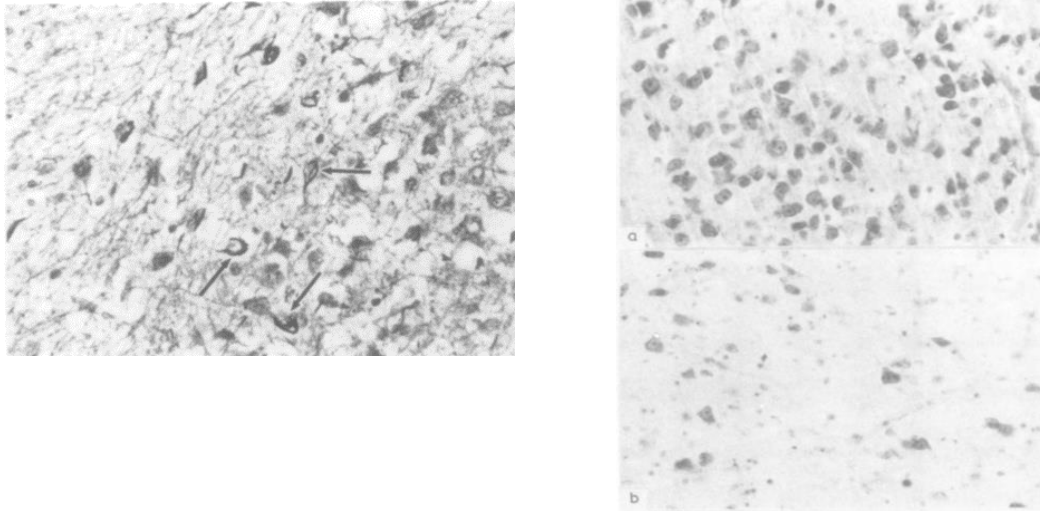


Figura 5. Imágenes del BO procedentes del artículo de la Dra. Esiri. En la izquierda, se aprecian los ovillos neurofibrilares. (señalados por las flechas). En la derecha, se observa la disminución de células del BO. A: sujeto sano, B: paciente con EA. (Referencia 28)

- Cambios en áreas cerebrales involucradas en el procesamiento olfativo: Atrofia generalizada en la corteza entorrinal e hipocampo proporcional al grado de disfunción olfativa. Además, de la presencia de A β y Tau fosforilada, con predominio de la patología-Tau. Hasta el momento no se han encontrado estos depósitos en otras estructuras, pero no quiere decir que la EA no afecte a más áreas que participa en la ruta olfativa¹⁶.

6.3 Pruebas olfativas

Las pruebas olfativas de manera directa aportan la información para detectar la capacidad olfatoria, pero de manera indirecta también nos permite conocer la integridad funcional de regiones cerebrales¹⁶. En la mayoría de las ocasiones, las personas mayores no son conscientes del déficit de su función olfativa e incluso muchos de ellos la llegan a subestimar. A continuación, se citan las pruebas más validadas (Tabla 7) y los test más usados (Tabla 8).

Pruebas psicofísicas			
Pruebas de detección	Pruebas de discriminación	Pruebas de memoria	Pruebas de identificación
Determina			
Umbral de sensibilidad	Capacidad para distinguir los odorantes	Memoria olfativa	Capacidad de percibir/nombrar el olor
Fundamento			
Se presenta varias concentraciones de forma gradual con el fin de hallar cual es la concentración más baja capaz de detectar.	El sujeto debe seleccionar, pero no identificar, el odorante que huele diferente frente en un grupo.	Se valora el reconocimiento de un cierto olor después de un intervalo de tiempo.	Se presentan diferentes odorantes (uno a la vez) y se requiere que identifiquen el olor en una lista

Tabla 7. Pruebas psicofísicas. La medición del déficit de la olfacción puede realizarse mediante tres tipos de pruebas, pruebas electrofisiológicas, pruebas psicofisiológicas y pruebas psicofísicas. Estas últimas descritas en la tabla, son las más empleadas en el entorno clínico. (Adaptada de la Referencia 33).

Test olfatorios	Tipo de prueba psicofísica	Método
UPSIT	Prueba de identificación	-Exposición de 4 láminas de 10 odorantes encapsulados -Rascar y oler -Seleccionar la respuesta entre 4 opciones -Edad, género y culturalmente sensible
B-SIT	Pruebas de identificación	-Versión breve de UPSIT -12 odorantes -Resultado < 9 aciertos: olfacción deteriorada.
Sniffin' Stick	Prueba de detección discriminación identificación	-Sujetos permanecen con los ojos cerrado -El resultado es la suma de los 3 ensayos. -Si la puntuación final (PF) es (PF < 16) es hiposmia, (16 < PF < 30) y normosmia (PF > 30)
SDOIT	Prueba de identificación	-8 odorantes comunes (chocolate, café...) -Intervalo de 45 segundos entre cada aroma -Resultados < 6 aciertos olfacción deteriorada.

Tabla 8. Test olfatorios más empleados. Abreviaturas: UPSIT: Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pennsylvania; B-SIT: Prueba breve de identificación de olores; Prueba de Sniffin' Stick; SDOIT: Pruebas de identificación de San Diego. Dentro de estos, UPSIT y Sniffin' Stick, son los más usados. (Adaptada referencia 17).

6.3 Correlato entre sistema olfativo y la Enfermedad de Alzheimer

Los estudios seleccionados en esta revisión se han centrado en evaluar la relación que existe entre la disfunción olfativa reflejada en las pruebas olfatorias con el deterioro cognitivo en pacientes con EA y comprobar su valor predictivo para diferenciar el envejecimiento normal de un trastorno neurodegenerativo. La información obtenida a raíz de nuestra investigación se recoge en la Tabla 9.

Autores-Año	Diseño	Resultado	Conclusión	Ref.
Velayudhan L Et al. 2013	Participantes: 57 EA y 24 CCN Pruebas olfativas: UPSIT Pruebas cognitivas: MMSE, NPI, y escala Bristol actividades vida cotidiana.	Inicialmente, pacientes con EA tuvieron puntuaciones olfativas más bajas que controles no dementes, y se relacionaron con resultado más altos en las pruebas cognitivas. Sin embargo, durante el periodo de seguimiento no se apreció esta relación significativamente	Apoya la relación que existe entre la identificación del olfato con EA. Pero se necesitan más trabajo y estudios longitudinales más grandes.	34
Growdon et al 2015	Participantes: 215 CCN Pruebas olfativas: UPSIT Pruebas neurológicas: volumen del hipocampo y CE, carga amiloide PET	La disfunción olfatoria se asocia con marcadores de neurodegeneración: disminución del hipocampo y de la corteza entorrinal, peor memoria episódica y mayor carga de amiloide.	Las pruebas olfativas son una contribución potencial para detectar EA preclínica en individuos CN.	35
Woodward. Et al. 2017	Estudio transversal Participantes: 262 EA, 110 DCL, 194 CCN Pruebas: UPSIT Pruebas neuropsicológicas: MMSE más nueve subpruebas cognitivas validadas.	El 90% de pacientes con EA estaba altamente asociado a un déficit olfatoria, y se mantuvo después de agregar la edad, sexo y número de alelo APOE4. Un total de 36.4% de los participantes con olfato deteriorado se convirtió en demencia en comparación con solo el 17.3% de participantes con olfacción intacta.	Teniendo en cuenta las fortalezas del estudio (gran tamaño de la muestra, el diseño multicéntrico, el seguimiento clínico longitudinal) los resultados son prometedores. Indican que la disfunción olfatoria puede convertirse en una herramienta útil de detección.	36
Adams DR. Et al. 2018	Participantes: 2906 Prueba olfatoria: Sniffin 'Sticks Pruebas cognitivas: índice de Charlson modificado y cuestionario de estado mental portátil corto.	Los adultos mayores con disfunción olfatoria tenían más del doble de probabilidades de haber desarrollado demencia 5 años después. Tener más errores de identificación de olores se asoció con una mayor probabilidad de un diagnóstico de demencia.	Se mostró por primera vez en una muestra representativa a nivel nacional, donde individuos sin demencia, su declive olfativo fue asociado con el diagnóstico de EA 2-5 años antes de la clínica de los síntomas.	37
Tebrugge S. Et al. 2018	Participantes: 2640 al azar. Pruebas olfatorias: Sniffin 'Sticks Pruebas cognitivas: ocho subpruebas cognitivas validadas	Se sometieron a evaluación durante 5 años, demostrando que los participantes anósmicos presentaban peor rendimiento cognitivo que los normosmicos.	La asociación encontrada puede mejorar la identificación de personas con alto riesgo de deterioro cognitivo y demencia.	38
Dintica CS Et al. 2019	Participantes: 380 CCN, fueron seguidos por hasta 15 años. Pruebas olfatorias: B-SIT Pruebas neuroimagen: RMN	Sujetos con anosmia e hiposmia presentaron volúmenes más pequeños del hipocampo y en la corteza entorrinal y estaban asociados a una tasa más rápida de deterioro cognitivo en comparación con el olfato normal.	Olfato deteriorado predice un deterioro cognitivo más rápido y podría indicar neurodegeneración en el cerebro entre los adultos mayores libres de demencia	39

Tabla 9. Selección de estudios olfativos en la Enfermedad de Alzheimer. Abreviaturas: CCD: Controles clínicamente normales; CE: Corteza Entorrinal; PET: tomografía por emisión de positrones; UPSIT: Test de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania; NPI: Inventario Neuropsiquiátrico; MMSE: Mini-Mental State Examination; B-SIT: Prueba breve de identificación de olores. (Adaptada de la referencia 33, con sus ref. originales.)

7. DISCUSIÓN

Esta discusión se centra en el análisis del sistema olfativo como biomarcador de la EA con la finalidad de construir conclusiones válidas. Con el objetivo de aportar una mayor claridad a la interpretación de los resultados, se ha dividido en 4 apartados.

7. 1. ¿Qué inconvenientes presentan los biomarcadores actuales?

A pesar de los esfuerzos, ninguno de los biomarcadores candidatos vistos en la tabla 3 han logrado hasta el momento cumplir con creces las expectativas para la utilización en la población en general. Cada uno presenta sus propias limitaciones:

- La mayoría no son útiles para diferenciar la EA entre otros tipos de demencia.
- Las PET no funciona para la detección temprana de la EA.
- Los biomarcadores de punción lumbar mantienen unos niveles constantes durante grandes periodos de tiempo en la enfermedad, por lo que lógicamente limita sus utilidades como biomarcador de progresión.
- La magnitud epidemiológica de la EA hace que sea poco realista el poder realizar las pruebas de punción lumbar a miles de personas ancianas. Además, de ser técnicas invasivas y el coste que conllevan.
- Existen pacientes de EA diagnosticados clínicamente con ausencia total de estos marcadores patológicos y, a la inversa. No todos los sujetos que presentan alguna alteración de los biomarcadores descritos terminan desarrollando la enfermedad².

Esto refleja la realidad que existe. No es tarea fácil encontrar un buen biomarcador para la EA. Aquí radica la importancia y la necesidad de fomentar la investigación en la búsqueda de biomarcadores alternativos.

7. 2. ¿Qué evidencia científica existe entre pruebas olfativas y la EA?

La mayoría de los ensayos se han centrado en utilizar pruebas psicofísicas (tabla 7). Los estudios coinciden en que:

- Las **pruebas de umbral de sensibilidad** presentan una cierta controversia, debido a que los resultados no son evidentes⁴⁰.
- Las **pruebas de discriminación** realizadas tanto en pacientes con DCL y pacientes con EA, mostraban un declive evidente en su capacidad discriminativa, proporcional a su deterioro cognitivo^{37,38}.
- Los resultados de las **pruebas de identificación** olfativa en pacientes con EA y familiares más cercanos registraban un peor sentido del olfato que los grupos control, sugiriendo que los déficits de identificación de olores se manifiestan precozmente antes de la enfermedad. El déficit olfatorio se correlacionaba con marcadores de neurodegeneración: disminución del hipocampo y de la CE, peor memoria episódica y mayor A β y patología Tau^{34,35,36,39}.

En resumen, el reconocimiento (pruebas de discriminación) y la identificación olfativa (pruebas de identificación), parecen ser los candidatos más interesantes para evaluar la disfunción olfativa, y ésta ser reconocida como biomarcador temprano de EA.

Si echamos la vista atrás, vemos como los primeros estudios participaban un número de sujetos mucho menor. En vista de los resultados esperanzadores obtenidos, se han realizado estudios hasta de más de 2000 participantes, estableciendo criterios de exclusión, de la edad, género, etnia, o padecer otras enfermedades crónicas.

7. 3. Ventajas de la disfunción olfatoria como biomarcador de la EA

Como ya se ha descrito a lo largo de la memoria, el trastorno olfatorio se considera un síntoma frecuente y precoz en la EA. Su estrecha relación con la EA lo convierte en un potencial biomarcador cuyas ventajas son:

- Detectar la enfermedad en la fase precoz.
- Marcador interpretativo de la progresión de la enfermedad.
- La simplicidad y el bajo costo de las pruebas olfativas.
- La combinación de las pruebas olfativas con los métodos de diagnóstico convencionales mejoraría la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico.
- Permitiría la identificación de sujetos en riesgo que podrían ser dirigidos para evaluaciones más costosas e invasivas
- Elegir participantes adecuados para incluirlos en ensayos clínicos, para su beneficio propio, y aportación en la investigación.

7. 4. Limitaciones de la disfunción olfatoria como biomarcador de la EA

No cabe duda de que pueden aportar un gran beneficio en el diagnóstico temprano de la EA, pero no dejan de presentar una serie de obstáculos.

- La disfunción olfativa es un trastorno cuyo inicio pasa desapercibido por el paciente.
- Falta de objetividad en las pruebas olfatorias.
- La veracidad del resultado depende de la honestidad del paciente.
- Especificidad de la prueba. Actualmente la disfunción olfatoria no puede distinguir entre distintos tipos de demencia.
- Poca familiaridad de los neurólogos con trastornos olfativos.

Todas estas razones convierten al sistema olfativo como candidato en la búsqueda de diagnóstico preclínico en la EA, y no solo en el marco de las enfermedades neurodegenerativas. Recientemente se ha demostrado cómo la disfunción olfatoria ha servido para la identificación del SARS-COV-2, virus responsable de la COVID-19. Uno de los síntomas iniciales en las personas infectadas era la presencia de anosmia, debido a que el virus se une a los receptores ACE2 para entrar en las células que infecta. Este receptor se expresa en las células globosas y sustentaculares del EO, provocando una disfunción y destrucción del epitelio, causando anosmia⁴¹. Actualmente ni la OMS, ni el CDC, reconocen la anosmia como síntoma de detección del virus, pero si como una herramienta útil para dirigir a pruebas más específicas para mitigar la enfermedad⁴².

7.CONCLUSIÓN

El sistema olfativo interactúa con numerosas estructuras cerebrales importantes que los neurólogos evalúan a diario. Por lo tanto, sería interesante que se pudieran incorporar pruebas olfativas como el UPSIT o B-SIT (Tabla 8). Pruebas mucho más económicas, sencillas y fiables que otras pruebas cognitivas actuales. Incluso con un uso combinado, podría utilizarse como una primera línea de diagnóstico preclínico.

Es claramente imposible predecir la EA empleando únicamente pruebas olfativas a día de hoy, pero no considero que sea inalcanzable en un futuro. La identificación de un biomarcador olfativo concreto, como por ejemplo, un tipo específico de anosmia a un olor, sería clave para emplear la disfunción olfatoria como diagnóstico preclínico.

En un futuro cercano, nos gustaría lograr hablar de la EA como una enfermedad mucho más predecible preclínicamente. Indudablemente se necesitan investigaciones futuras que incluyan, entre otras características, pruebas más sensibles y poblaciones más grandes en los estudios olfativos. Cuanta más información tengamos en esta línea más ayudará a desentrañar algunos secretos de esta enfermedad y prevenirla en sus etapas iniciales. Al fin y al cabo, nuestro sentido del olfato es un indicador temprano de que algo no va bien.

En pocas palabras: la olfacción es una ventana a la mente.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Custodio N., Montesinos R., Alarcón J.O. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. Rev. Neuropsiquiatr. Octubre 2018; 81(4): 235-249.
- [2] Acebes Á., Rodríguez N. Desentrañando la Enfermedad de Alzheimer: Del laboratorio a la clínica diaria. Real Casino de Tenerife, 5 de noviembre de 2018.
- [3] Pérez Mora G., Lobo Satué A., Santabárbara Serrano J. Deterioro cognitivo leve: análisis de la prevalencia, conversión a demencia y mortalidad. Tesis. En la Universidad de Zaragoza en 2017.
- [4] Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. Rev. chil. neuro-psiquiatr. Noviembre del 2003; 41(2):13-22.
- [5] Carrillo Mora P., Mena Barranco F.J., Navarrete Baez H., Estado actual de las terapias modificadoras en enfermedad de Alzheimer. Rev. Mex. Neuroci. Julio-Agosto de 2013; 14(4): 201-214.
- [6] López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch. Med Int [Internet]. Julio de 2015; 37(2): 61-67.
- [7] Branca C. y Oddo S. Paving the Way for New Clinical Trials for Alzheimer's Disease. Biological Psychiatry 15 de Enero de 2017; 81:88–89.
- [8] Boada Rovira M., Ramos Fernández E., Guivernau B., et al. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante terapia combinada de aféresis terapéutica y hemoféresis con albúmina e inmunoglobulina intravenosa: fundamentos y aproximación terapéutica al estudio AMBAR. Review article. Septiembre del 2016; Vol. 31.(7): 473-481
- [9] Martín Carrasco M. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. Viguera Editores. psicogeriatría 2009; 1 (2):101-114.
- [10] Martínez Rivera M., Menéndez González M, Calatayud MT, Pérez Piñera P. Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. Archivos de Medicina. Artículo de revisión. 2008, 4(3):3
- [11] Molinuevo J.L., Ayton S., Batrla R., et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathologica. 28 Noviembre del 2018; 136:821–853
- [12] De la Monte S.M., Xu Y.Y., Wands J.R. Modulation of neuronal thread protein expression with neuritic sprouting: relevance to Alzheimer's disease. J Neurol Sci. Junio de 1996; 138 (1-2): 26-35.

- [13] Montine T.J., Quinn F.J., Montine S.K., Kaye A.J., Breitner C.S.J. Quantitative in Vivo Biomarkers of Oxidative Damage and Their Application to the Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* Marzo de 2005;8(4):359-67.
- [14] Graff Radford R.N., Crook J.E, Lucas J.A, et al. Association of low plasma A beta 42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* Marzo de 2007; 64(3):354-62.
- [15] Bubis J. ¿Cómo olemos? *Vitae: Academia Biomédica Digital*, ISSN-e (Abril-Junio), 2003. Nº. 15 1317-987
- [16] Marin C., Vilas D., Langdon C., Alobid I., López Chacón M. et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Rep.* 15 de Junio de 2018;18(8):42.
- [17] Bathini P., Brai E., Albéri L. Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100956.
- [18] Aguilar Martínez N., Aguado Carrillo G., Saucedo Alvarado P.E., Mendoza García C.A., Velasco Monroy A.L., Velasco Campos F. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases” octubre-diciembre de 2018; 81(4):páginas 268-275.
- [19] Alzheimer's Disease International. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019: Actitudes hacia la demencia. Septiembre de 2019 Londres: Alzheimer's Disease International.
- [20] Wesson D.W., Wilson D.A y Nixon R.A. Should olfactory dysfunction be used as a biomarker of Alzheimer's disease? *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10(5): 633–635
- [21] Kovacs T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders *Ageing Res. Rev.* Abril de 2004; 3 (4):215–232
- [22] Fusari A., Molina J.A. Olfato, envejecimiento fisiológico y enfermedades neurodegenerativas: II. Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas *Rev. Neurol.* 2009; 49 (7): 363-369
- [23] Attems J., Walker L., Jellinger K.A. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015; 61 (6):485–490
- [24] Doty R.L., Petersen I., Mensah N., Christensen K. Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychol Aging.* 2011; 26: 864–871.
- [25] Doty R.L., Kamath V. Las influencias de la edad en el olfato: una revisión. *Frente Psychol.* 7 de febrero 2014; 5:20

- [26] Segura B., Baggio H.C., Solana E., Palacios E.M., Vendrell P., Bargallo N., Junque C. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res.* Junio 2013; 246:148–153.
- [27] Kim J.Y., Rasheed A, Yoo SJ, Kim S.Y., Cho B., Son G., et al. Distinct amyloid precursor protein processing machineries of the olfactory System. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495(1):533–8.
- [28] Esiri M.M., Wilcock G.K. The olfactory bulbs in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(1):56-60.
- [29] Kovács T., Cairns N.J., Lantos P.L. β -Amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; 25(6):481-91
- [30] Kovács T., Cairns N.J., Lantos P.L. Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport* 2000; 12(2):285-8
- [31] Ridha B.H., Anderson V.M., Barnes J., Boyes R.G., Price S.L., Rossor M.N., et al., Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease: comparison of markers of progression. *J. Neurol.* 2008; 255(4):567–574.
- [32] Thomann, P.A., Dos Santos, V., Seidl, U., Toro, P., Essig, M., Schröder, J., MRI derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009. 17(1):213–221
- [33] Parvand M., Rankina C.H. Is There a Shared Etiology of Olfactory Impairments in Normal Aging and Neurodegenerative Disease? *J Alzheimers Dis.* 2020;73(1):1-21.
- [34] Velayudhan L., Pritchard M., Powell J.F., Proitsi P., Lovestone S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(7):1157-1166
- [35] Growdon M.E., Schultz A.P., Dagley A.S., et al. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology.* 2015;84(21):2153-2160.
- [36] Woodward M.R., Amrutkar C.V., Shah H.C., et al. Validation of olfactory deficit as a biomarker of Alzheimer disease. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(1):5-14.
- [37] Adams D.R., Kern D.W., Wroblewski K.E., McClintock M.K., Dale W., Pinto J.M. Olfactory Dysfunction Predicts Subsequent Dementia in Older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):140-144

- [38] Tebrugge S., Winkler A., Gerards D., Weimar C., Moebus S., Jockel K.H., Erbel R., Jokisch M., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Olfactory function is associated with cognitive performance: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Alzheimers Dis.* 2018. 63(1):319-329.
- [39] Dintica C.S., Marseglia A., Rizzuto D., et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology.* 2019;92(7):e700-e709
- [40] Murphy C., Gilmore M.M., Seery C.S., Salmon D.P., Lasker B.R. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1990;11(4):465-469.
- [41] Fodoulian L., Tuberosa J., Rossier D., Landis B.N., Carleton A., Rodriguez I. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. *BioRxiv Cold Spring Harbor Laboratory.* 31 de Marzo de 2020. Disponible: <http://biorxiv.org/content/early/2020/05/30/2020.03.31.013268.abstract>
- [42] Kaye R, MD, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, NJ. "COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings" *Otolaryngol Head Neck Surg.* Julio 2020;163(1):132-134.