



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**EL OLFATO COMO BIOMARCADOR PREDICTIVO DE
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

AUTORA

Laia Ramos Casademont

Tutora	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Institución	Dra. D ^a . M ^a Amparo Callejón Leblic Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2022/23)</i>
©	Laia Ramos Casademont
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

EL OLFATO COMO BIOMARCADOR PREDICTIVO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

1 edición del Máster en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior

Autora: **Laia Ramos Casademont**

Tutora: **M^o Amparo Callejón Leblic**

ÍNDICE

<i>ABSTRACT</i>	- 5 -
<i>INTRODUCCIÓN</i>	- 5 -
<i>MÉTODOS</i>	- 7 -
<i>RESULTADOS</i>	- 8 -
<i>DISCUSIÓN</i>	- 19 -
<i>CONCLUSIÓN</i>	- 22 -
<i>MATERIAL SUPLEMENTARIO</i>	- 22 -
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	- 23 -

TABLA DE ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Significado</i>
ADAS-JCog	Alzheimer Disease Assessment Scale- Cognitive subscale Japanese version
ADL	Activities of Daily Living
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale- Revised
ARMSS	Age-Related Multiple Sclerosis Severity
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
B-SIT	Brief-Smell Identification Test
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BNT	Boston Naming Test
CA-SIT	Culturally Adapted Smell Identification Test
CC-SIT	Cross-Cultural Smell Identification Test
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCS	Deterioro Cognitivo Subjetivo
EA	Enfermedad de Alzheimer
EDSS	Extended Disability Status Scale
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
EM	Esclerosis Múltiple
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
EPDT	Enfermedad de Parkinson con dominancia del temblor
FAB	Frontal Assessment Battery
DO	Discriminación del olfato
GDS	Geriatric Depression Scale
H&Y Scale	Hoehn and Yahr Scale
IO	Identificación del olfato
Iran-SIT	Iran Stick Identification Test
JSO	Jet Stream Olfactometry
LOPD	late-onset Parkinson disease
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Scale

NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Related Disorders Association
OE	Open Essence
OPID	Odor Percept Identification
PIGD	Postural instability and gait difficulty
RBD	Rapid eye movement sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RMN	Resonancia magnética nuclear
SCOPA-Cog	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition
SDOIT	San Diego Odor Identification Test
SRA	Síndrome Radiológico Aislado
SSDT	Sniffin' Stick Discrimination Test
SSIT	Sniffin Stick Identification Test
SST	Sniffin Stick Test
TE	Temblor esencial
TDI	Threshold, Discrimination and Identification (índice)
TDPD	Tremor-dominant Parkinson disease
TMT A	Trail Making Test part A
UDO	Umbral de detección del olfato
UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test.

ABSTRACT

La alteración del olfato se ha propuesto como una afectación no motora precoz de algunas enfermedades neurodegenerativas, presentándose años antes del deterioro cognitivo. En la presente revisión se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos que estudian la relación entre la pérdida de olfato y el diagnóstico de distintas enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se han revisado los resultados de un total de 27 artículos, 15 de ellos transversales, 6 de cohortes y 6 metaanálisis que han evaluado el olfato mediante tests validados, confirmándose su alteración precoz, sobre todo de la identificación, en estas enfermedades. En conclusión, el estudio del olfato se puede considerar una buena herramienta para el *screening* de diversas enfermedades neurodegenerativas, ayudando a identificarlas, diagnosticarlas y a establecer su pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El olfato tiene un papel fundamental en la alimentación, las relaciones sociales y afectivas y en el proceso de las emociones.

El sistema olfativo incluye el epitelio olfatorio, el bulbo y la corteza olfatorios. Cuando el estímulo llega al bulbo se proyecta a varias estructuras secundarias, como el núcleo olfatorio anterior, corteza piriforme, corteza entorrinal y amígdala, también conocidos como corteza olfatoria primaria, donde se identifica el olor y su intensidad. A su vez, ésta se conecta con otras estructuras, como la corteza orbitofrontal, la corteza insular, el hipocampo o al tálamo¹⁻³.

La olfacción está inversamente relacionada con la edad. Su alteración, en forma de hiposmia o anosmia, afecta a la población sana hasta en un 18% a partir de los 60 años⁴ o en un 80% en mayores de 80 años³, pero también se ha descrito que precede a la alteración cognitiva de varias enfermedades neurodegenerativas hasta en varios años⁵. Los pacientes ancianos sanos pierden la capacidad de detección y discriminación de los olores a medida que pasan los años. Una alteración mayor a lo que se considera normal se puede relacionar con una futura afectación cognitiva^{1,6,7}.

La demencia afecta a una gran proporción de la población, estimándose que en 2050 pueda llegar a afectar a 139 millones de personas⁸. Las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la de Parkinson (EP), se caracterizan por la pérdida de función de las células nerviosas por depósito de péptidos (β -amiloide y de ovillos de proteína tau en la EA y de α -sinucleína en la EP) en el sistema nervioso central, causando una disfunción cognitiva, sensorial, autonómica y motora⁹. De entre estas alteraciones, se ha objetivado una afectación temprana del sentido del olfato, sobre todo en el reconocimiento e identificación de olores^{6,10,11}, que a menudo puede pasar desapercibida. Esto se podría deber al depósito de patología neurofibrilar en el hipocampo y la corteza entorrinal (zonas involucradas en la memoria, las emociones y el olfato) causando su atrofia en la EA^{10,11}. O por la atrofia de las cortezas piriforme y orbitofrontal además del acúmulo precoz de α -sinucleína en el bulbo olfatorio en la EP, ocurriendo en etapas tempranas de la enfermedad.

Se han observado varias relaciones entre el pronóstico de la EA y EP y la afectación del olfato. Por ejemplo, la relación entre la gravedad de la hiposmia y la gravedad de la EP; entre la alteración del olfato y la progresión de la EA; o la correlación entre el volumen del bulbo olfatorio y los resultados que se obtienen en pruebas cognitivas como el Mini-

Mental State Examination o MMSE¹⁰⁻¹³. Asimismo, en una revisión sistemática reciente¹⁴ se describió la probable relación entre la atrofia hipocampal determinada mediante RMN con la alteración del olfato identificada en tests específicos, determinando la asociación entre alteración del olfato con el declive cognitivo.

Se ha propuesto que el estudio del olfato pueda servir como marcador predictivo de enfermedad neurodegenerativa en aquellos pacientes que presentan un deterioro cognitivo leve (DCL), dado que las regiones olfativas se ven afectadas incluso años antes de que se presenten los síntomas motores o cognitivos, pudiendo ser su alteración un biomarcador para la detección de estas patologías.

El estudio del olfato se suele realizar para determinar la capacidad de identificación de los olores (IO), su discriminación (DO) y los umbrales de detección (UDO). En la IO, se presenta un olor en una concentración alta y el paciente tiene que escoger qué olor es el que huele entre varias opciones, normalmente presentadas en forma de imagen. En la DO se identifica un olor específico de entre varios. En los UDO el olor se presenta en diferentes concentraciones, determinando la concentración mínima a la que se puede percibir¹⁵. Todos estos valores se miden mediante diferentes tests específicos validados: UPSIT, Sniffin' Sticks Test, Smell Identification Test, etc. Para mayor claridad, se resumen y detallan en la **Tabla 1** los test de olfato más frecuentemente usados en los artículos revisados en este documento.

Test	Siglas	Variable	Rango resultados
University of Pennsylvania Smell Identification Test ¹⁶	UPSIT	Identificación del olor	0 - 40
Cross-Cultural Smell Identification Test/ Brief Smell Identification Test ¹⁷	CCSIT/ B-SIT	Identificación del olor	0 - 12
Sniffin' Sticks Test ¹⁸	SST	Umbral de detección del olor Identificación del olor Discriminación del olor Índice total o TDI	<i>Umbral: modo escalera Identificación: 0-16 Discriminación: 0-16 TDI: estratificado en grupos según edad y género</i>
	SST-16 (screening)	Identificación del olor	0-16
	SST-12 (screening)	Identificación del olor	0-12
Odor Stick Identification Test for the Japanese ¹⁹	OSIT-J	Identificación del olor	0-12
Open Essence ²⁰	OE	Identificación del olor	0-12

Tabla 1. Tests de olfato valorados más frecuentemente en esta revisión.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática del estado del arte acerca de la detección de la alteración del olfato, mediante el uso de tests de olfato estandarizados, como biomarcador predictivo de diagnóstico y pronóstico de enfermedades neurodegenerativas.

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda se realizó en PubMed en febrero de 2023 mediante la combinación de algoritmos electrónicos y los términos de búsqueda concretos “(*smell* OR *olfaction*) AND (*neurodegenerative* OR *Alzheimer* OR *Parkinson*)” para identificar los estudios que pudieran estar relacionados con el objetivo de la revisión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron aquellos artículos publicados en inglés o español en los últimos 5 años y que estudiaran humanos. Así pues, se revisaron un total de 453 artículos.

Se excluyeron artículos que no usaran un test de olfato estandarizado, los que tuvieran como objetivo validar un nuevo test o que estudiaran pacientes sanos, los que no tuvieran relación directa con el motivo de la revisión (p. ej., estudio de alteraciones genéticas y Covid-19) y aquellas revisiones bibliográficas ya publicadas. Por lo tanto, se revisó el texto completo de 69 estudios. Posteriormente se excluyeron más artículos no relacionados directamente con el motivo de la revisión, por ejemplo, estudios de población sana o aquellos centrados en el estudio de la fisiopatología.

En la **Figura 1** se describe el *Flow Diagram* del proceso de selección.

Todas las referencias bibliográficas incluidas en la revisión fueron importadas y tratadas en el software Mendeley (<https://www.mendeley.com>). Estas se aportan como Material Suplementario en esta memoria.

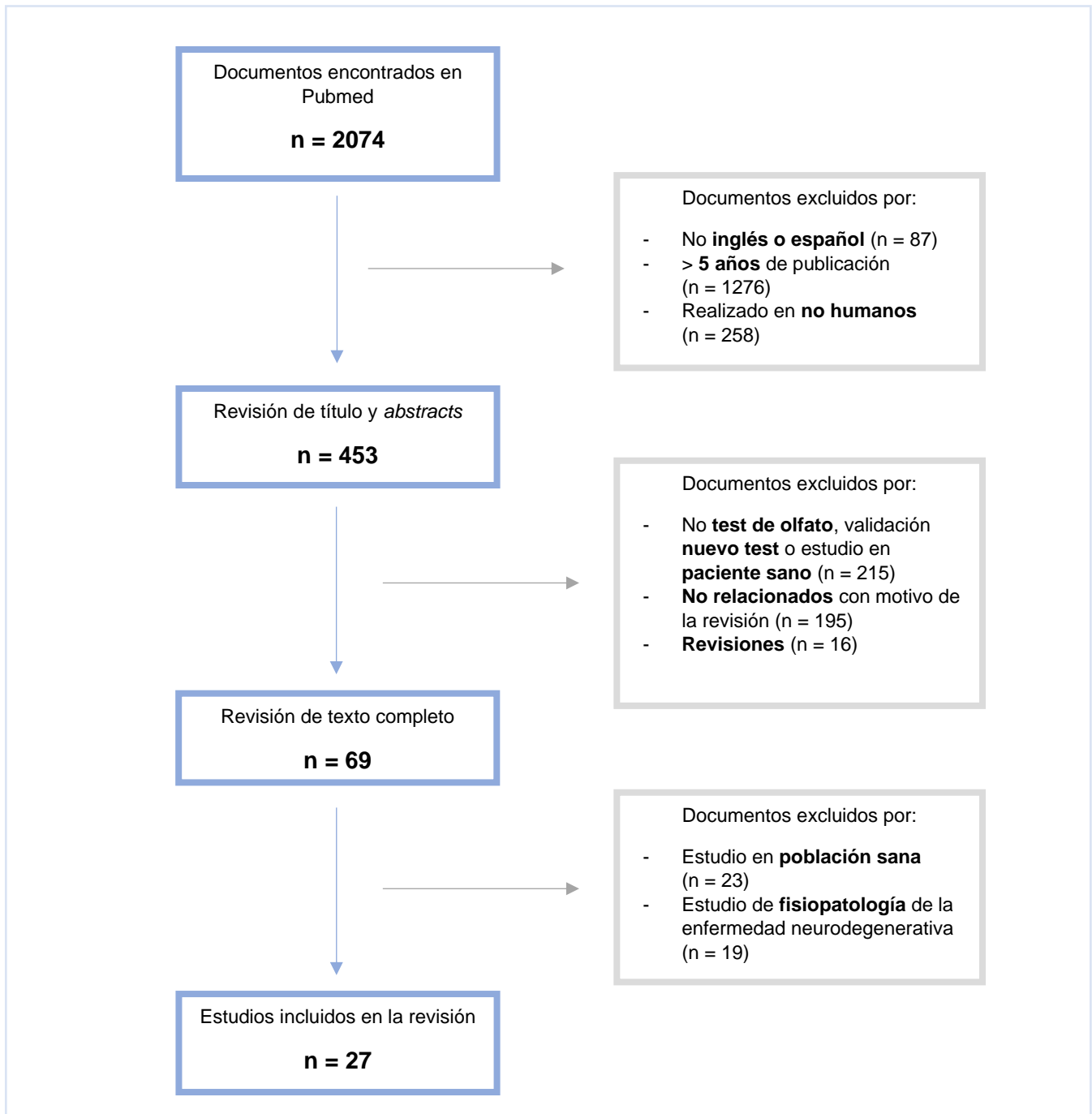


Figura 1. *Flow Diagram* del proceso de selección de los artículos para la revisión

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 27 artículos. De ellos, 15 fueron estudios transversales, 6 de cohortes y 6 metaanálisis. Y con respecto al grupo de revisión o enfermedad analizada, se describen los resultados de 13 estudios centrados en EP, 5 estudios en EA y DC leve/moderado, 2 estudios en EM y 1 estudio en ELA.

En la **Tabla 2** se describen las medias muestrales y de edad por grupo de estudio o enfermedad.

Grupo revisión	Media muestral	Muestra mayor	Muestra menor	Media edad (ponderada)	Mayor media edad	Menor media edad
EP	155.7 ± 93.9	487 ²¹	22 ²²	64,4 ± 3.0	70.7 ± 10.7 ²³	49.8 ± 5.0 ²⁴
EA	132.9 +- 149.9	265 ²⁵	52 ²⁶	70.2 ± 4.7	80.0 ± 7.0 ²⁷	62.5 ± 6.8 ²⁶
EM	56.3 +- 80.3	20 ²⁸	149 ²⁹	40.3 ± 2.0	41.0 (35.0-50.0) ²⁹	37.0 ± 9.5 ²⁸
ELA*³⁰	30.0	30	-	67.3 ± 8.2	67.3 ± 8.2	-

Tabla 2. Medias muestrales y de edad por grupo de revisión. *EP: Enfermedad de Parkinson. EA: Enfermedad de Alzheimer. EM: Esclerosis múltiple. ELA: esclerosis lateral amiotrófica.*

*Artículo único

A continuación, se desarrollan los resultados obtenidos en los estudios transversales y de cohortes revisados. Asimismo, estos se describen y resumen en la **Tabla 3**.

Con respecto a los estudios que han evaluado la alteración olfativa en la EP, en el estudio de Masala et al³¹ con 96 pacientes con EP y 51 controles, encontró que la alteración del olfato era mayoritariamente prevalente en los pacientes con EP (99%) de manera significativa en todos sus dominios (identificación, detección de umbrales y discriminación). Además, también encontró una correlación negativa entre la identificación olfativa y una mayor severidad de los síntomas motores en estos pacientes.

Jalali et al³² estudió 104 pacientes con EP y encontró que en un 96.8% de estos presentaron alteración del olfato medida con el Iran-SIT, fundamentalmente en aquellos con dominancia del temblor.

En el estudio transversal de Roos et al³³ con 295 pacientes con EP, se describió una correlación entre la alteración del olfato medida con UPSIT y las alteraciones autonómicas, del sueño, la depresión y la ansiedad, así como con la severidad de los síntomas de la enfermedad. También, que una mayor alteración del olfato se correlaciona con una mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en núcleo caudado y putamen.

En la cohorte retrospectiva de Yoo et al³⁴, una mayor proporción de los pacientes con hiposmia y anosognosia olfativa (AO), según las puntuaciones en CCSIT, presentaron una alteración cognitiva leve de base y demencia en el seguimiento, aparte de mostrar un empeoramiento clínico más rápido en funciones ejecutivas y global cognitiva que aquellos pacientes normósicos o sin AO.

En el estudio retrospectivo de Lee et al³⁵, con 108 pacientes con EP encontraron que los pacientes normósicos mejoraron más los síntomas axiales tras el tratamiento de la enfermedad que aquellos con alteración del olfato, medida mediante KSST. Además, estos últimos desarrollaron en mayor medida la marcha congelada durante el seguimiento.

En el estudio transversal de Elhassanien³⁶ con 22 pacientes con EP con dominancia de temblor (EPDT), 36 con temblor esencial (TE) y 24 controles se observó una disminución significativa de todos los dominios del olfato medidos con el SST en los pacientes con

EPDT en comparación con el resto de los grupos, además de una disminución de sus bulbos olfatorios, no en cambio en los pacientes con TE.

En el estudio transversal con 27 pacientes con EP y 17 controles de Trentin et al³⁷, se encontró que en los pacientes con EP se alteraron tanto la puntuación TDI, como los diferentes dominios del olfato por separado (identificación, discriminación y umbrales de detección). Se observó la superioridad del TDI para la valoración de los pacientes frente a sus subtestso dominios.

Otros autores también han analizado la alteración del olfato en diferentes variantes de la EP. Por ejemplo, en el estudio de cohortes de Saunders-Pullman et al³⁸ con un grupo de 162 pacientes con EP con variante LRRK2 y otro de 198 pacientes con EP idiopática, se usó el test UPSIT para evaluar la asociación entre el funcionamiento del olfato de base y la progresión del funcionamiento motor y cognitivo. Concluyeron que el grupo con EP idiopática presentaba una mayor afectación del olfato, en cambio los que lo presentaban en el grupo EP LRRK2 fueron más jóvenes y presentaron una mayor progresión del deterioro motor. En el estudio de Nabizadeh et al³⁹ con seguimiento de 4 años, presentaron una cohorte de 487 pacientes con EP y una cohorte con 197 controles. Investigaron la relación entre la disfunción del olfato medida con el UPSIT con los síntomas motores y no motores de la enfermedad en tres subtipos de la enfermedad, la indeterminada, la EPDT y en la inestabilidad postural con deterioro de la marcha. Concluyeron una correlación entre el UPSIT y las alteraciones motoras y no motoras en EPDT, no en los demás grupos.

Finalmente, dentro de los estudios revisados, en el estudio transversal de Stewart et al⁴⁰ se incluyeron 33 pacientes con EP, 12 de ellos con DCL y 21 con cognición normal, encontraron que los pacientes con cognición normal presentaban mejor UPSIT y menos alteraciones en la RMN; también, que la severidad de la alteración del olfato está relacionada con el deterioro cognitivo.

Otros estudios no han encontrado relación entre la alteración del olfato y el déficit cognitivo en pacientes con EP. Por ejemplo, Camargo et al⁴¹, en su estudio transversal con 42 pacientes con EP y 38 controles sanos, no encontraron correlación entre el déficit cognitivo de los pacientes y la alteración en la detección del olfato evaluada mediante SST-12. En cambio, sí que hallaron una correlación positiva entre los pacientes con EP y alteración del olfato y la alteración de la atención. En el estudio retrospectivo de Fujio et al⁴² con 56 pacientes no se encontró tampoco una relación entre los resultados del Open Essence (OE) y la disminución cognitiva entre su primera y última evaluación a lo largo de un período de seguimiento de 3 años.

En el caso de EA, en el estudio transversal de Yoshii et al⁴³ con 55 pacientes con EA y 27 pacientes con DCL, se objetivó una correlación significativa entre la disfunción olfativa, evaluada mediante la prueba de OSIT-J, y la cognitiva, sobre todo en tareas de recuerdo de palabras, en orientación y praxis ideacional. Además, el déficit olfativo fue proporcional al grado de atrofia del lóbulo temporal medial. En el estudio transversal de Lian et al⁴⁴ con 60 pacientes con EA, los pacientes con una alteración significativa de función cognitiva global, memoria, atención, lenguaje y capacidad visuoespacial fueron aquellos con alteración del olfato, medida en este caso mediante SST. Los pacientes estudiados también presentaron una reducción significativa del volumen hipocampal y de la amígdala, entre otras estructuras. En el estudio transversal de Doorduijn et al⁴⁵ con 30 pacientes con EA, 22 con DCL y 40 controles, encontraron una menor puntuación en la prueba de olfato SST en los pacientes con EA y DCL, sobre todo en la identificación y discriminación de olores.

Wang et al⁴⁶, en su estudio transversal con 84 pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (DCS), 129 con DCL, 52 con EA y 35 controles observó que la alteración de la IO (medida mediante SST-16) está ya presente en el DCS y aumenta en el DCL y EA respectivamente. También encontró correlación de la IO con el empeoramiento de la cognición ya en la fase de EA.

En el estudio transversal de Thomas et al⁴⁷, se valoraron 90 pacientes con DCL y 32 controles con el objetivo de comparar la alteración del olfato entre pacientes con DCL y probables cuerpos de Lewy (CL) y pacientes con DCL y EA mediante el uso del SST-16. Se describió una mayor alteración del olfato en DCL-CL que en DCL-EA.

En el caso de EM, en una cohorte retrospectiva de 149 pacientes, Da Silva et al⁴⁸ describieron una mayor severidad de la clínica en el seguimiento en pacientes con clínica progresiva y alteración del olfato medido con B-SIT. También encontraron un mayor riesgo de muerte en pacientes con alteración del B-SIT. Duz et al⁴⁹ en su cohorte retrospectiva de 10 pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR), 10 pacientes con síndrome radiológico aislado (SRA) y 10 controles, se encontró una alteración significativa del olfato medido mediante SST en los pacientes con EMRR y de los umbrales de detección en los SRA. Ambos grupos presentaron alteración cognitiva si tenían también afectado el olfato. Finalmente se describió una correlación fuerte entre el aumento de los UDO y la fase inflamatoria temprana de la enfermedad, dado que la inflamación del tracto olfatorio impide un buen proceso de los olores.

En su estudio transversal, Masuda et al³⁰, valoraron a 30 pacientes con ELA comparándolos con 53 controles. La puntuación del test OSIT-J fue significativamente menor en los enfermos de ELA y se correlacionó la alteración del olfato con la disfunción cognitiva frontotemporal en este grupo.

En relación con los metaanálisis revisados (**Tabla 4**), todos encontraron una correlación entre la alteración del olfato y la enfermedad neurodegenerativa que estudiaron.

Sui et al⁵⁰, a su vez, estudió la asociación entre el desarrollo de hiposmia y la EP. Para ello analizó 7 artículos, los test de olfato más utilizados siendo el SSIT y el B-SIT. Se observó la relación significativa entre hiposmia y aumento de riesgo para EP.

Alonso et al⁵¹ hipotetizaron que la alteración del olfato está presente una vez se realiza el diagnóstico de EP. En este metaanálisis se incluyeron 104 estudios. El UPSIT fue el test realizado en más ocasiones. Se objetivó la alteración de la identificación del olfato en los pacientes con EP en comparación con los controles, independientemente del test de olfato utilizado. Además, no encontraron diferencias en la alteración del olfato en los pacientes con EP de larga duración y en los de EP reciente.

Janssen Daalen et al⁵², analizaron 8 estudios con pacientes con EP para valorar la asociación entre la disfunción del olfato y la incidencia de EP. De nuevo, el test más utilizado fue el UPSIT. Los resultados apuntaron a que la alteración del olfato puede sugerir el diagnóstico de EP en poblaciones con alta proporción de mujeres envejecidas y en pacientes con trastorno de la conducta del sueño REM.

Kotecha et al⁵³, con el objetivo de determinar si la alteración del olfato es un potencial biomarcador para la EA valoraron 10 artículos diferentes que a su vez estudiaban población con EA, con DCL o ambos. Los test de olfato más usados fueron el UPSIT y el SSIT-16. Concluyeron la presencia de una alteración significativa de la identificación del olfato en los pacientes con EA y DCL en comparación con los controles.

En el metaanálisis de Jung et al⁵⁴ se hipotetizó que la disfunción olfatoria entre pacientes con DCL y EA es diferente y que ésta puede servir como herramienta de *screening* en el diagnóstico precoz del DCL. Se incluyeron 12 estudios. El UPSIT fue el test más usado. Se concluyó una mayor disminución de la función olfativa en pacientes con EA que con DCL, afectándose en mayor medida la identificación del olfato.

Por último, el estudio de Jobin et al⁵⁵ incluyó 5 artículos. Estudió si DCS está asociado a la disminución de la capacidad para la identificación de los olores. Los resultados confirmaron la presencia de un empeoramiento leve de la IO en estos pacientes en comparación con los controles.

Autor	Diseño estudio	N	Criterios exclusión	Edad	Género (H/M) (%)	Tests principales de enfermedad	Test olfato	Resultados a destacar	Limitaciones
Camargo et al, Brasil (2018) ²³	Transversal	EP: 42 Controles: 38	EP en estadio avanzado, síntomas psicóticos graves, otra demencia no filiada, cambios cognitivos en el último año	EP: 70.7 ± 10.7 C: 69.2 ± 6.5	EP: 62/38 C: 53/47	- H&Y Scale - UPDRS-III - SCOPA-Cog - MMSE - MDS Criteria	SST-12	No correlación entre déficit cognitivo y SST-12 en pacientes con EP. Correlación entre alteración del olfato en pacientes con EP y la alteración de la atención.	Muestra pequeña. EP de larga evolución, con elevada tasa de demencia. Sólo IO.
Masala et al, Italia (2018) ⁵⁶	Transversal	EP: 96 Controles: 51	Causa conocida de la EP, EP atípica, demencia, enfermedades psiquiátricas concomitantes, rinosinusitis aguda o crónica, enfermedad sistémica ligada a alteración del olfato, alteración del olfato conocida.	EP: 67.8 ± 8.2 C: 65.1 ± 11.8	EP: 59/37 C: 25/26	- Criterios de Gelb - UKPDSBB - H&Y Scale - UPDRS-III - MoCA	SST	Alteración del olfato en EP: 99% (46 anosmia y 53 hiposmia). En controles: 33% EP: alteración significativa de la UDO, DO e IO. También del TDI Correlación negativa entre severidad de los síntomas motores e IO y TDI. También entre apatía y UDO, DO, IO y TDI.	No causalidad
Jalali et al, Irán (2019) ⁵⁷	Transversal	EP: 104	Obstrucción nasal, poliposis nasosinusal, alergia severa u otras alteraciones nasales. MMSE <18	EP: 64.1 ± 5.7	66/38	- MDS Criteria - H&Y Scale	Iran-SIT	Prevalencia: hiposmia leve 32.6%, hiposmia severa 44.6%, anosmia 19.6% Correlación significativa entre alteración del olfato y edad avanzada (>60a) A menor puntuación del Irán-SIT, mayor estadio del H&Y. Subtipos EP: diferencias en IO entre subtipos. Mayor alteración del olfato en pacientes con TDPD que en los PIGD o LOPD	No causalidad. Sólo IO. Estudio de pacientes relativamente sanos >70 años. Ninguno diagnosticado de inicio precoz de EP
Yoo et al, Corea del Sur (2019) ⁵⁸	Cohorte retrospectiva	EP: 77	Pacientes analfabetos, si demencia ya establecida, hiperintensidades en materia blanca, EP antes de los 40 años, patología que cause alteración del olfato, seguimiento de menos de 5 años, si enfermedad neurológica, psiquiátrica o metabólica, si diagnóstico de otra enfermedad diferente de EP durante el seguimiento	Normosmia: 60.5 (54.5-67.0) Hiposmia sin anosognosia (AO): 65.5 (60.5-69.8) Hiposmia con anosognosia: 66 (60.0-70.3)	Normosmia: 6/9 Hiposmia sin anosognosia: 23/17 Hiposmia con anosognosia: 11/11	- UKPDSBB - UPDRS-III - RBD Screening Questionnaire - BDI - K-BNT - MMSE *RMN *PET	CCSIT	Alteración olfativa en 80.5% pacientes con EP. De estos, 28.6% AO+. Mayor proporción de DCL de base en pacientes con Hiposmia-AO+ que AO- Mayor descenso de MMSE en pacientes con Hiposmia-AO+ y AO- que en Normosmia. Entre grupos con Hiposmia, mayor afectación cognitiva en AO+. Mayor ratio de conversión a demencia en grupo Hiposmia-AO+ que en Hiposmia-AO- y en Normosmia	Muestra pequeña. Sólo IO. Corte a 9 del CCSIT puede ser arbitrario. Sesgo de confusión con algunos factores de riesgo.
Roos et al, Países Bajos (2019) ⁵⁹	Transversal	EP: 295, de estos 155 con DaT-SPECT	UPSIT no realizado	EP: 65.3 ± 10.4 DaT-SPECT: 65.4 ± 10.7	EP: 179/116 DaT-SPECT: 95/60	- UKPDSBB - H&Y Scale - UPDRS-III - MMSE - SCOPA - BDI/BAI *DaT-SPECT	UPSIT	Correlación entre alteración del olfato y alteración autonómica, del sueño, depresión y ansiedad. Asociación entre deterioro del olfato y mayor severidad de los síntomas motores. A mayor alteración del olfato, mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en núcleo caudado y putamen	No se tuvo en cuenta la dosis de medicación dopaminérgica. No se excluyeron los pacientes con alteración del olfato por otras causas, como TCE o enfermedades nasosinuales.

Tabla 3. Artículos de revisión transversales y de cohortes*

Autor	Diseño estudio	N	Criterios exclusión	Edad	Género (H/M)	Tests principales de enfermedad	Test olfato	Resultados a destacar	Limitaciones
Yoshii et al, Japón (2019) 27	Transversal	EA: 55 Deterioro cognitivo leve (DCL): 27	Fumadores activos, patologías nasales que alteren el olfato, epilepsia, alcoholismo, depresión, hidrocefalia normotensiva, hipotiroidismo, toma de medicación que altere las funciones cognitivas, alteraciones visuales o auditivas graves	AD: 80 ± 7 DCL: 76 ± 10	AD: 21/34 DCL: 8/19	- Criterios DSM-IV - NINCDS - NIA-AA - ADAS-Jcog *RMN	OSIT-J	Diferencia significativa de puntuación de OSIT-J entre pacientes con AD y DCL. Correlación entre OSIT-J y ADAS-Jcog y entre OSIT-J y atrofia cerebral en todos los pacientes. Correlación entre alteración de la memoria en resultados de ADAS-Jcog y OSIT-J. Asociación entre disfunción del olfato y atrofia del lóbulo temporal medial (hipocampo y región parahipocampal)	No causalidad. No se pudo establecer nivel de educación de los pacientes.
Lian et al, China (2019) 60	Transversal	EA: 60 (30 con alteración del olfato (AO) y 30 sin ella)	Otras enfermedades neurodegenerativas, alteraciones que pueden afectar al olfato, exposición de larga duración a sustancias volátiles, antecedentes de abuso de drogas	AO: 66.4 ± 11.7 No AO: 65.3 ± 10.0	AO: 33/67 No AO: 43/57	- NIA-AA - MMSE - AVLT - BNT - ADL *RMN	SST	Alteración de UDO, DO e IO en el grupo con alteración del olfato. Mayor correlación de UDO e IO con el nivel global de cognición. Alteración significativa de función cognitiva global, memoria, atención, lenguaje y capacidad visuoespacial en el grupo con AO. Reducción significativa del volumen hipocampal y amígdala si AO. También del espesor de los córtex entorrinal, temporal inferior y medio y fusiforme. Asociación significativa entre menor MMSE y espesor de los córtex descritos y menor TDI	Muestra pequeña. No grupo control sano. No causalidad.
Doorduyn et al, Países Bajos (2020) 26	Transversal	EA: 30 DCL: 22 Controles: 40	<50 años, MMSE<19, fumadores activos, enfermedad psiquiátrica, enfermedad neurológica que afecte el olfato y el gusto (excepto EA), diagnóstico de neoplasia no cutánea	EA: 62.5 ± 6.8 DCL: 69.8 ± 7.2 C: 69.5 ± 9.4	EA: 18/22 DCL: 16/6 C: 14/16	- NIA-AA - MMSE - TMT A	SST	TDI menor en pacientes con EA y DCL, sobre todo en IO y DO. No diferencias significativas en los UDO entre los 3 grupos. Relación entre TDI bajo, IO u DO y alteración de la memoria	No causalidad. Muestra pequeña, joven y estadios tempranos. En el grupo DCL: pacientes con DCL amnésica y no amnésica.
Da Silva et al, Portugal (2020) 29	Cohorte retrospectiva (seguimiento de 10 años)	EM: 149	Exacerbación reciente de la EM, otras alteraciones del sistema nervioso central, enfermedades que puedan alterar el olfato	EM: 41 (35-50)	EM: 47/102	- EDSS - MSSS - ARMSS - MMSE	B-SIT	Más odds de tener una alteración del olfato en pacientes con EM progresiva (secundaria>primaria) en comparación con aquellos con el tipo remitente-recurrente. Aun así, no predice el cambio de remitente-recurrente a progresiva. Mayor severidad de la clínica en el seguimiento en pacientes con clínica progresiva y alteración del olfato. Mayor HR de muerte en pacientes con alteración del B-SIT	Muestra pequeña. Sólo IO. Recogida de información retrospectiva
Fujio et al, Japón (2020) 61	Cohorte prospectiva (3 años de seguimiento)	EP: 56 al inicio, 42 al final	Enfermedad nasosinusal, TCE previo, en tratamiento por alteración del olfato, ocupación sinusal en RMN	PD: inicio 67.8	PD: inicio 27/29, final 26/16	- MMSE	JSO OE	Mayor alteración del olfato en hombres que en mujeres, sobre todo entre 50-69 años, no en los mayores de 70. No relación entre OE y disminución del MMSE entre la primera y la última evaluación	Muestra pequeña. Elevado número de pérdida de seguimiento. Sólo uso de MMSE

Tabla 3. Artículos de revisión transversales y de cohortes*

Autor	Diseño estudio	N	Criterios exclusión	Edad	Género (H/M)	Tests principales de enfermedad	Test olfato	Resultados a destacar	Limitaciones
Lee et al, Corea del Sur (2021) ⁶²	Cohorte retrospectiva	EP: 108 (Normosmia: 29, Hiposmia: 79)	Parkinsonismo secundario o atípico, alteraciones rinológicas estructurales o funcionales	EP-N: 58.9 ± 10.6 EP-H: 66.2 ± 9.1	EP-N: 19/10 EP-H: 43/36	- MDS Criteria - UPDRS - MMSE - MoCA	KSST	Mejoría significativa de las funciones motoras en EP-N con el tratamiento en comparación con EP-H, sobre todo en síntomas axiales. Mayor desarrollo de demencia, no significativo en pacientes EP-H. Mayor desarrollo de marcha congelada en pacientes EP-H durante el seguimiento, pudiendo ser un marcador para su desarrollo	Pacientes en estadio temprano. Causalidad limitada. No medir factores de confusión en los pacientes con marcha congelada
Masuda et al, Japón (2021) ⁶³	Transversal	ELA: 30 Controles: 53	Enfermedad pulmonar o de vía aérea superior	ELA: 67.3 ± 8.2 C: 68 ± 6.9	ELA: 28/25 C: 20/10	- Criterios El Escorial - ALSFRS-R - MMSE - FAB - ADAS-Jcog - BDI *RMN	OSIT-J	OSIT-J fue significativamente menor en pacientes con ELA Correlación entre OSIT-J en pacientes con ELA y disfunción cognitiva frontotemporal, no en funciones visuoespacial o del lenguaje. Correlación entre OSIT-J y atrofia en la corteza orbitaria medial bilateral y el hipocampo derecho.	Muestra pequeña No evaluación de tareas dependientes del córtex orbitofrontal (cognición, emoción y comportamiento)
Duz et al, Turquía (2021) ²⁸	Cohorte prospectiva	EM recurrente-remitente (EMRR): 10 Síndrome radiológico aislado (SRA): 10 Controles: 10	Pacientes pediátricos, embarazadas, antecedente TCE, alteración del olfato preexistente, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, demencia, encefalitis, ictus, enfermedades psiquiátricas, radioterapia, cirugía nasosinusal o cerebral, otras enfermedades neurodegenerativas	EMRR: 37 ± 9.5 SRA: 33.2 ± 7.5 C: 33.4 ± 3.5	EMRR: 2/8 SRA: 3/7 C: 3/7	- SMMSE - BDI - EDSS	SST	Alteración significativa del olfato en EMRR. En los SRA, alteración de los UDO, aunque TDI global normal. Pacientes con EMRR y SRA y alteración del olfato presentan afectación cognitiva (atención, memoria y funciones ejecutivas). Relación entre disminución del UDO y fase inflamatoria temprana de la enfermedad. Alteración de IO y DO si ya hay neurodegeneración.	Muestra pequeña Todos los pacientes en estadio inicial de la enfermedad, sin alteración cognitiva
Elhassanien et al, Egipto (2021) ²²	Transversal	EP variante temblor-dominante (EPTD): 22 Temblor esencial (TE): 36 Controles: 24	Parkinsonismo secundario, enfermedades endocrinológicas, renales o hepáticas comórbidas, pacientes no colaboradores, contraindicación para RMN o patología nasosinusal	EPTD: 57.7 ± 3.5 TE: 62.6 ± 4.6 C: 62.0 ± 6.7	EPTD: 14/8 TE: 20/16 C: 16/8	- MDS Criteria - UPDRS-III *RMN	SST	Ninguno de los pacientes con EPTD fue normósico (anosmia>hiposmia). En el grupo TE 75% fue hipósico y el 29.2% en los controles. Disminución significativa de UDO, IO, DO y TDI en el grupo EPTD en comparación con el resto. Disminución significativa de UDO, IO y TDI en el grupo TE en comparación con controles. Disminución significativa del volumen de los bulbos olfatorios en grupo EPTD. Correlación negativa entre duración del EP y alteración del olfato, no en TE.	Muestra pequeña Heterogeneidad entre duración y método de determinación de gravedad de enfermedad en los grupos
Wang et al, China (2021) ²⁵	Transversal	Deterioro cognitivo subjetivo (DCS): 84 DCL: 129 EA: 52 Controles: 35	Historia de otra enfermedad neurodegenerativa, con psicosis o enfermedad psiquiátrica	DCS: 67 ± 5.6 DCL 67.8 ± 8.6 EA: 71.2 ± 10.3 C: 67.5 ± 5.3	DCS: 32/52 DCL: 41/88 EA: 23/29 C: 18/17	- NINCDS - Criterios de Peterson - MMSE - AVTL - BNT	SST-16	IO: C < DCS < DCL < EA. Estando presente ya en DCS. Peor IO se asocia con peor cognición en la EA. IO: correlación fuerte con la memoria	No causalidad Sólo estudia medidas neuropsicológicas Sólo IO No exclusión

Tabla 3. Artículos de revisión transversales y de cohortes*

Autor	Diseño estudio	N	Criterios exclusión	Edad	Género (H/M)	Tests principales de enfermedad	Test olfato	Resultados a destacar	Limitaciones
Trentin et al, Brasil (2022) ⁶⁴	Transversal	EP: 27 Controles: 17	Psicosis, demencia, alguna enfermedad que pueda causar alteración del olfato (TCE, patología nasosinusal crónica, etc)	EP: 65.6 ± 9.7 C: 61.4 ± 7.4	EP: 11/16 C: 3/14	- MDS Criteria - MoCA	SST	Ningún paciente EP tuvo un SST normal. Resultados significativamente peores de UDO, IO, DO y TDI en pacientes EP en comparación con los controles. Correlación entre cognición y TDI Superioridad del uso del TDI para evaluación de los pacientes que sus subtests (IO, DO, UDO)	Muestra pequeña Sólo estudio en un centro. Prevalencia alta de alteración del olfato en controles.
Saunders-Pullman et al, Estados Unidos (2022) ⁶⁵	Cohortes	EP LRRK2: 162 EP Idiopática (EPI): 198	-	EP LRRK2: 67.6 ± 9.5 EPI: 65.4 ± 10.5	EP LRRK2: 54/46 EPI: 63/37	- UKPDSBB - UPDRS - MoCA - GDS	UPSIT	Mejor UPSIT en el grupo EP LRRK2 que en EPI En el grupo EP LRRK2, los pacientes con peor UPSIT fueron significativamente más jóvenes. Además, correlación entre peor UPSIT y mayor progresión del deterioro motor Mayor deterioro en pacientes con peor UPSIT en el grupo EPI.	Seguimiento corto No todos los pacientes tuvieron un seguimiento
Thomas et al, Reino Unido (2022) ⁶⁶	Transversal	DCL: 90 (38 probable DCL-CLewy, 19 posible DCL-CL, 33 DCL-EA) Controles: 32	Demencia, no alteración cognitiva objetiva, etiología vascular o frontotemporal, parkinsonismo presente >1 año previo a alteración cognitiva	Prob. DCL-CL: 74.1 ± 6.6 Pos. DCL-CL: 73 ± 7.3 DCL-EA: 74.6 ± 7.5 C: 73.9 ± 7.2	Prob. DCL-CL: 33/5 Pos. DCL-CL: 10/9 DCL-EA: 16/17 C: 23/9	- MDS Criteria - NIA-AA - UPDRS-III - Escala Epworth - GDS *DaT-SPECT	SST-16	Total SST-16: relación significativa con el nivel de cognición global, no con la disfunción motora. No correlación entre SST-16 y exploración subjetiva del olfato. Mayor alteración del olfato en DCL-CL que en DCL-EA Corte de SST-16 en ≤7 para diferenciar entre DCL-CL y DCL-EA.	Diferencia significativa de género entre los grupos
Almeida et al, Brasil (2022) ²⁴	Transversal	EP: 20 Controles: 9	Historia familiar de EP, exposición neurotóxica, fumadores activos si patología aguda de vía aérea superior, rinitis o sinusitis, alteración psiquiátrica, TCE, MMSE <20 si analfabetos, <5a de educación	EP: 49.8 ± 5.0 C: 60.8 ± 9.6	EP: 13/7 C: 6/3	- UKPDSBB - H&Y Scale - UPDRS-III - ADL - MMSE *DaT-SPECT *Ecografía transcraneal (ETC)	SST-16	Mayor alteración del olfato en EP que en controles. Correlación entre SST-16 y SPECT y correlación negativa entre SST-16 y ecografía transcraneal (ETC). La valoración con SST-16 + ETC se equiparó al diagnóstico de confirmación con SPECT (<i>gold standard</i>) para sospecha de EP.	Muestra pequeña, sobre todo en controles.
Nabizadeh et al, Irán (2022) ²¹	Transversal y cohortes (4 años)	EP: 487 Controles: 197	Enfermedades psiquiátricas o médicas comórbidas	EP: 61.7 ± 9.7 C: 61.4 ± 11.0	EP: 335/152 C: 131/66	- MDS Criteria - H&Y Scale - UPDRS - ADL - MoCA - GDS - Epworth Scale - SCOPA-AUT	UPSIT	Mayor alteración del olfato en EP que en controles. Correlación entre UPSIT y estadio H&Y, alteraciones motoras y no motoras en el subgrupo con dominancia del temblor (DT). No correlación con otros subtipos de EP. No correlación entre alteración del olfato y de funciones psicológicas.	Muestra pequeña en algunos subtipos de EP
Stewart et al, Canadá (2023) ⁶⁷	Transversal	EP: 33 (12 EP-DCL y 21 EP-cognición normal)	Alteración de la visión o audición no corregida, contraindicación para RMN, condiciones comórbidas que afecten la cognición	EP: 62.0 ± 6.4	EP: 19/14	- H&Y Scale - MSD Criteria - TMT *RMN	UPSIT	Mejor UPSIT y menor alteraciones en RMN en EP-CN que en EP-DCL. Pacientes EP-DCL: anósmicos; en cambio los EP-CN: hipósmicos. La severidad de la alteración del olfato está relacionada con el deterioro cognitivo	Sesgos culturales con UPSIT. Muestra pequeña

Tabla 3. Artículos de revisión transversales y de cohortes*

***Tabla 3.** Artículos transversales y de cohortes incluidos en la revisión.

ADAS-JCog: Alzheimer Disease Assessment Scale- Cognitive subscale Japanese versión, **ADL:** Activities of Daily Living, **ALSFRS-R:** Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale- Revised, **ARMSS:** Age-Related Multiple Sclerosis Severity, **AVLT:** Auditory Verbal Learning Test, **B-SIT:** Brief-Smell Identification Test, **BAI:** Beck Anxiety Inventory, **BDI:** Beck Depression Inventory, **BNT:** Boston Naming Test, **CCSIT:** Cross-Cultural Smell Identification Test, **EDSS:** Extended Disability Status Scale, **FAB:** Frontal Assessment Battery, **GDS:** Geriatric Depression Scale, **H&Y:** Hoehn and Yahr, **Iran-SIT:** Iran Stick Identification Test, **JSO:** Jet Stream Olfactometry, **LOPD:** late-onset Parkinson disease, **MDS:** Movement Disorder Society, **MMSE:** Mini-Mental State Examination, **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment, **MSSS:** Multiple Sclerosis Severity Scale, **NIA-AA:** National Institute on Aging-Alzheimer's Association, **NINCDS:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, **OE:** Open Essence, **OSIT-J:** Odor Stick Identification Test for Japanese, **PIGD:** postural instability and gait difficulty, **RBD:** Rapid eye movement sleep Behavior Disorder, **RMN:** resonancia magnética nuclear, **SCOPA-Cog:** Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition, **SST:** Sniffin Stick Test, **TDPD:** tremor-dominant Parkinson disease, **TMT A:** Trail Making Test part A, **UKPDSBB:** Parkinson's Disease Society Brain Bank, **UPDRS:** Unified Parkinson Disease Rating Scale, **UPSIT:** University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Autor	Enfermedad neurodegenerativa	Comparación	Nº artículos incluidos	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Tests de olfato estudiados	Heterogeneidad (I ²)	Resultados
Kotecha et al, Reino Unido (2018) ⁶⁸	Enfermedad de Alzheimer (EA) Deterioro cognitivo leve (DCL)	EA vs controles DCL vs controles EA y DCL vs controles	10: - EA: 9 - DCL: 7 - EA + DCL: 6	Publicación entre 2006-2017, diagnóstico clínico de EA o DCL según NINCDS-ADRDA, grupo control pareado por edad, uso de test de olfato validado, resultados presentados sin procesar (raw data), estudios controlados y randomizados	Caracterización insuficiente de la muestra de EA o DCL, no grupo control, medida de test de olfato incorrecta o mal tomada	UPSIT-10 (4) SSIT-16 (3) UPSIT-12 (1) UPSIT-20 (1) SSIT (1) SSIT-12 (1) SSDT-16 (1) B-SIT-12 (1)	AD: 75% DCL: 61%	Diferencia significativa de IO entre pacientes con EA y controles. Diferencia significativa de IO entre pacientes con DCL y controles.
Sui et al, China (2019) ⁶⁹	Enfermedad de Parkinson (EP)	EP vs controles	7	Estudios prospectivos en humanos, pacientes con EP que se sometieron a test de olfato previo al diagnóstico, resultados reportados como RR, OR o HR con IC 95%	Si no reportaron suficientes datos para calcular estimaciones de riesgo, poblaciones duplicadas, escritas en un idioma diferente al inglés, no publicados	SSIT (2) BSIT (2) UPSIT (1) SDOIT (1) No especificado (1)	51.6%	Relación significativa entre hiposmia y aumento de riesgo para EP Mayor riesgo de padecer EP si se presenta hiposmia previa al diagnóstico, en comparación con controles sanos.
Jung et al, Corea del Sur (2019) ⁷⁰	Enfermedad de Alzheimer (EA) Deterioro cognitivo leve (DCL)	EA vs DCL	12	Pacientes con EA diagnosticada mediante NINCDS-ADRDA o DSM-MD III o IV, diagnóstico de DCL mediante criterios establecidos, no demencia comórbida que afecte olfato, pacientes capaces de realizar los tests, medidas con desviación estándar, en inglés	Estudio de animales, enfermedades neurológicas comórbidas que afectan la función olfativa, revisiones o simposios	UPSIT (6) SST (2) BSIT (1) CA-SIT (1) CCSIT (1) 16 olores comunes (1)	45.5%	Mayor disminución de la función olfativa en pacientes con EA que con DCL. Mayor afectación de IO vs UDO o DO
Janssen Daalen et al, Países Bajos (2021) ⁷¹	Enfermedad de Parkinson (EP)	EP vs controles	8	Estudios prospectivos y longitudinales, en caso de estudios con la misma cohorte se seleccionó el de mayor seguimiento	Estudios transversales	UPSIT (4) BSIT (3) SS-16 (2) SS-12 (1)	70.7%	La alteración del olfato puede sugerir el diagnóstico de EP en poblaciones con alta proporción de mujeres, envejecidas y en pacientes con trastorno de la conducta del sueño REM
Alonso et al, Brasil (2021) ⁷²	Enfermedad de Parkinson (EP)	EP vs controles	104	Estudios observacionales (transversales o casos-contróles), uso de test de olfato validado, comparación con controles, no restricción de idioma ni año de publicación	No publicados en revistas <i>peer-reviewed</i> , editoriales, cartas o comentarios a publicaciones previas, artículos de revisión, estudios longitudinales o caso único.	UPSIT (45) SS-48 (18) SS-16 (16) B-SIT (13) OSIT-S (7) SS-12 (6) Open Essence (2)	70%	Alteración del olfato (IO) significativa en pacientes con EP en comparación con los controles, independientemente del test de olfato utilizado. Menor heterogeneidad en el uso de UPSIT en comparación con otros test. Pacientes con EP de larga duración no tiene una alteración del olfato significativamente diferente a los pacientes con EP reciente.
Jobin et al, Canada (2021) ⁷³	Deterioro cognitivo subjetivo (DCS)	DCS vs controles	5	Comparación con controles, hombres y mujeres >50 ^a , no alteraciones cognitivas objetivas en el grupo DCS, uso de test de olfato validado	<50a, deterioro cognitivo presente, enfermedad psiquiátrica o neurológica que afecte la cognición.	SSIT (2) UPSIT (1) CC-SIT (1) OPID (1)	30%	Empeoramiento leve de la IO detectable en pacientes con DCS en comparación con controles.

Tabla 4. Metaanálisis incluidos en la revisión.

BSIT: Brief-Smell Identification Test; **CA-SIT:** Culturally Adapted Smell Identification Test; **CC-SIT:** Cross-Cultural Smell Identification Test; **NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Related Disorders Association; **OPID:** Odor Percept Identification; **REM:** Rapid Eye Movement; **SDOIT:** San Diego Odor Identification Test; **SSDT:** Sniffin' Stick Discrimination Test; **SSIT:** Sniffin Stick Identification Test, **UPSIT:** University of Pennsylvania Smell Identification Test.

DISCUSIÓN

En la presente revisión se resume el estado del arte de la relación entre la alteración del olfato y el diagnóstico precoz y pronóstico de varias enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica.

En otras revisiones se estudia la correlación entre alteración del olfato y la EA^{74,75}, o con la EP⁷⁶⁻⁷⁸, incluso con distintas enfermedades neurodegenerativas^{3,10}. Esta revisión aporta información acerca de la alteración del olfato en cuatro enfermedades neurodegenerativas, incluyendo diferentes tipologías de estudio, tanto descriptivos como analíticos, centrándonos en el estudio de aquellos trabajos que han analizado el olfato con pruebas de olfato estandarizadas.

En relación a la EP, la mayoría de los estudios revisados describen una mayor afectación del olfato en los enfermos que en los controles, pudiéndose considerar un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad^{21,22,24,56-59,62,64,65,67,69,71,72}. Dicha alteración se ha observado a nivel cognitivo, de atención o empeoramiento de los síntomas motores. También a nivel funcional y estructural mediante el uso de diagnóstico por la imagen. Incluso, Elhassanien et al y Jalali et al^{22,57} concluyen que los pacientes con predominio de temblor parecen tener un olfato más alterado. Y Lee et al⁶², una mejor respuesta al tratamiento de la EP en aquellos que presentaron normosmia al diagnóstico que los que presentaron hiposmia. Así pues, el estudio del olfato parece ser otro de los signos a tener en cuenta al realizar el diagnóstico y valoración de un paciente con sospecha de EP, ya que su afectación puede darnos información acerca de las características de la enfermedad y de su evolución y pronóstico. Aun así, en dos trabajos^{23,61} no se encontró ninguna correlación entre la alteración del olfato y EP. En el caso de Camargo et al²³, esto se podría deber al uso de una muestra pequeña y con una EP de larga evolución en todos los casos, con demencia avanzada, no valorándose pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. En el de Fujio et al⁶¹, 14 de 56 pacientes con EP ya establecido (un 25%) no realizaron el seguimiento de 3 años por distintos motivos (cambio de hospital de referencia, abandono del estudio, etc). La valoración del deterioro cognitivo se realizó sólo con el MMSE. Este test valora diferentes funciones de diferentes zonas cerebrales (temporal, hipocampo y prefrontal), no todas ellas se encuentran afectadas en la evolución de la EP, por lo que su uso puede servir como *screening* pero no para la caracterización específica de la demencia en la EP. En cuanto a sesgos que podamos encontrar en estos estudios, en varios de ellos la muestra de estudio es pequeña^{22-24,58,61,64,67}, resultando en una posible falta de representatividad externa. Además, no se valoran a los pacientes en el mismo estadio de la enfermedad, ya que por ejemplo Camargo et al²³ incluyó pacientes con demencia ya establecida y Jalali et al⁵⁷ o Lee et al⁶² a pacientes en etapas tempranas de la EP. A destacar, Roos et al⁵⁹ no tuvieron en cuenta posibles causas de alteración del olfato como los traumatismos craneoencefálicos o enfermedades nasosinusales.

Todos los trabajos revisados que valoraron pacientes con EA^{25-27,60,66,68,70} relacionaron una mayor afectación cognitiva en aquellos pacientes con un olfato alterado, sobre todo si se altera la IO. Además, Wang et al²⁵, al analizar controles, pacientes con DCS, DCL y EA describió un empeoramiento progresivo del olfato a medida que avanza la demencia en estos pacientes. Como limitación de este estudio, hay que tener en cuenta que no se descartó que los pacientes presentaran alguna patología nasosinusal en el momento de la valoración, así que el efecto de la alteración del olfato podría estar sobrestimado. Aun así, sus hallazgos se correlacionan con los de Jung et al⁷⁰ y Kotecha

et al⁶⁸, que también describieron una mayor afectación del olfato en los pacientes con EA que en los que presentan un DCL, aunque en ambos ya se puede encontrar una disminución de la función olfativa. Enfocándolo desde un punto de vista opuesto, Devanand et al⁷⁹ en un estudio en población sin demencia conocida también relacionaron cognición y olfato. Siguieron durante cuatro años a una población de ancianos sanos. Se les realizó una valoración cognitiva y olfativa en distintos momentos en el tiempo. Concluyeron que aquellos pacientes que inicialmente presentaron una alteración significativa del olfato y un resultado alterado en la valoración de la cognición, con el tiempo terminaron desarrollando, en su mayoría, una demencia, principalmente una EA. Así pues, aunque el número de estudios revisados en pacientes con EA en esta revisión sea bajo, el hecho de que todos concuerden en describir una correlación entre olfato y memoria apoya el uso de tests de olfato para la caracterización de la enfermedad, ya que se trata de pruebas no invasivas, sencillas y fácilmente reproducibles que aportan información de valor acerca del estado del paciente. Aun así, cabe destacar que todos los estudios incluidos, exceptuando los metaanálisis, se trataron de estudios transversales no pudiendo establecer una relación de causalidad en sus hallazgos.

Con relación a la EM se incluyeron dos estudios^{28,29}. Ambos describieron la alteración del olfato en estos pacientes, además de la relación con una mayor mortalidad en el caso de da Silva et al²⁹, aunque este solo valoró la IO, a diferencia de Duz et al²⁸ que estudió los tres dominios del olfato y su TDI. Por lo tanto, el estudio del olfato también tiene cabida para la caracterización de los pacientes con esclerosis múltiple, aportando información sobre su pronóstico.

En la ELA el estudio revisado⁶³ también describe una mayor afectación del olfato en los pacientes afectados de la enfermedad, relacionándola con la alteración de la función frontotemporal. Dado que no se han encontrado más estudios en pacientes con ELA que cumplieran los criterios para entrar en la revisión, la recomendación de la valoración del olfato en estos pacientes es más controvertida.

Son muchos los test de olfato comercializados. La gran mayoría evalúan sólo la IO, pero en el caso de los Sniffin' Sticks Test también podemos conocer la DO y UDO y, así pues, el TDI. El inconveniente del uso de los SST es el tiempo que se necesita para completarlo de forma correcta. Según los resultados de esta revisión y en concordancia con otros trabajos^{3,80}, teniendo en cuenta que la IO es la que más relación mantiene con la alteración de la cognición, podríamos recomendar qué estudio realizar en función de la enfermedad a valorar. En la EP, se ven alterados todos los dominios del olfato. En la EA lo que se afecta con mayor frecuencia y gravedad es la IO. En el caso de la EM parece ser que los UDO se ven más afectados durante la fase inflamatoria temprana de la enfermedad, en cambio la IO y DO cuando ya hay neurodegeneración²⁸. En la ELA, en el único trabajo incluido se ha objetivado la afectación de la IO, si bien es cierto que tampoco se han estudiado los demás dominios. Así pues, los test que sólo valoran la IO son útiles en todas las enfermedades. De todas formas, en el caso de la EM en estadio temprano proporcionaría más información conocer los UDO, siendo de elección el SST.

Se ha postulado que el análisis del olfato se puede utilizar como herramienta diagnóstica juntamente con la realización de pruebas de imagen en caso de la EP, que la valoración con SST-16 más ecografía transcreaneal se equipara al diagnóstico de confirmación con DaT-SPECT (*gold standard*) ante la sospecha de enfermedad²⁴. En el caso de la EA, ELA y EM no se ha encontrado que el estudio del olfato pueda ser, por sí solo o en combinación con alguna otra prueba, suficiente para llegar al diagnóstico de la patología. Así pues, en el caso de la EP esta afectación parece tener la suficiente entidad y

representación como para considerarse no solo un biomarcador para el *screening* de la enfermedad, sino un instrumento diagnóstico *per se*.

Dada la alteración del olfato en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, parece lógico pensar que su rehabilitación pueda ayudar a frenar su progresión. Cha et al⁸¹, mediante el uso de una terapia de entrenamiento olfativo intenso con 40 olores, redujo los síntomas depresivos y mejoró algunas funciones cognitivas como la memoria, la atención y lenguaje en los pacientes con demencia. Asimismo, también se ha observado un aumento del espesor cortical del hipocampo, aunque no de los bulbos olfatorios, y una mejora de la discriminación de los olores en los pacientes con un DCL que han realizado un entrenamiento del olfato⁸². Una revisión reciente⁸³, confirmó que los estímulos olfatorios pueden tener un papel importante en conseguir una mejor auto-identificación de los pacientes, ya que mejoran el acceso a recuerdos autobiográficos, mejorando su calidad de vida y bienestar.

LIMITACIONES

Las limitaciones de esta revisión subyacen principalmente en la variabilidad entre los diferentes estudios valorados. En primer lugar, sólo se han incluido estudios publicados los últimos 5 años, acotando los resultados a valorar ya que el estudio del olfato en relación a diversas enfermedades neurodegenerativas da lugar a una gran cantidad de publicaciones que, en este caso, fueron acotadas por novedad. También se excluyeron revisiones ya publicadas previamente, para evitar duplicar los datos en nuestros resultados, pero quizás esto haya causado una pérdida de información de otros grupos de trabajo. En segundo lugar, no todos los trabajos revisados incluyeron un grupo control y algunos grupos no tuvieron en cuenta la presencia de enfermedades nasosinusales que pudieran comprometer la olfacción basal de los pacientes, lo cual puede haber sesgado la prevalencia de alteraciones del olfato en las enfermedades estudiadas, al no se considerarse un criterio de exclusión de nuestra revisión. En tercer lugar, en los estudios incluidos se han utilizado diferentes test de olfato validados (SST, SIT en sus distintas versiones, UPSIT y OE), en ocasiones estableciéndose diferentes cortes en la puntuación para establecer qué era considerado normosmia, hiposmia o anosmia. No todos los estudios valoraron los mismos dominios del olfato, ya que algunos solo estudiaron los efectos sobre la IO, y otros tuvieron en cuenta también sus UDO y DO. Por último, se han incluido pocos trabajos acerca de la EM y ELA dado que son también pocos los estudios publicados que relacionen estas patologías con la afectación del olfato; uno de los motivos puede ser que se consideren patologías de afectación sobre todo motora, no esperando que la disminución del olfato pueda ser un signo de aparición temprana. En resumen, todas estas limitaciones y el hecho de que se han valorado diferentes tipos de estudio transversales, de cohortes longitudinales y metaanálisis, repercuten en la homogeneidad de los trabajos y dificultan poder realizar una comparación fidedigna de los resultados.

Es cierto que en este trabajo hay mucha heterogeneidad tanto a nivel de enfermedades revisadas como de test de olfato usados, también en relación a tamaño muestral y características de los pacientes, pero aun así la gran mayoría de los estudios concluyen que la alteración del olfato es un signo conocido y establecido de muchas enfermedades neurodegenerativas, pudiendo aparecer años antes del desarrollo de los síntomas motores o cognitivos. Esto amplía el campo de trabajo y repercusión de la rinología, ya que no limita el estudio del olfato a enfermedades puramente estructurales o anatómicas nasosinusales. En este sentido, sería interesante que los especialistas en el campo de la rinología trabajaran conjuntamente con neurólogos, neuropsicólogos, radiólogos y otros especialistas para poder realizar una homogeneización de las pruebas de olfato

tanto objetivas (olfatometrías, pruebas de imagen funcionales, etc) como subjetivas, pudiendo acotar qué tipo de afectación ocurre con más frecuencia en cada enfermedad para establecer un screening de la patología olfativa lo más fidedigno posible, ya que no en todas se afecta ni evoluciona de la misma forma.

CONCLUSIÓN

El estudio del olfato mediante un test validado ha demostrado ser una buena herramienta de *screening* para el diagnóstico de algunas enfermedades neurodegenerativas, como son la EA, la EP, la EM o la ELA. Dada la afectación temprana de este sentido, incluso previa a la aparición de alteraciones motoras o cognitivas, su estudio debería incluirse en la batería de pruebas diagnósticas que se efectúan a los pacientes con sospecha de deterioro cognitivo. Además, se trata de una herramienta sencilla de realizar, barata y accesible, que puede dar información acerca de la evolución y pronóstico de la enfermedad. Es necesario seguir investigando en la caracterización y homogeneización de pruebas de olfato objetivas y subjetivas, con el fin de establecer un screening de la patología olfativa lo más fidedigno posible en función de la enfermedad neurodegenerativa estudiada.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Referencias bibliográficas incluidas en la revisión importadas y tratadas en el software Mendeley (<https://www.mendeley.com>) en formato .xml y enlace directo:



export.xml

<https://www.mendeley.com/reference-manager/library/groups/private/a09311b4-3196-3cba-bbbe-916b6c837a9a/all-references/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kjelvik G, Evensmoen HR, Hummel T, Engedal K, Selbæk G, Saltvedt I, et al. The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Front Neurol*. 13 de enero de 2021;11.
2. Rolls ET. Taste and smell processing in the brain. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2019. p. 97-118. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444638557000071>
3. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. Vol. 18, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
4. Choi JS, Hur K, Chow M, Shen J, Wrobel B. Olfactory dysfunction and cognition among older adults in the United States. *Int Forum Allergy Rhinol*. 1 de mayo de 2018;8(5):648-54.
5. Haehner A, Masala C, Walter S, Reichmann H, Hummel T. Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *J Neurol* [Internet]. 28 de febrero de 2019;266(2):339-45. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-9135-x>
6. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*. 16 de mayo de 2012;231(1):60-74.
7. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. Vol. 51, *Otolaryngologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 815-25.
8. World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support.
9. Cha H, Kim S, Kim H, Kim G, Kwon KY. Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 1 de enero de 2022;22(1):5-11.
10. Saramago I, Franceschi AM. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Disease. Vol. 30, *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. NLM (Medline); 2021. p. 167-72.
11. Doty RL, Hawkes CH. Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 325-60.
12. Nigro P, Chiappiniello A, Simoni S, Paolini Paoletti F, Cappelletti G, Chiarini P, et al. Changes of olfactory tract in Parkinson's disease: a DTI tractography study. *Neuroradiology*. 1 de febrero de 2021;63(2):235-42.
13. Lee YH, Bak Y, Park C hyun, Chung SJ, Yoo HS, Baik K, et al. Patterns of olfactory functional networks in Parkinson's disease dementia and Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*. 1 de mayo de 2020;89:63-70.
14. Yi JS, Hura N, Roxbury CR, Lin SY. Magnetic Resonance Imaging Findings Among Individuals With Olfactory and Cognitive Impairment. *Laryngoscope* [Internet]. 12 de enero de 2022 [citado 27 de febrero de 2023];132(1):177-87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.29812>
15. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. Vol. 18, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
16. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* [Internet]. febrero de 1984;94(2):176-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1288/00005537-198402000-00004>
17. Doty RL, Marcus A, William Lee W. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test(CC-SIT). *Laryngoscope* [Internet]. marzo de 1996;106(3):353-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-199603000-00021>
18. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. «Sniffin" sticks": screening of olfactory performance.» *Rhinology* [Internet]. diciembre de 1996;34(4):222-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050101>
19. Kobayashi M, Nishida K, Nakamura S, Oishi M, Shiozaki T, Majima Y, et al. Suitability of the odor stick identification test for the japanese in patients suffering from olfactory Disturbance. En: *Acta Oto-Laryngologica, Supplement*. Taylor and Francis A.S.; 2004. p. 74-9.
20. Okutani F, Hirose K, Kobayashi T, Kaba H, Hyodo M. Evaluation of «Open Essence» odor-identification test card by application to healthy volunteers. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(1):76-80.
21. Nabizadeh F, Pirahesh K, Khalili E. Olfactory dysfunction is associated with motor function only in tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 1 de julio de 2022;43(7):4193-201.

22. Elhassanien MEM, Bahnasy WS, El-Heneedy YAE, Kishk AM, Tomoum MO, Ramadan KM, et al. Olfactory dysfunction in essential tremor versus tremor dominant Parkinson disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 de enero de 2021;200.
23. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* octubre de 2018;173:120-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846718303354>
24. Almeida KJ, Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Felicio AC, de-Lima-Oliveira M, Barsottini OGP, et al. Combined assessment by transcranial sonography and Sniffin' Sticks test has a similar diagnostic accuracy compared to brain SPECT for Parkinson's disease diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 de septiembre de 2022;220.
25. Wang Q, Chen B, Zhong X, Zhou H, Zhang M, Mai N, et al. Olfactory Dysfunction Is Already Present with Subjective Cognitive Decline and Deepens with Disease Severity in the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(2):585-95.
26. Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, de Leeuw FA, Fieldhouse JLP, Kester MI, et al. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project. *J Neurol.* 1 de enero de 2020;267(1):144-52.
27. Yoshii F, Onaka H, Kohara S, Ryo M, Takahashi W. Association of Smell Identification Deficit with Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, Japanese Version Scores and Brain Atrophy in Patients with Dementia. *Eur Neurol.* 1 de agosto de 2019;81(3-4):145-51.
28. Duz OA, Saatci O, Karakulak EZ, Birday E, Hanoglu L. Olfactory Dysfunction and Cognition in Radiologically Isolated Syndrome and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 1 de mayo de 2021;84(3):175-82.
29. da Silva AM, Torres C, Ferreira I, Moreira I, Samões R, Sousa AP, et al. Prognostic value of odor identification impairment in multiple sclerosis: 10-Years follow-up. *Mult Scler Relat Disord.* 1 de noviembre de 2020;46.
30. Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, et al. Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2021;22(3-4):260-6.
31. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motor symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 1 de agosto de 2018;265(8):1764-71.
32. Jalali MM, Roudbary SA, Gerami H, Soleimani R, Ebrahimi SM. Olfactory Identification among Various Subtypes of Parkinson Disease. *Eur Neurol.* 1 de agosto de 2019;81(3-4):167-73.
33. Roos DS, Twisk JWR, Raijmakers PGHM, Doty RL, Berendse HW. Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1 de noviembre de 2019;126(11):1471-8.
34. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1 de julio de 2019;266(7):1601-10.
35. Lee JJ, Hong JY, Baik JS. Hyposmia may predict development of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1 de junio de 2021;128(6):763-70.
36. Elhassanien MEM, Bahnasy WS, El-Heneedy YAE, Kishk AM, Tomoum MO, Ramadan KM, et al. Olfactory dysfunction in essential tremor versus tremor dominant Parkinson disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 de enero de 2021;200.
37. Trentin S, de Oliveira BSF, Borges YFF, de Mello Rieder CR. Evaluation of the complete Sniffin Sticks Test versus its subtests in differentiating Parkinson's disease patients from healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr.* 1 de septiembre de 2022;80(9):908-13.
38. Saunders-Pullman R, Ortega RA, Wang C, Raymond D, Elango S, Leaver K, et al. Association of Olfactory Performance with Motor Decline and Age at Onset in People with Parkinson Disease and the LRRK2 G2019S Variant. *Neurology.* 23 de agosto de 2022;99(8):E814-23.
39. Nabizadeh F, Pirahesh K, Khalili E. Olfactory dysfunction is associated with motor function only in tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurological Sciences.* 1 de julio de 2022;43(7):4193-201.
40. Stewart SA, Pimer L, Fisk JD, Rusak B, Leslie RA, Eskes G, et al. Olfactory Function and Diffusion Tensor Imaging as Markers of Mild Cognitive Impairment in Early Stages of Parkinson's Disease. *Clin EEG Neurosci.* 1 de enero de 2023;54(1):91-7.
41. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* octubre de 2018;173:120-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846718303354>
42. Fujio H, Inokuchi G, Kuroki S, Tatehara S, Katsunuma S, Kowa H, et al. Three-year prospective study on olfaction of patients with Parkinson's disease. *Auris Nasus Larynx.* 1 de octubre de 2020;47(5):899-904.

43. Yoshii F, Onaka H, Kohara S, Ryo M, Takahashi W. Association of Smell Identification Deficit with Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, Japanese Version Scores and Brain Atrophy in Patients with Dementia. *Eur Neurol*. 1 de agosto de 2019;81(3-4):145-51.
44. Lian TH, Zhu WL, Li SW, Liu YO, Guo P, Zuo LJ, et al. Clinical, Structural, and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;70(2):411-21.
45. Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, de Leeuw FA, Fieldhouse JLP, Kester MI, et al. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project. *J Neurol*. 1 de enero de 2020;267(1):144-52.
46. Wang Q, Chen B, Zhong X, Zhou H, Zhang M, Mai N, et al. Olfactory Dysfunction Is Already Present with Subjective Cognitive Decline and Deepens with Disease Severity in the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(2):585-95.
47. Thomas AJ, Hamilton CA, Barker S, Durcan R, Lawley S, Barnett N, et al. Olfactory impairment in mild cognitive impairment with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1 de junio de 2022;34(6):585-92.
48. da Silva AM, Torres C, Ferreira I, Moreira I, Samões R, Sousa AP, et al. Prognostic value of odor identification impairment in multiple sclerosis: 10-Years follow-up. *Mult Scler Relat Disord*. 1 de noviembre de 2020;46.
49. Duz OA, Saatci O, Karakulak EZ, Birday E, Hanoglu L. Olfactory Dysfunction and Cognition in Radiologically Isolated Syndrome and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 1 de mayo de 2021;84(3):175-82.
50. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 2019, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2019.
51. Alonso CCG, Silva FG, Costa LOP, Freitas SMSF. Smell tests can discriminate Parkinson's disease patients from healthy individuals: A meta-analysis. Vol. 211, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Elsevier B.V.; 2021.
52. Janssen Daalen JM, Tosserams A, Mahlkecht P, Seppi K, Bloem BR, Darweesh SKL. Towards subgroup-specific risk estimates: A meta-analysis of longitudinal studies on olfactory dysfunction and risk of Parkinson's disease. Vol. 84, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2021. p. 155-63.
53. Kotecha AM, Corrêa ADC, Fisher KM, Rushworth J V. Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Biosensors (Basel)*. 13 de abril de 2018;8(2).
54. Jung HJ, Shin IS, Lee JE. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. Vol. 129, *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 362-9.
55. Jobin B, Zahal R, Bussièrès EL, Frasnelli J, Boller B. Olfactory Identification in Subjective Cognitive Decline: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;79(4):1497-507.
56. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motor symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 1 de agosto de 2018;265(8):1764-71.
57. Jalali MM, Roudbary SA, Gerami H, Soleimani R, Ebrahimi SM. Olfactory Identification among Various Subtypes of Parkinson Disease. *Eur Neurol*. 1 de agosto de 2019;81(3-4):167-73.
58. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1 de julio de 2019;266(7):1601-10.
59. Roos DS, Twisk JWR, Raijmakers PGHM, Doty RL, Berendse HW. Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1 de noviembre de 2019;126(11):1471-8.
60. Lian TH, Zhu WL, Li SW, Liu YO, Guo P, Zuo LJ, et al. Clinical, Structural, and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;70(2):411-21.
61. Fujio H, Inokuchi G, Kuroki S, Tatehara S, Katsunuma S, Kowa H, et al. Three-year prospective study on olfaction of patients with Parkinson's disease. *Auris Nasus Larynx*. 1 de octubre de 2020;47(5):899-904.
62. Lee JJ, Hong JY, Baik JS. Hyposmia may predict development of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 20 de junio de 2021;128(6):763-70. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00702-021-02347-7>
63. Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, et al. Clinoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021;22(3-4):260-6.
64. Trentin S, de Oliveira BSF, Borges YFF, de Mello Rieder CR. Evaluation of the complete Sniffin Sticks Test versus its subtests in differentiating Parkinson's disease patients from healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr*. 1 de septiembre de 2022;80(9):908-13.

65. Saunders-Pullman R, Ortega RA, Wang C, Raymond D, Elango S, Leaver K, et al. Association of Olfactory Performance with Motor Decline and Age at Onset in People with Parkinson Disease and the LRRK2 G2019S Variant. *Neurology*. 23 de agosto de 2022;99(8):E814-23.
66. Thomas AJ, Hamilton CA, Barker S, Durcan R, Lawley S, Barnett N, et al. Olfactory impairment in mild cognitive impairment with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1 de junio de 2022;34(6):585-92.
67. Stewart SA, Pimer L, Fisk JD, Rusak B, Leslie RA, Eskes G, et al. Olfactory Function and Diffusion Tensor Imaging as Markers of Mild Cognitive Impairment in Early Stages of Parkinson's Disease. *Clin EEG Neurosci*. 1 de enero de 2023;54(1):91-7.
68. Kotecha AM, Corrêa ADC, Fisher KM, Rushworth J V. Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Biosensors (Basel)*. 13 de abril de 2018;8(2).
69. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 2019, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2019.
70. Jung HJ, Shin IS, Lee JE. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. Vol. 129, *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 362-9.
71. Janssen Daalen JM, Tosserams A, Mahlkecht P, Seppi K, Bloem BR, Darweesh SKL. Towards subgroup-specific risk estimates: A meta-analysis of longitudinal studies on olfactory dysfunction and risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 1 de marzo de 2021;84:155-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802021000201>
72. Alonso CCG, Silva FG, Costa LOP, Freitas SMSF. Smell tests can discriminate Parkinson's disease patients from healthy individuals: A meta-analysis. Vol. 211, *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Elsevier B.V.; 2021.
73. Jobin B, Zahal R, Bussi eres EL, Frasnelli J, Boller B. Olfactory Identification in Subjective Cognitive Decline: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;79(4):1497-507.
74. Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 10 de enero de 2019;15(1):11-24. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41582-018-0097-5>
75. Son G, Jahanshahi A, Yoo SJ, Boonstra JT, Hopkins DA, Steinbusch HWM, et al. Olfactory neuropathology in Alzheimer's disease: a sign of ongoing neurodegeneration. *BMB Rep*. 2021;54(6):295-304.
76. Bang Y, Lim J, Choi HJ. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res* [Internet]. 19 de junio de 2021;44(6):588-604. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12272-021-01337-3>
77. Simonet C, Schrag A, Lees AJ, Noyce AJ. The motor prodromes of parkinson's disease: from bedside observation to large-scale application. *J Neurol* [Internet]. 4 de junio de 2021;268(6):2099-108. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09642-0>
78. Trentin S, Fraiman de Oliveira BS, Ferreira Felloni Borges Y, de Mello Rieder CR. Systematic review and meta-analysis of Sniffin Sticks Test performance in Parkinson's disease patients in different countries. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 28 de marzo de 2022;279(3):1123-45. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00405-021-06970-8>
79. Devanand DP, Lee S, Luchsinger JA, Andrews H, Goldberg T, Huey ED, et al. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimer's and Dementia*. 1 de febrero de 2020;16(2):326-34.
80. Papazian EJ, Pinto JM. Olfactory loss and aging: connections with health and well-being. *Chem Senses* [Internet]. 1 de enero de 2021;46. Disponible en: <https://academic.oup.com/chemse/article/doi/10.1093/chemse/bjab045/6407347>
81. Cha H, Kim S, Kim H, Kim G, Kwon KY. Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 1 de enero de 2022;22(1):5-11.
82. Haehner A, Chen B, Espin M, Haussmann R, Matthes C, Desser D, et al. Training with Odors Impacts Hippocampal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022;88(2):743-55.
83. D'Andrea F, Tischler V, Denning T, Churchill A. Olfactory stimulation for people with dementia: A rapid review. *Dementia* [Internet]. 17 de julio de 2022;21(5):1800-24. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/14713012221082377>