



Pérdida del sentido del olfato: profundizando en su epidemiología, causas rinosinusales y posibilidades terapéuticas

Franklin Mariño

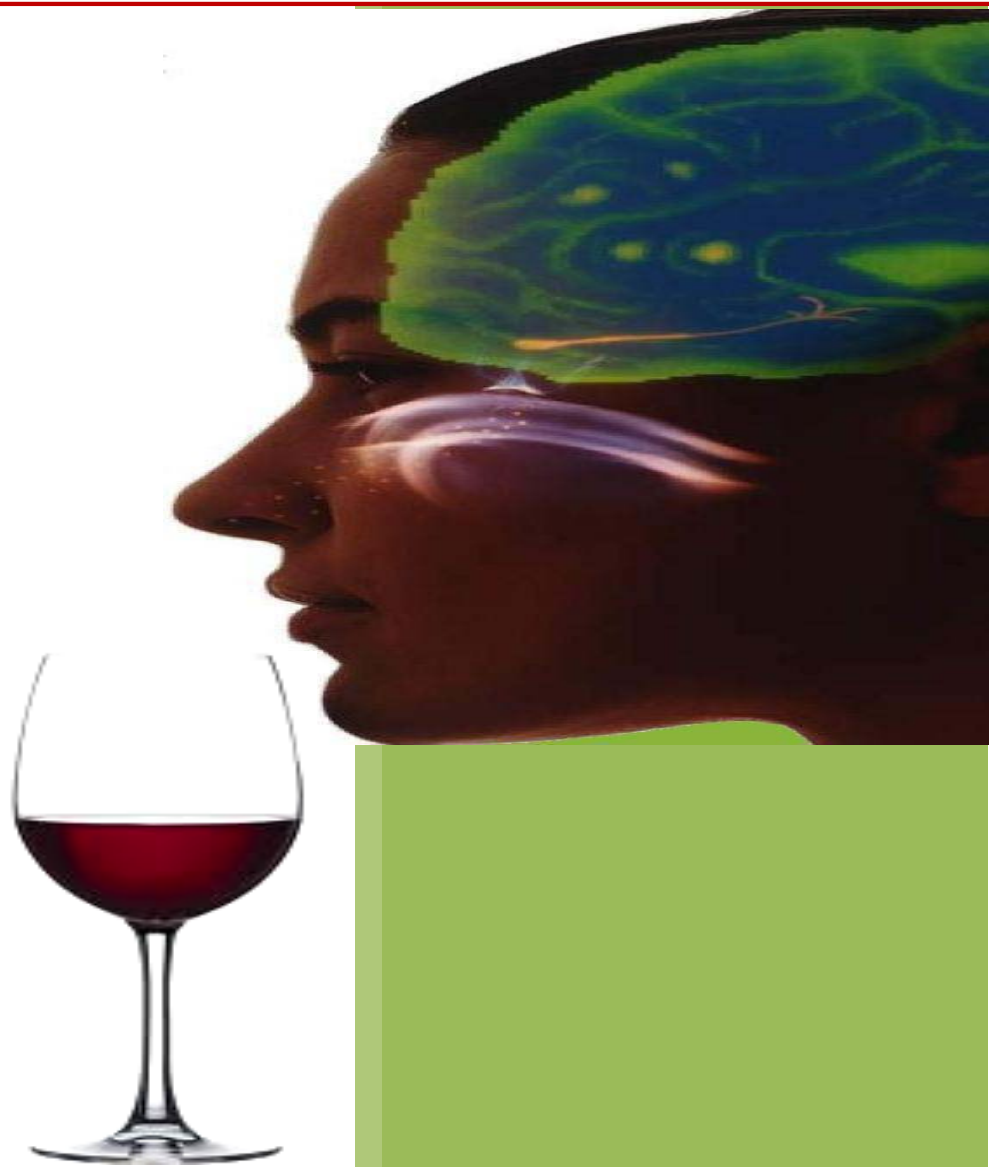
ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis Doctoral

**PÉRDIDA DEL SENTIDO DEL OLFATO:
PROFUNDIZANDO EN SU EPIDEMIOLOGÍA, CAUSAS
RINOSINUSALES Y POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS**



FRANKLIN MARIÑO

JUNIO 2014

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia i Especialitats Mèdico-Quirúrgiques

**PÉRDIDA DEL SENTIDO DEL OLFATO:
PROFUNDIZANDO EN SU EPIDEMIOLOGÍA, CAUSAS
RINOSINUSALES Y POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS**

Tesis presentada por **Franklin Santiago Mariño Sánchez**
a fin de optar al título de Doctor por la Universitat de Barcelona,
realizada en la Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte,
Servei de Otorinolaringologia de l'Hospital Clínic de Barcelona

Directores:

Joaquim Mullol i Miret
Isam Alobid Alobid

Junio 2014

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Lista de Publicaciones | 4 |
| Abreviaturas | 5 |
| 1. Introducción | 6 |
| Capítulo 1. El sentido del olfato. Generalidades. | 7 |
| 1. Importancia del sentido del olfato | 8 |
| 2. Anatomía del sentido del olfato | 14 |
| 3. Bases Moleculares y Genéticas del Olfato | 21 |
| 4. Fisiología del sentido del olfato | 23 |
| Capítulo 2. Definiciones | 30 |
| Capítulo 3. Epidemiología y factores asociados a la disfunción olfatoria | 34 |
| 1. Prevalencia general | 35 |
| 2. Factores asociados | 36 |
| a. Edad | 36 |
| b. Género | 37 |
| c. Embarazo | 38 |
| d. Nivel educativo | 39 |
| Capítulo 4. Etiopatogenia de la disfunción olfatoria. | 41 |
| 1. Anosmia/hiposmia genética | 42 |
| 2. Alteración del olfato en patología de la vía aérea | 43 |
| a. Infecciosa (vírica, bacteriana) | 43 |
| b. Inflamatoria | 44 |
| b.1. Rinosinusitis crónica y poliposis nasal | 44 |
| b.2. Rinitis alérgica | 45 |
| c. Una vía aérea, una enfermedad (“United airways”) | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Yatrogenia | 46 |
| 4. Traumatismo cerebral agudo (TCA) | 48 |
| 5. Enfermedades neurodegenerativas | 49 |
| a. Enfermedad de Alzheimer | 49 |
| b. Enfermedad de Parkinson | 50 |
| c. Otras enfermedades neurodegenerativas | 50 |
| 6. Tabaquismo | 51 |
| 7. Exposición a sustancias tóxicas | 52 |
| 8. Neoplasias | 54 |
| 9. Otras causas | 55 |
| Capítulo 5. Diagnóstico de la disfunción olfatoria | 56 |
| 1. Historia Clínica | 57 |
| 2. Exploración física | 58 |
| 3. Pruebas complementarias | 59 |
| a. Pruebas de imagen | 58 |
| b. Evaluación del gusto | 62 |
| c. Pruebas olfatométricas específicas | 63 |
| c.1. Pruebas subjetivas | 63 |
| c.1.1. Pruebas de cribado | 63 |
| c.1.2. Pruebas cualitativas | 64 |
| c.1.3. Pruebas cuantitativas | 71 |
| c.2. Pruebas objetivas | 73 |
| Capítulo 6. Influencia de la experiencia y el entrenamiento en el sentido del olfato | 76 |
| 1. El entrenamiento olfativo y la exposición a odorantes ambientales | 79 |
| 2. Entrenamiento olfativo en profesionales del olfato | 81 |

| | |
|--|-----|
| Capítulo 7. Tratamiento de la disfunción olfativa | 86 |
| 1. Prevención y educación | 87 |
| 2. Tratamiento farmacológico | 88 |
| 3. Tratamiento quirúrgico | 90 |
| 4. Entrenamiento olfativo | 91 |
| 2. Hipótesis y Objetivos | 92 |
| Hipótesis general | 93 |
| Hipótesis específicas | 93 |
| Objetivo general | 94 |
| Objetivos específicos | 94 |
| 3. Trabajo Experimental | 96 |
| Estudio 1. OLFACAT – Olfato en la población de Catalunya | 97 |
| Estudio 2. WINECAT – Olfato en enólogos | 111 |
| Estudio 3. Olfato en bronquiectasias y rinosinusitis crónica | 116 |
| Estudio 4. CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos | 123 |
| Estudio 5. Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo | 131 |
| Resumen de los artículos | 139 |
| 4. Discusión | 144 |
| 1. Epidemiología y factores asociados a la pérdida del sentido del olfato | 146 |
| 2. Alteración del olfato en la patología inflamatoria crónica de la vía aérea | 155 |
| 3. Alteración del olfato en pacientes intervenidos de cirugía de base de cráneo por vía endoscópica nasal | 160 |
| 5. Conclusiones | 163 |
| 6. Bibliografía | 165 |

LISTA DE PUBLICACIONES

Estudio 1 (OLFACAT). Mullol J, Alobid I, **Mariño-Sánchez FS**, Quintó L, de Haro J, Picado C, Bernal-Sprekelsen M, Marin C. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell, and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;2:e001256.

Estudio 2 (WINECAT). **Mariño-Sánchez FS**, Alobid I, Cantellas S, Alberca C, Guilemany JM, Canals JM, de Haro J, Mullol J. Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology* 2010;48:273-6.

Estudio 3. Guilemany JM, **Mariño-Sánchez FS**, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The importance of smell in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2011;105:44-9.

Estudio 4 (CIRANO). Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Centellas S, **Mariño FS**, Valero A, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The loss of smell in Persistent Allergic Rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO Study). *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 184-90.

Estudio 5. Alobid I, Enseñat J, **Mariño-Sánchez E**, de Notaris M, Centellas S, Mullol J, Bernal-Sprekelsen M. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularisedseptal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery* 2013; 72: 540-6.

ABREVIATURAS

BAST-24 – *Barcelona Smell Test* 24 olores

EA - Enfermedad de Alzheimer

EGSR – Escala Global de Síntomas de Rinitis

ENS - Encuesta Nacional de Salud

EOG – Electroolfatograma

EP - Enfermedad de Parkinson

EVA – Escala visual analógica

FPIN - Flujo Pico Inspiratorio Nasal

IHP - Inmunodeficiencia Humoral Primaria

NGSS - *National Geographic Smell Survey*

OBP - *Olfactory Binding Proteins*

ONn - Óxido Nítrico nasal

PEO – Potenciales Evocados Olfativos

PER – Rinitis Alérgica Persistente

PN – Poliposis Nasal

PSH – Percepción Subjetiva De Hiposmia

RA – Rinitis Alérgica

RAE – Rinitis Alérgica Estacional

RAI – Rinitis Alérgica Intermitente

RAP – Rinitis Alérgica Perenne

RMf – Resonancia Magnética Funcional

RO – Receptores Olfatorios

RSC – Rinosinusitis Crónica

SNC – Sistema Nervioso Central

TCA – Traumatismo Cerebral Agudo

1. INTRODUCCIÓN

Capítulo 1. El sentido del olfato. Generalidades

Capítulo 1. El sentido del olfato. Generalidades.

1.1. Importancia del sentido del olfato

El sentido del olfato, encargado de detectar y procesar los olores, es uno de los más antiguos e importantes para los organismos vivos. En todas las especies los sentidos químicos especiales como el gusto y el olfato proporcionan información crítica sobre su entorno (Hadley K, 2004). Algunos insectos sociales como las hormigas se reconocen y se orientan por el olor, mientras otros, como los mosquitos, seleccionan a sus presas también por el olor. Los machos de algunas mariposas perciben el olor de las feromonas de las hembras a varios kilómetros de distancia, mientras que algunos peces, como el salmón, reconocen por el olor las rutas fluviales para la puesta de sus huevos. Los mamíferos, como perros y leones, usan sus fluidos corporales para marcar y defender su territorio, y reconocen a sus cachorros también por el olor. Los carnívoros, como leones, guepardos o pumas, localizan a sus presas por el olor o marcan su territorio con el olor de sus presas muertas, mientras que los herbívoros detectan a sus depredadores también mediante el olfato (Mullol J, 2011).

Se ha descrito como los olores pueden influenciar el humor del ser humano (Schiffman SS, 1995), la memoria (Hertz RS, 1995), la percepción del olor corporal de otras personas (McBurney DH, 1976), el comportamiento (Baron RA, 1981), la fisiología reproductiva e incluso las preferencias para elegir a una pareja (Wyart C, 2007; Havlicek J, 2009)

Aunque en la era moderna los humanos se han vuelto “visualmente dominantes”, el sentido del olfato sigue siendo muy importante. Para ciertas ocupaciones, como *gourmets*, *chefs*, enólogos, perfumistas, bomberos y trabajadores del gas natural, el olfato es crítico.

La función general del olfato es informarnos sobre potenciales riesgos (p.e. amenazas microbianas, venenos, humo) y sobre elementos con connotaciones positivas (p.e. alimentos nutritivos). Esta guía está impulsada principalmente por la cualidad (agradable/desagradable) de la sustancia olorosa, que en gran medida es determinada por la experiencia personal del

individuo con ese elemento. Las preferencias de los olores, en diversos grados, son el resultado de un proceso de aprendizaje (Kermen F, 2013). En un primer contacto con la comida, asociamos su olor con una emoción positiva o negativa, y en la siguiente ocasión reconocemos el olor y recobramos la asociación de la memoria (Rolls ET, 2004). Por lo tanto, las relativamente fuertes emociones positivas o negativas a menudo evocadas por los olores son moldeadas por la experiencia previa y se cree que mejoran la respuesta conductual apropiada (Croy I, 2014).

El olfato juega un papel importante en la ingesta de alimentos, de tal manera que los olores ayudan en la localización de los mismos e indican su calidad (Stevenson RJ, 2010). Las moléculas odoríferas también pueden alcanzar el epitelio olfatorio desde la cavidad oral por la vía retronasal, que se ve reforzada por los movimientos de la lengua, las mejillas y la faringe que bombean las moléculas a través de las coanas (Burdach KJ, 1987). Una discrepancia entre el sabor percibido y la expectativa formada antes de la ingestión puede provocar el rechazo de los alimentos. Varios mecanismos relacionados con el olfato están involucrados en la regulación del apetito al afectar nuestras decisiones sobre cuándo, cuánto y qué comer (Nordin S, 2009).

El olfato también podría afectar la comunicación social. Se ha descrito como los olores pueden tener un impacto en el comportamiento sexual, en particular sobre la ausencia de endogamia, la selección de una pareja y el contagio emocional (Stevenson RJ, 2010). Este último se refiere a la capacidad de detectar las señales relacionadas con el miedo (Prehn-Kristensen A, 2009). Otro ejemplo de esta función social se demostró en un estudio reciente en el que se observó que las lágrimas femeninas contienen señales químicas que disminuyen la excitación sexual y los niveles de testosterona en los hombres (Gelstein S, 2011).

El sentido del olfato nos ayuda a disfrutar de la vida, nos informa sobre el mundo que nos rodea, nos advierte de diversos peligros, nos dice cuando una comida no es saludable e incluso nos ayuda a elegir pareja. Sin embargo, pocos estudios epidemiológicos han analizado el sentido del olfato en la población general (Wysocki CJ, 1989).

1.2. Importancia de la pérdida del sentido del olfato

Debido a que los trastornos del olfato rara vez son letales, los pacientes que los sufren no suelen recibir una atención médica adecuada. Sin embargo, estos trastornos pueden ser frustrantes, ya que pueden afectar la capacidad de disfrutar la comida y de apreciar aromas agradables, lo que se traduce en disminución de la calidad de vida (Croy I; 2014; Alobid I; 2014). También pueden interferir con la habilidad de percibir productos químicos potencialmente dañinos y gases, y por lo tanto pueden tener consecuencias graves (Santos DV, 2004) (Tabla 1).

Muy a menudo, los pacientes con trastornos del olfato aquejan "las dificultades relacionados con la alimentación". La percepción del sabor de los alimentos está fuertemente determinada por la experiencia olfativa, y una falta de sensibilidad olfativa en consecuencia reduce la riqueza de la percepción de los alimentos (Croy I, 2014).

Ferris AM y Duffy VB encontraron que el 69% de sus pacientes (n=239) disfrutaban de la comida menos que antes de la aparición del trastorno del olfato (Ferris AM y Duffy VB, 1989). La percepción reducida de la calidad de los alimentos dio lugar a una disminución del apetito en el 27% de los pacientes. La disminución del apetito ha sido descrita también en el 27% (n=50) (Nordin S, 2011), el 32% (n=72) (Blomqvist EH, 2004), y hasta en el 56% (n=278) (Temmel AF, 2002) de los pacientes con pérdida del olfato.

Los problemas relacionados con los alimentos no se limitan a la alimentación. La preparación de alimentos es difícil para muchos pacientes con pérdida del olfato. Se han descrito este tipo de problemas en 49% (n = 420) (Miwa T, 2001) y 73% (Temmel AF, 2002) de los pacientes. En los estudios, la mitad y dos tercios de los pacientes, respectivamente, tuvieron problemas para detectar alimentos en mal estado. Las personas con anosmia congénita, a pesar de desarrollar mecanismos de defensa compensatorios, también se quejan de tener problemas para la detección de alimentos quemados o en mal estado (Croy I, 2012).

Otro problema común es la falta de detección de gas o humo en caso de incendio que se ha descrito hasta en un 61% de los pacientes con hiposmia o anosmia (Miwa T, 2001). El 20%

de los sujetos con pérdida del olfato refieren haber tenido al menos una experiencia en la que no fueron capaces de detectar el humo producido por un incendio (Haxel B, 2012). La falta de detección de un incendio ha sido descrita como el principal riesgo asociado con los trastornos del olfato en un 38 a 45% de los pacientes (Blomqvist EH, 2004; Nordin S, 2011).

Adicionalmente, los pacientes suelen expresar problemas relacionados con la higiene personal. Hasta un 41% de los sujetos con pérdida del olfato describen su preocupación por no ser capaces de percibir su propio olor corporal (Temmel AF, 2002). En dos estudios (Blomqvist EH, 2004; Nordin S, 2011), el 19% y 36%, respectivamente, de los pacientes describen el descuido de su higiene personal como el efecto más negativo de los problemas de la vida diaria.

Tal vez relacionado con la inseguridad sobre el olor corporal personal, las relaciones sociales se suelen ver afectadas por los trastornos olfativos. Un cuarto y un tercio de las personas con pérdida del olfato refieren tales problemas (Varga EK, 2000; Bramerson A, 2007; Nordin S, 2011). También se ha descrito el deterioro de la vida sexual secundario a la pérdida del olfato (Hufnagl B, 2003). En el estudio de Gudziol V et al. los pacientes refirieron una disminución pequeña pero significativa del apetito sexual después de la aparición del trastorno olfativo (Gudziol V, 2009). Esta fue más pronunciada en los hombres con depresión. El mismo efecto se ha encontrado en hombres con anosmia congénita, que presentan un número reducido de relaciones sexuales en comparación con sujetos con normosmia (Croy I, 2013).

Los problemas de la vida laboral se han descrito en un 8% (Temmel AF, 2002) hasta aproximadamente un tercio de los pacientes (Bramerson A, 2007), dependiendo de la pregunta formulada. Para las personas que trabajan como cocineros, enólogos, perfumistas, sumilleres o bomberos, la pérdida del olfato puede ser catastrófica. Haxel B et al. preguntaron a sus pacientes específicamente acerca de las consecuencias para la vida laboral (Haxel B, 2012). Sólo el 35% de los sujetos continuaron trabajando sin restricciones, el 60% necesitaron ajustes especiales en su trabajo y el 5% de los refirieron no poder trabajar más en su antigua profesión.

La pérdida del olfato deteriora la calidad de vida. En dos estudios que usaron cuestionarios de bienestar general se demostró una grave reducción de la calidad de vida en el 27% y 30%, respectivamente, de los pacientes con trastornos del olfato (Blomqvist EH, 2004 y Nordin S, 2011). También se ha descrito una reducción de la calidad de vida en los dominios específicos del olfato y la salud general (Frasnelli J, 2005). En un estudio con personas (n= 90) que referían percepción subjetiva de pérdida del sentido del olfato se observó una reducción de la calidad de vida y aumento de depresión basados en el cuestionario SF-36 en más del 20% de los encuestados (Smeets MA, 2009).

La pérdida del olfato se considera actualmente uno de los signos “preclínicos” más tempranos de la Enfermedad de Alzheimer (Devanand DP, 2008) o la Enfermedad de Parkinson (Ros GW, 2008; Ponsen, 2004), por lo que detectar este signo podría ser la clave para un diagnóstico y tratamiento precoz de estos trastornos neurodegenerativos, con el consiguiente retraso de su evolución natural.

A pesar de la importancia del sentido del olfato para la nutrición y la seguridad, la prevalencia y factores asociados de riesgo de deterioro olfativo en la población europea no ha sido bien establecida.

Tabla 1. Consecuencias de la Pérdida del Olfato.

| <i>Problema</i> | <i>Prevalencia (% de pacientes)</i> | <i>Referencia</i> |
|---|--|--------------------------|
| <i>Disminución del disfrute de la comida</i> | 69 | Ferris AM, 1989 |
| <i>Apetito disminuido</i> | 27 | Nordin S, 2011 |
| | 32 | Blomqvist EH, 2004, |
| | 58 | Temmel AF, 2002 |
| <i>Dificultades para la preparación de los alimentos</i> | 49 | Miwa T, 2001 |
| | 73 | Temmel AF, 2002 |
| <i>Ingesta de comida en mal estado</i> | 50 | Miwa T, 2001 |
| | 75 | Temmel AF, 2002 |
| <i>Riesgo de no percibir incendio o gas</i> | 61 | Miwa T, 2001 |
| | 20 | Haxel B, 2012 |
| | 38 | Blomqvist EH, 2004 |
| | 45 | Nordin S, 2011 |
| <i>Problemas relacionados con higiene personal</i> | 41 | Temmel AF, 2002 |
| | 19 | Blomqvist EH |
| | 36 | Nordin S, 2011 |
| <i>Problemas relacionados con la vida social</i> | 25 | Varga EK, 2000 |
| | 33 | Bramerson A, 2007 |
| <i>Problemas laborales</i> | 8 | Temmel AF, 2002 |
| | 30 | Bramerson A, 2007 |

2. Anatomía del sentido del olfato

La anatomía del olfato es compleja debido a que comprende diferentes pares craneales: el primer par craneal o nervio olfatorio, encargado de la percepción de la cantidad o cualidad olorosa de las sustancias volátiles; el quinto par craneal o trigémino, encargado de la percepción táctil de las sustancias olorosas; y otras estructuras neurológicas como el segundo par craneal o nervio de Jacobson u órgano vomeronasal, ampliamente conocido en animales por su función de detectar feromonas (Cherian S, 2014), y el nervio terminalis, ambos vinculados al sistema endocrino, el humor y la respuesta sexual en el ser humano (Verhaeghe J, 2013).

Otra dificultad surge al adentrarse en la complejidad del sistema nervioso central (SNC), por no quedar éste circunscrito una zona de corteza olfatoria, sino que comprende múltiples interconexiones entre distintas regiones corticales, subcorticales y de núcleos basales cerebrales.

Debido a la extensa dificultad de este sistema, en esta tesis doctoral nos centraremos sobre todo en el estudio del más complejo de los pares craneales involucrados, el primer par craneal o nervio olfatorio y, brevemente, en el quinto par craneal o nervio trigémino.

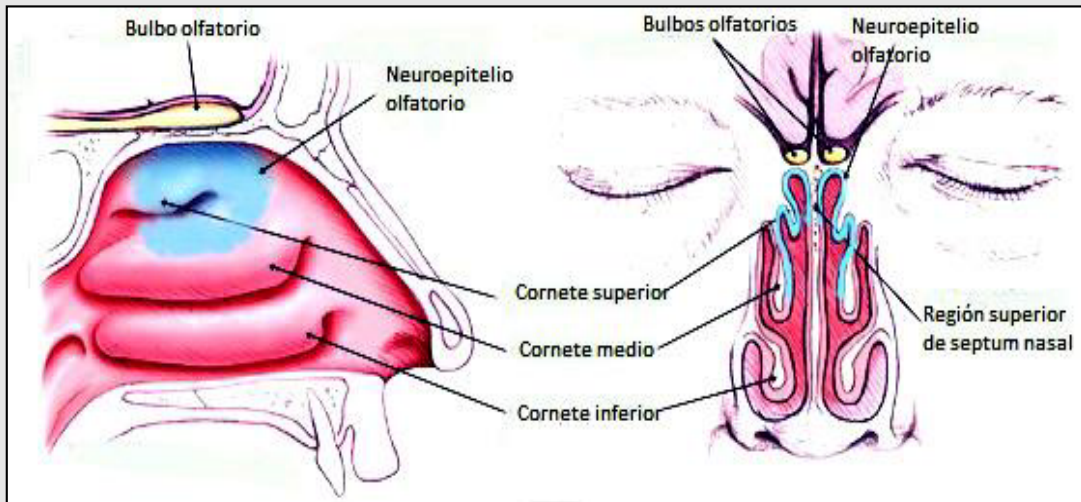
El recorrido anatómico del primer par craneal comprende el neuroepitelio olfatorio, el nervio olfatorio, el bulbo olfatorio, los tractos olfatorios y las conexiones a nivel central.

Neuroepitelio Olfatorio

Localización

La mucosa sensorial olfatoria se halla en la cara inferior de la lámina cribosa, parte medial de los cornetes superiores, parte superior del tabique y superficie medial-superior de los cornetes medios (Kern RC, 2000) (Figura 1). Esta región contiene el neuroepitelio sensorial o neuroepitelio olfatorio que está cubierto por moco. En el feto el neuroepitelio olfatorio es una capa continua de células, pero en el adulto es una mezcla de neuroepitelio olfatorio y epitelio respiratorio no olfatorio. A lo largo de la vida, la proporción de neuroepitelio olfatorio disminuye gradualmente siendo desplazado por epitelio respiratorio (Patel RM, 2014).

Figura 1. Localización y distribución del neuroepitelio olfatorio (azul).
Imagen de la izquierda: corte lateral. Imagen de la derecha: corte coronal.



Composición

El epitelio olfatorio está formado por dos capas, la mucosa olfatoria y la lámina propia, separadas entre sí por una membrana basal. La mucosa olfatoria contiene varios tipos de células, incluyendo el cuerpo celular de neuronas receptoras olfatorias, las células de sostén, las células basales, y los conductos de las glándulas de Bowman. Contenidas dentro de la lámina propia están las glándulas de Bowman, los paquetes de axones olfatorios, y los vasos sanguíneos.

Las neuronas receptoras olfatorias o células de Schultz, son neuronas bipolares que poseen un agrandamiento terminal, conocido como vesícula o nodo olfatorio, que se proyecta hacia la superficie epitelial y desde donde surgen de 8 a 20 cilios por célula (Figura 2). Estos cilios, que contienen a su vez los receptores olfatorios (RO), se proyectan hacia el moco, incrementando el área de superficie funcional del neuroepitelio en aproximadamente 1 cm² en cada fosa nasal (Hadley K, 2004).

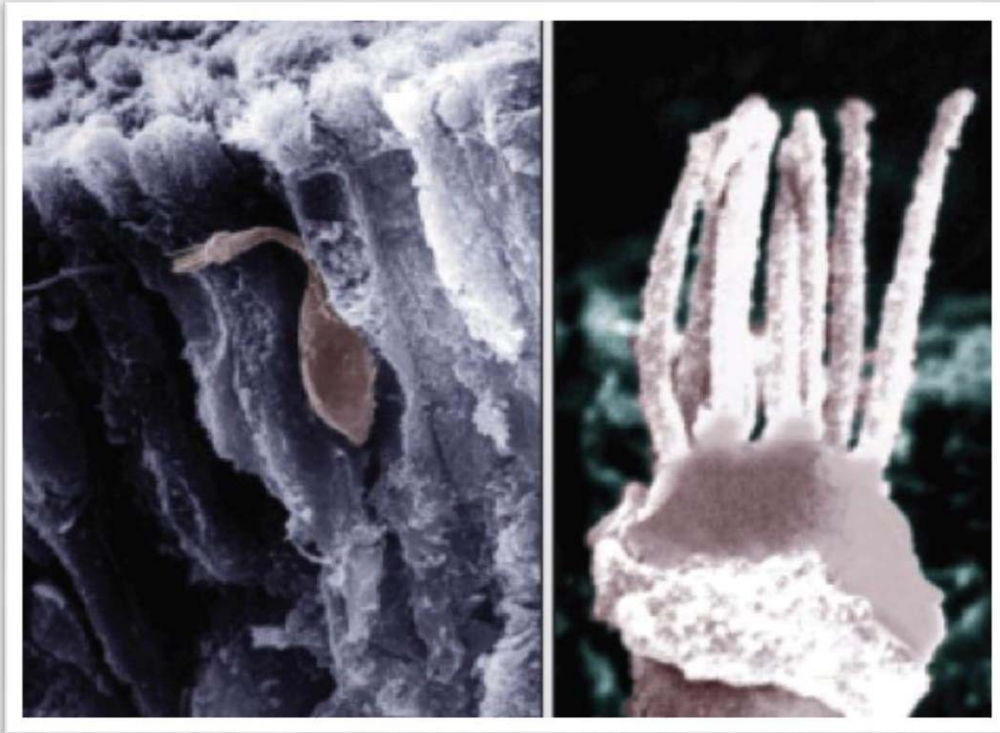


Figura 2. Microscopía electrónica: neurona receptora olfatoria cilada en el epitelio olfatorio humano (imagen de la izquierda), rodeada de células de sostén sobre una capa de células madre pluripotenciales. Los cilios protruyen desde la punta de cada neurona individual (imagen de la derecha -foto magnificada 17.500 veces) (Axel R, 1995).

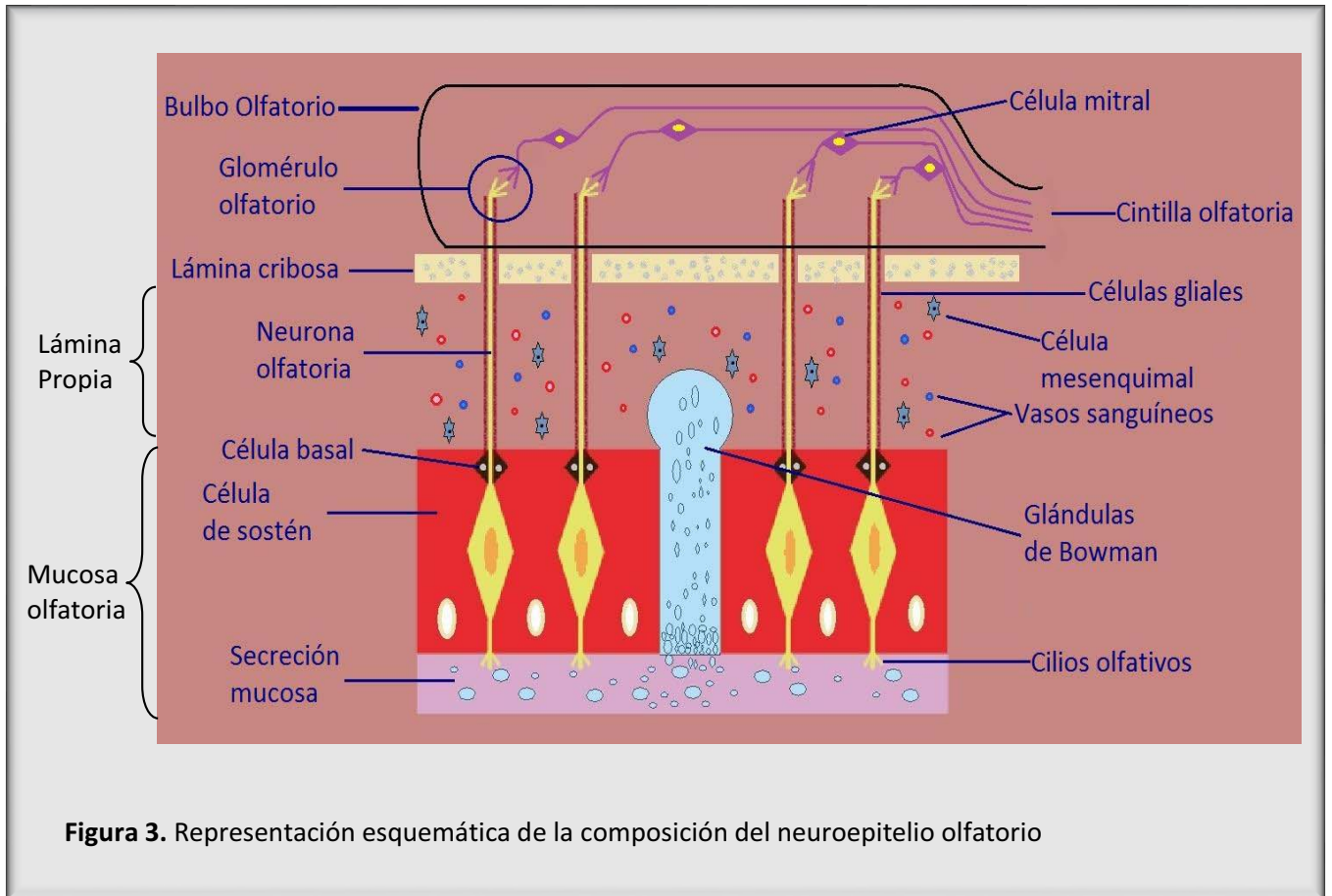
Los extremos proximales de las células receptoras olfatorias tienen un delgado axón amielínico. Estos axones forman grupos de fascículos y se transforman en mielínicos, penetran por la lámina cribosa etmoidal constituyendo el nervio olfatorio el cual termina formando una sinapsis de primer orden en el bulbo olfatorio. Los axones de las células receptoras olfatorias, que en los humanos expresan un único tipo de receptor olfatorio, convergen en glomérulos específicos en el bulbo olfatorio (Patel RM, 2014).

Además de las células sensoriales, la mucosa olfatoria también contiene células de sostén, cuya superficie está cubierta de microvellosidades, que proyectan una fina prolongación a la membrana basal. Las células de sostén rodean las células receptoras olfatorias, regulando y manteniendo el equilibrio iónico apropiado para la traducción de señales. Las uniones estrechas

entre las dendritas de las células receptoras olfatorias y las células de sostén forman una barrera en la superficie del neuroepitelio entre el moco y el epitelio olfatorio (Beites CL, 2005).

Las células microvellosas están situadas cerca de la superficie epitelial y, como su nombre indica, están cubiertas por microvellosidades. Al parecer, existen al menos cinco poblaciones de células microvellosas pero su papel en la percepción olfativa es aún desconocido (Pinto JM, 2011).

Dentro de la lámina propia, las glándulas de Bowman producen secreción mucosa olfativa que viaja a través de los conductos de Bowman y es secretada en la superficie del epitelio olfatorio (Figura 3). Esta secreción es acuosa y contiene mucopolisacáridos, inmunoglobulinas, proteínas (lisozima, lactoferrina) y varios enzimas (peptidasas). El contenido de iones y fluidos del moco del epitelio olfatorio es regulado cuidadosamente y difiere de manera significativa en composición del moco del epitelio respiratorio vecino. Los cilios de las células receptoras olfatorias están suspendidos dentro de esta capa mucosa, creyéndose que la regulación del contenido iónico del moco olfatorio produce el microambiente necesario para que se produzca la transducción (Hadley K, 2004).



Células Madre Pluripotenciales del Epitelio Olfatorio

Aproximadamente de 10 a 20 millones de neuronas olfatorias se encuentran en el neuroepitelio olfativo en medio de una variedad de células de sostén. El epitelio columnar pseudoestratificado incluye células basales que han demostrado (en animales, pero no de forma concluyente en los seres humanos) funcionar como células madre que generan todos los componentes del neuroepitelio olfatorio, las glándulas de Bowman, células microvellosas, y las células de sostén (Pinto JM, 2011).

Existen dos tipos de células basales, las horizontales y las globosas. Son las células madre del neuroepitelio olfatorio, participan en la renovación celular normal y permiten la regeneración de componentes dañados. Se cree que las células basales globosas se dividen en células hijas que se diferencian en neuronas olfatorias. Las neuronas olfatorias se distinguen de

la mayoría de otras neuronas por su capacidad para regenerarse a partir de una población precursora, y por lo tanto puede servir como fuente de células madre neuronales en el futuro. Las células basales horizontales no se dividen en forma tan robusta como las globosas, pero se cree que, después de una lesión, las células basales horizontales pueden diferenciarse en todos los linajes celulares del neuroepitelio olfatorio.

De hecho, es posible obtener células madre putativas de los seres humanos a través de biopsias endoscópicas para el crecimiento y diferenciación en cultivos celulares, con potenciales efectos terapéuticos (Winstead W, 2005). El poder regenerativo de las neuronas olfatorias tal vez representa una respuesta evolutiva al reto físico de la exposición directa continua única de este nervio craneal al medio ambiente y permite una función reparadora en el daño.

Recientemente se ha demostrado que las células gliales olfatorias que rodean los axones de las neuronas olfativas producen diversos factores neurotróficos como el Factor 1 α Derivado del Estroma y el Factor Neurotrófico Cerebral, que promueven la regeneración axonal y la neuroplasticidad en las enfermedades neurodegenerativas (Chiu SC, 2009). Evidencias de estudios animales y humanos sugiere, que el trasplante de células gliales olfatorias puede ser terapéuticamente útil en enfermedades neurodegenerativas como las lesiones de la médula espinal y los ictus (Barnett SC, 2007).

Sistema Nervioso Central

En el bulbo olfatorio se produce un complejo proceso de transducción y codificación de señales antes de procesar la información y enviarla a otras áreas del SNC (Rawson NE, 2006; Ma M, 2007). Las conexiones subsecuentes, definidas en estudios de imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) como la "corteza olfatoria primaria" (corteza piriforme, núcleo y tubérculo olfatorio, amígdala y corteza entorrinal) y las áreas olfativas secundarias (hipocampo, hipotálamo, tálamo y corteza orbitofrontal) (Figuras 7 y 8) pueden explicar el papel del olfato en el estado de ánimo y las emociones, la sensación de placer, la memoria y muchos otros procesos

del SNC (Katata K, 2009). Más específicamente, los axones de las células mitrales y los glomérulos de cada bulbo olfativo se unen para formar los tractos olfatorios, uno a cada lado. Este tramo se encuentra en el surco olfatorio de la base craneal anterior y transmite información ipsilateral a la corteza olfatoria primaria. A medida que el tracto se dirige posteriormente, emite ramas colaterales que hacen sinapsis en el núcleo olfatorio anterior, para después dividirse en las estrías olfatorias lateral, intermedia y medial, aunque el tracto olfatorio lateral es el único significativo en el cerebro humano (Gottfried JA, 2006). Los destinos del tracto olfatorio lateral son la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal rostral (la región más anterior del hipocampo). Proyecciones de orden superior convergen en la corteza orbitaria prefrontal, la ínsula agranular, subnúcleo amígdalar, tálamo, hipotálamo, ganglios basales e hipocampo (Gottfried JA, 2006).

La corteza piriforme es el principal destinatario de las eferencias del bulbo olfatorio y es la más grande de las áreas centrales olfativas. La amígdala recibe los extremos terminales de muchas proyecciones del bulbo, específicamente dentro del subnúcleo amígdalar. Estudios neurofisiológicos en animales y humanos (Tanabe T, 1975; Hughes JR, 1979; Hundry J, 2001) sugieren que la amígdala, en particular, es altamente sensible a la estimulación olfativa. Finalmente, la corteza orbitofrontal representa la principal proyección neocortical de la corteza olfativa, donde las entradas directas aferentes llegan desde todas las áreas olfativas primarias y proyecciones de retroalimentación viajan de regreso a estas áreas. Curiosamente, el tálamo no actúa como intermediario entre las señales olfativas y las áreas centrales cerebrales, lo cual es único entre los sistemas sensoriales (Gottfried JA, 2006).

Otras características únicas de la anatomía del olfato incluyen su verdadera naturaleza ipsilateral y la abundante superposición límbica, lo que puede explicar la profunda capacidad de los olores para afectar el procesamiento de las emociones (Gottfried JA, 2006).

Bases Moleculares y Genéticas del Olfato

En 1991, Linda Buck y Richard Axel (Figura 4) describieron la primera familia de proteínas transmembrana que constituían los receptores olfatorios (RO) y algunos de los genes que las codifican (Buck L, 1991), un avance fundamental en nuestra comprensión del sistema olfativo que culminó con la concesión a dichos autores del Premio Nobel en Medicina en 2004. La superfamilia de los genes olfativos, una de las más grandes del genoma, incluye aproximadamente 1.000 genes, de los cuales el 40% codifican los RO (unos 350), siendo el 60% restante pseudogenes no funcionales (Gilad Y, 2003). Están distribuidos en 18 familias de genes comprendiendo casi el 3% de los aproximadamente 30.000 genes del genoma humano (Miller, 2004). Los odorantes o mezclas de odorantes se unen a un patrón de RO, que conlleva a la activación de proteínas G transmembrana. Esto desencadena la apertura de canales iónicos mediados por AMP-cíclico así como el flujo de iones de calcio y sodio, de despolarización la neurona olfatoria, iniciando un potencial de acción que lleva la información al cerebro. Estos RO son proteínas con 7 dominios transmembrana cuyas regiones hidrofóbicas tienen un gran homología secuencial con los otros miembros de la familia de receptores ligados a proteína G (Mombaerts P, 1999).

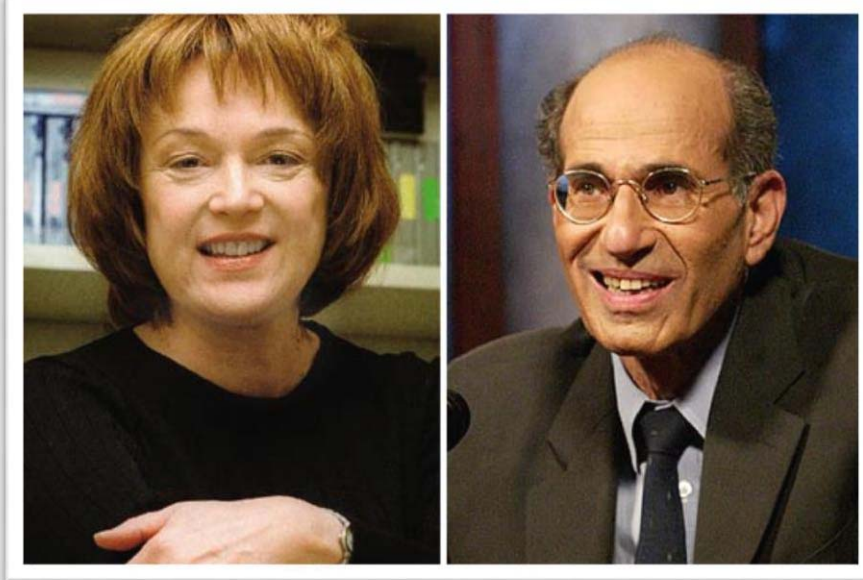


Figura 4. Linda Buck (izquierda) y Richard Axel (derecha): ganadores del Premio Nobel en Medicina en 2004 por describir la familia de proteínas transmembrana de los receptores olfativos y los genes que las codifican.

A pesar de que en general se ha creído que los primates, incluidos los humanos, tienen un pobre sentido del olfato, estudios de comportamiento han demostrado tienen un sorprendente buen sentido del olfato (Laska M, 2000). Los seres humanos tienen un número menor de genes funcionales en comparación con perros o roedores. Curiosamente, se ha demostrado recientemente que los humanos, con alrededor de 400 genes de RO funcionales, tienen un promedio de 5.500 glomérulos por bulbo olfatorio, mayor que en los ratones (1.800 glomérulos por bulbo), con 1.000 genes de RO funcionales (Maresh AG, 2008). Combinado con el hecho de que las regiones en el cerebro humano que están involucradas en el procesamiento olfativo son muy extensas comparadas con otras especies, estas diferencias anatómicas pueden explicar por qué los seres humanos tienen una buena sensibilidad olfativa a pesar de tener un pequeño repertorio de genes olfatorios (Shepherd G, 2004).

3. Fisiología del sentido del olfato

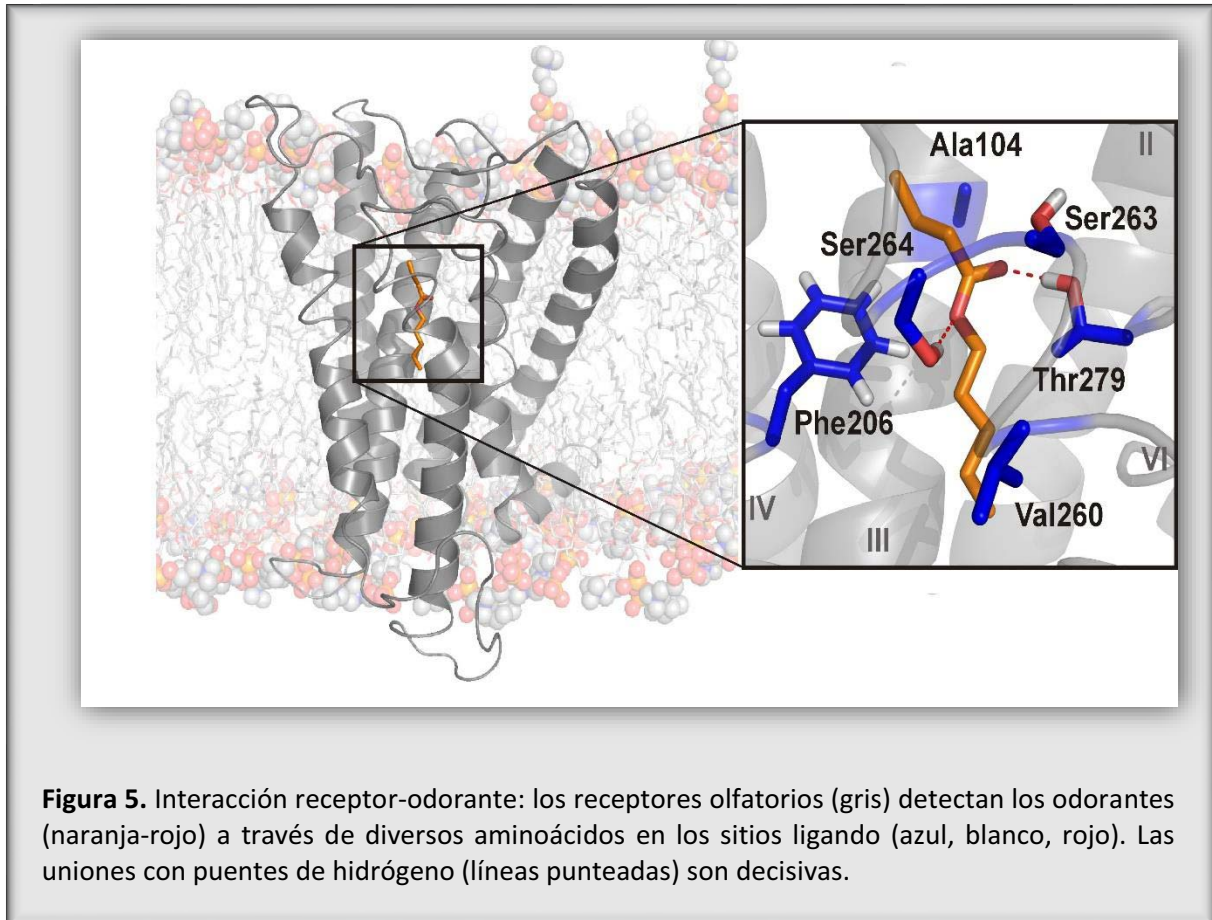
Las sustancias odorantes son compuestos químicos volátiles transportados por el aire y que en los procesos de inhalación y deglución llegan hasta el epitelio olfatorio nasal. La velocidad, dirección y volumen del aire inspirado son críticas para determinar el nivel de estimulación.

El olfato retronasal constituye un mecanismo importante para detectar olores provenientes de la cavidad oral y faringe, y explica por qué muchos pacientes confunden la pérdida del olfato con trastornos gustativos. Mientras comemos una pequeña cantidad de moléculas odorantes pasan a la nariz a través de la nasofaringe, permitiendo la apreciación de diferentes sabores en la comida. Los movimientos de la lengua y la faringe durante la masticación y deglución producen este movimiento de aire. La percepción del sabor de los alimentos se basa en la interacción entre el olfato orto y retronasal, el gusto y la activación del trigémino (Bojanowski V, 2012).

Las neuronas periféricas del sistema sensorial olfativo reciben información del medio ambiente y la transmiten al cerebro mediante un proceso de transducción y codificación neuronal que permitirá la discriminación de la compleja información olfativa. Para desarrollar propiedades sensoriales, el odorante debe tener ciertas propiedades moleculares. Debe tener solubilidad en agua, una presión de vapor lo suficientemente alta, baja polaridad, lipofilidad y tensión superficial.

Las moléculas odorantes son transportadas a través de la secreción mucosa olfatoria que recubre la superficie del epitelio olfatorio. La regulación de esta secreción ocurre a través de estimulaciones adrenérgicas, colinérgicas y peptidérgicas, y puede influenciar la intensidad de la percepción olfativa. Las sustancias hidrofílicas se disuelven en esta secreción mucosa acuosa con mayor facilidad que las hidrofóbicas, por lo que estas últimas requieren interactuar con unas proteínas denominadas proteínas ligando olfatorias (OBP por sus siglas en inglés – *Olfactory Binding Proteins*) (Figura 5). Estas proteínas facilitan la transferencia de los ligandos

lipofílicos, los odorantes, a través de la capa mucosa hacia los receptores y aumentan la concentración de los odorantes en la capa de moco, contribuyendo también a la discriminación de los olores (Heydel JM, 2013).



La solubilidad presenta una relación inversa a los potenciales de estimulación, a mayor solubilidad acuosa menos detectabilidad, mientras que las sustancias con baja solubilidad acuosa son mejor identificadas (Kurtz DB, 2004). La concentración molecular de la sustancia olorosa en el aire va a repercutir, pero con la particularidad de que ciertas sustancias olorosas sólo serán capaces de ser detectables si están muy diluidas, mientras que otras sólo lo serán si están muy concentradas. El grado de penetración va a depender, pues, del grado de dilución de dichas sustancias. La solubilidad en el agua va a ser necesaria, puesto que el olor tiene que

atravesar la capa de moco que recubre el epitelio olfatorio, de un grosor de 50 μm , y que obligará a emplear 100 msg para atravesarla, estando sólo en contacto con el cilio neurosensorial durante un período de 1 msg, obligando a la sustancia olorosa a emplear también su solubilidad lipídica además de la acuosa que es la más importante (de Haro, 2002).

En la superficie de cada célula receptora se encuentran varios tipos de receptores olfatorios. Cada receptor puede reconocer varios odorantes mientras que un determinado odorante puede ser reconocido por múltiples receptores, creando billones de potenciales combinaciones (Bushdid C et al. Science 2014; Buck LB, 2000). Cuando se altera la concentración o estructura de un odorante también cambia su código de receptor y en consecuencia su olor (Figura 6).

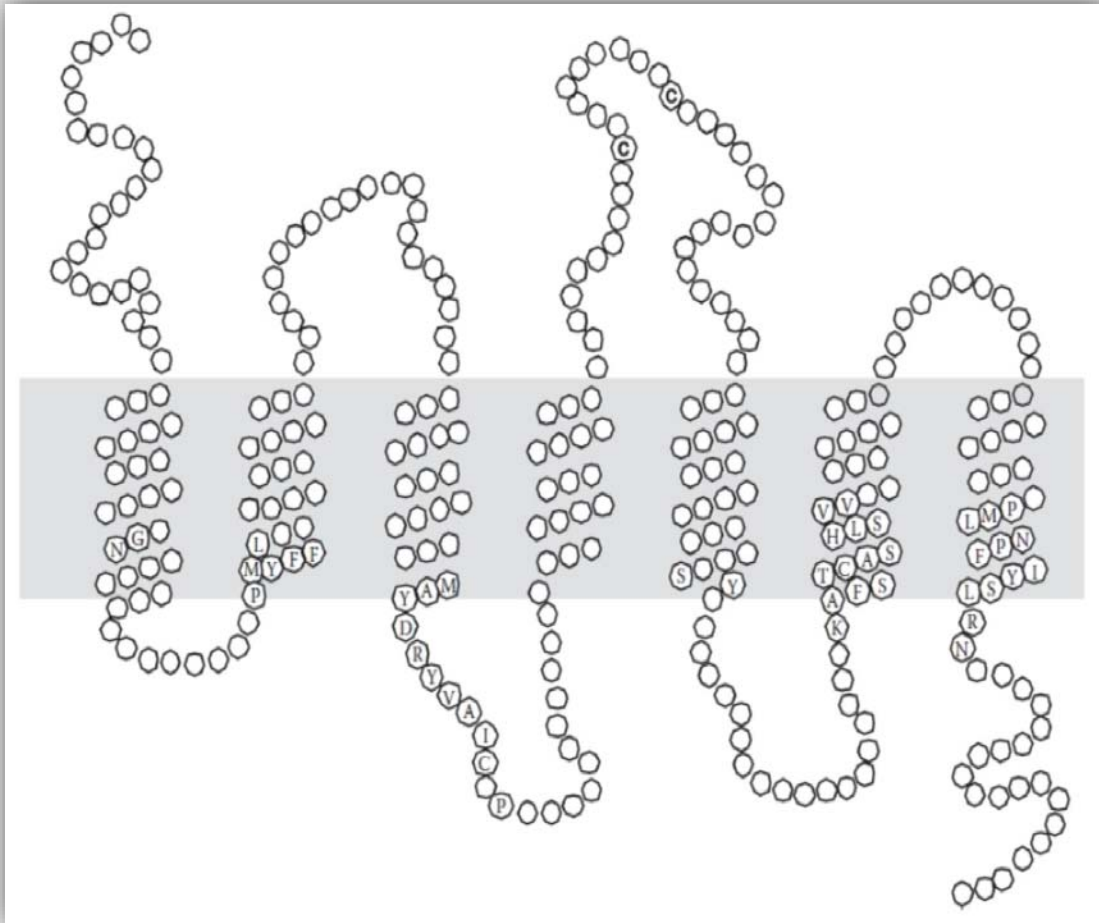


Figura 6. Estructura típica de un receptor olfativo. El diagrama muestra un receptor olfativo en la membrana plásmática (gris), con sus 7 dominios transmembrana. Se indican los principales aminoácidos que se conservan en la mayoría de las proteínas de los receptores olfatorios. El resto de los residuos son extremadamente variables, lo cual conlleva a la habilidad de los receptores de interactuar con un gran número de odorantes (Malnic B, 2007).

Una vez realizada la detección de la sustancia olorosa por parte de los cilios olfatorios, se llevan a cabo dos fenómenos de manera secuencial. El primero corresponde a la **transducción** (cambio de soporte de una información sin cambiar su significado) que se inicia con el contacto de la sustancia olorosa con el locus receptor del cilio neurosensorial, modificando los potenciales de membrana. La unión olor locus-receptor del cilio se efectúa por fuerzas del tipo Van der Waals, y la afinidad de ese olor por ese locus viene determinada por el volumen molecular, la afinidad protónica, la polarización local y la aptitud de ceder protones. Durante el breve espacio de tiempo de 1 ms el olor producirá un potencial de membrana que tardará unos 200-400 ms

en generar la despolarización de la misma, alterándose la permeabilidad iónica para el Na^+ y el Ca^{++} extracelular que entrarán y para el K^+ intracelular que saldrá. A nivel intracelular encontramos la guanosin-trifosfato o GTP, que activa a la adenil-ciclasa, llamada proteína golf. La cascada de la enzima golf adenil-ciclasa es el segundo escalón más importante en la amplificación de la señal, responsable del potencial de acción.

Con la exposición prolongada a un olor (usualmente menos de 15 segundos), ocurre una disminución en la intensidad de la percepción del mismo. Este fenómeno se conoce como **adaptación**, y puede ser atribuido a procesos centrales y periféricos. Se cree que el aumento intracelular de Ca^{++} juega un papel importante en la adaptación, posiblemente inhibiendo los canales de AMP cíclico (Hadley K, 2004).

El fenómeno que sucede a la transducción es la **codificación** que puede ser cuantitativa o cualitativa. La primera va a depender de la intensidad del olor, es decir, de su frecuencia de provocación de estímulos, que a su vez estará vinculada a la concentración de la misma en el medio, mientras que la cualitativa va a depender del tipo de respuesta que va a generar el estímulo oloroso sobre la membrana del cilio olfatorio, el cual puede responder estimulándose, inhibiéndose o no respondiendo. Lo importante del aspecto cualitativo va a ser que no existen dos receptores idénticos, pero sí que dos receptores pueden responder de forma idéntica ante un mismo estímulo. No existe respuesta unitaria sino una respuesta múltiple unitaria. La respuesta dependerá del número de fibras estimuladas del total de más de 1.000 receptores olfatorios diferentes e independientes (Hadley K, 2004). Para cada tipo de olor se forma un mapa de mucosa estimulada, y así para cada mensaje cualitativo aparecerá una imagen topográfica de la mucosa llena de respuestas de estimulación, inhibición y de no respuesta que se transmitirán al bulbo olfatorio y será interpretado por los centros superiores y de conciencia en el cerebro (Hadley, 2004).

Mientras que los receptores neuronales olfatorios están presentes en el epitelio con la finalidad de contactar con los odorantes de la atmósfera, en el lado opuesto del epitelio los

axones de las células neuronales forman grupos de 10-100 fibras. Estos grupos de axones penetran a través de la lámina cribosa y llegan al bulbo olfatorio donde convergen para formar estructuras sinápticas con las células mitrales, denominadas glomérulos. En los glomérulos se desarrolla la integración, la concentración y la amplificación de la información de la señal olfatoria que se enviará a los centros olfatorios.

A partir del bulbo olfatorio, el tracto olfatorio lateral establece conexiones con la *corteza olfatoria primaria* formada por la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio, la amígdala y la corteza entorrinal (Figura 8). Se han demostrado conexiones recíprocas directas entre todas estas regiones la corteza orbitofrontal (Illig KR, 2005), la amígdala (Majak K, 2004) y la corteza entorrinal (Kerr KM, 2007).

El principal blanco del tracto olfativo es la corteza piriforme, localizada en la región ventromedial del lóbulo temporal cerca del quiasma óptico, encargada de detectar las cualidades del estímulo oloroso (Wilson DA, 2011).

Desde la corteza piriforme el estímulo olfatorio se dirige a distintas áreas de asociación, como el área de la lógica, a la que llega por vía trastalámica (discriminación fina), el córtex orbitofrontal (identificación y significado del olor), con el tálamo ventral-posterior y medio, y con el área somática gustativa (combinación con el gusto, área somestésica de la lengua). Llega al área afectiva por vía transhipotalámica, al sistema límbico – hipocampo (memoria olfativa, recuerdos vinculados al olfato, sensaciones agradables y desagradables), al hipotálamo (relaciona olor con la esfera sexual y de la alimentación), para alcanzar los núcleos de integración (gusto, audición, visuales y tacto) (Figuras 7 y 8). Por último, cabe acotar la existencia de vías centrífugas que parten del núcleo anterior del hipotálamo (Engen T, 1991).

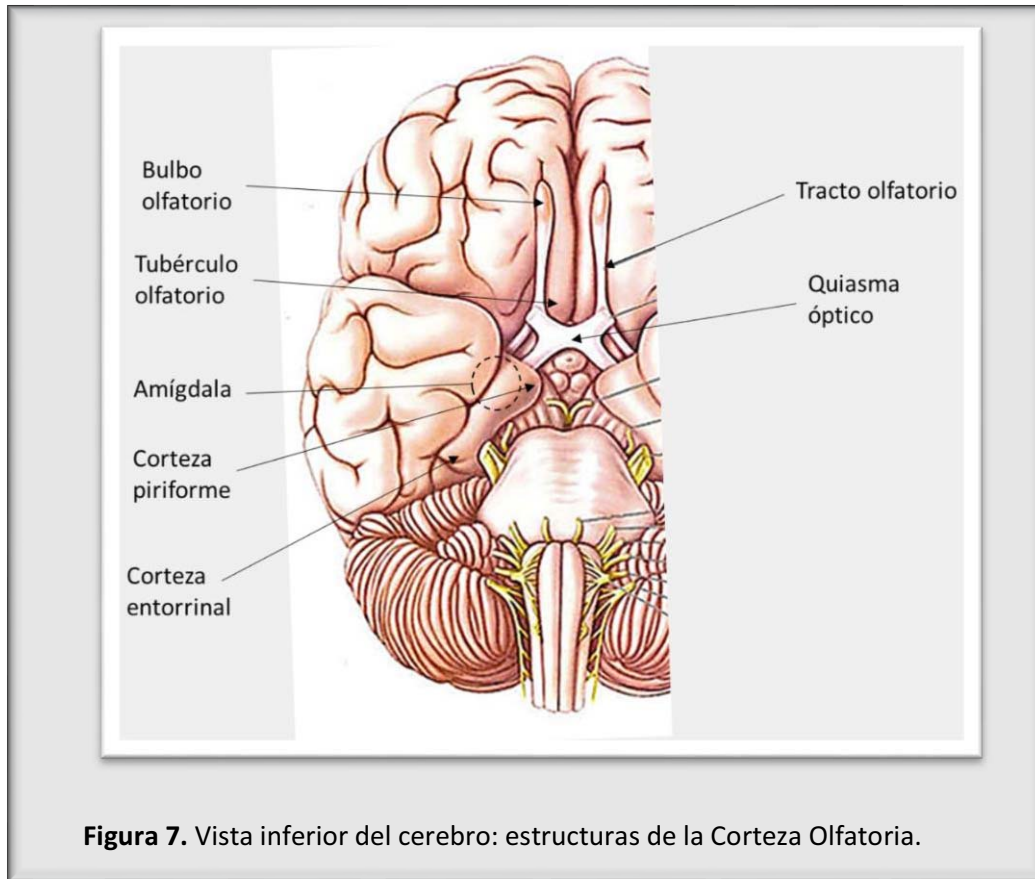


Figura 7. Vista inferior del cerebro: estructuras de la Corteza Olfatoria.

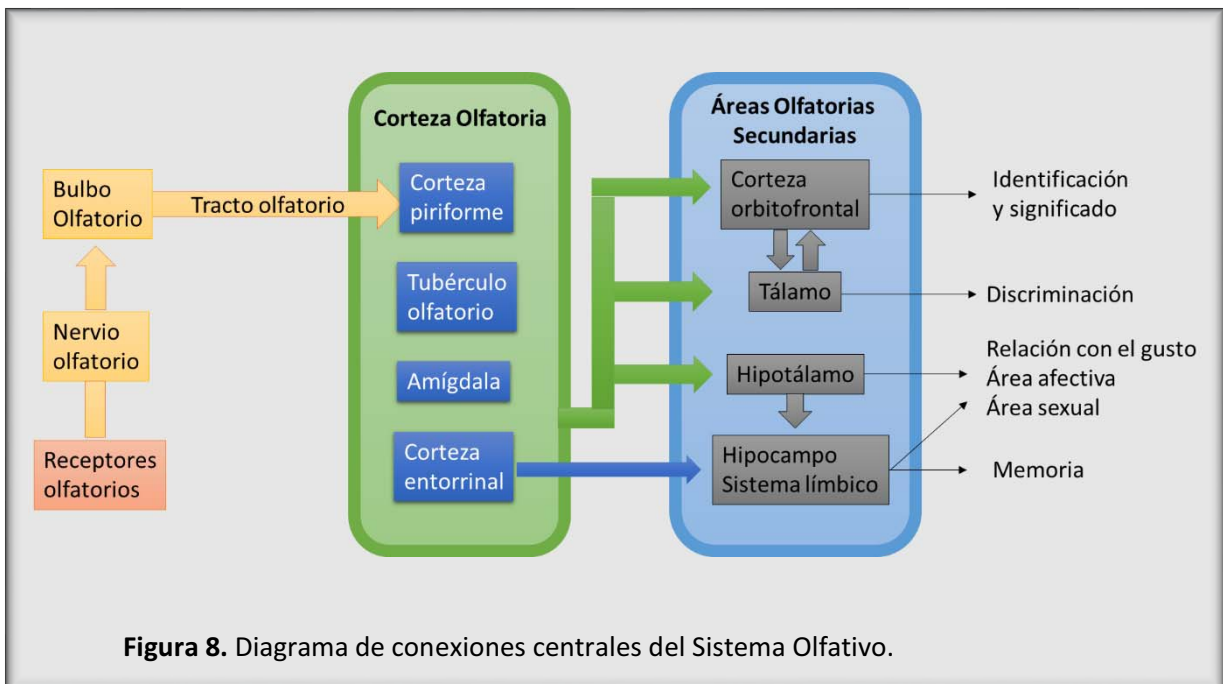


Figura 8. Diagrama de conexiones centrales del Sistema Olfativo.

Capítulo 2. Definiciones

Capítulo 2. Definiciones

1. Términos usados para describir la percepción químico-sensorial (gusto y olfato)

Existe una tendencia a confundir en el lenguaje los términos gusto, olor, aroma, fragancia o sabor. La mayor parte de las consultas sobre el gusto son realmente alteraciones del sabor y, por tanto, del olfato.

- **Gusto:** es el conjunto de características físicas (tacto, temperatura, presión, molestia) y químicas (dulce, salado, ácido, amargo, umami), vinculadas a las sustancias disueltas en la saliva que se muerden, mascan e ingieren y son detectadas y procesadas en la boca y faringe.
- **Olfato:** es el conjunto de características físicas sensitivas (nervio trigémino): cosquilleo, picor, dolor, frescor, calor más las características químicas sensoriales del olor (nervio olfatorio): oler a rosa, a anís, a pera, a magnolia, etc., que son vehiculadas por el aire y procesadas en la nariz.
- **Aroma:** es el olor que penetra en la nariz tanto por vía anterior (olfato ortonasal) como posterior (olfato retronasal), generalmente vinculado a la comida.
- **Fragancia:** es el olor no vinculado a la comida (flores, perfumes).
- **Sabor:** es la mezcla de todos los componentes organolépticos (propiedades físicas y químicas) del gusto y el olfato en el proceso de comer.

2. Términos utilizados para describir las anomalías de la función olfatoria (Hong SC, 2012)

- **Disosmia:** se define como cualquier distorsión de la sensación olfativa.
- **Fantasmia:** se define como la distorsión percibida (generalmente desagradable) cuando no hay estímulo olfativo presente, que dura más de varios segundos (generalmente minutos).
- **Alucinación olfativa:** es una fantasmia de menor duración (sólo unos pocos segundos).

- **Parosmia:** ocurre cuando un odorante es percibido de manera diferente al olor que el sujeto recordaba para dicho estímulo.
 - **Euosmia:** es una parosmia placentera ante odorantes específicos.
 - **Cacosmia:** es una parosmia que consiste en la percepción de un olor desagradable con o sin un estímulo odorante.
- **Hiposmia:** se define como la pérdida parcial/disminución de la capacidad para detectar o identificar olores.
- **Anosmia:** Es la pérdida total/absoluta de la habilidad para detectar o reconocer los olores, tanto en las áreas primarias del olfato como en las accesorias.
- **Hiperosmia:** es un trastorno infrecuente que supone el aumento exagerado de la sensibilidad hacia los olores.

3. Términos para describir la función olfatoria (Mariño-Sánchez FS, 2010)

- **Detección:** se define como la percepción de una sustancia olorosa cuando el sujeto inhala un odorante (vía orto o retronasal), sin que necesariamente este sea capaz de reconocerla.
- **Reconocimiento / Memoria olfativa:** se define como filiación de un olor, mediante la evocación de un recuerdo cuando el sujeto es expuesto a una sustancia odorante específica.
- **Discriminación:** se entiende como la correcta identificación de un olor cuando se encuentra presente en una mezcla compuesta por dos o más odorantes.
- **Identificación de respuesta forzada:** se refiere a la identificación de un odorante cuando al paciente se le presentan varias alternativas y debe escoger una que corresponda al estímulo presentado previamente.

4. Clasificación de la pérdida del olfato según la localización etiológica

- **Anosmia/Hiposmia de transmisión o conducción:** es la disminución de la olfacción secundaria a cualquier proceso que impida que las moléculas olorosas lleguen al epitelio olfativo. Tanto el órgano olfatorio receptor periférico como la vía olfativa en todo su trayecto se encuentran indemnes.
- **Anosmia epitelial:** cuando la lesión afecta al neuroepitelio sensorial olfativo, con desaparición de las primeras neuronas del mismo.
- **Anosmia/Hiposmia de percepción o neurosensorial:** cuando la lesión se localiza en cualquier punto de la vía nerviosa entre el epitelio olfativo y el córtex cerebral correspondiente, ambos inclusive. Este tipo de déficits puede dividirse en tres grupos atendiendo a la localización del problema: neuroepitelio, vías de conducción y central.

Capítulo 3. Epidemiología y factores asociados a la disfunción olfatoria

Capítulo 3. Epidemiología y factores asociados a la disfunción olfatoria

Prevalencia General de la Disfunción Olfatoria

A pesar de que existe evidencia epidemiológica bien documentada en estudios de pérdida de la audición y de la visión, la mayoría de los estudios sobre percepción de olores no están estandarizados, algunos son contradictorios, y pocos son lo suficientemente amplios en alcance y profundidad para ofrecer conclusiones claras.

En 1979 se calculó que había en EE.UU. unos 2 millones de habitantes con alteraciones del olfato y/o del gusto (Strem SA). Engen T et al. (1991) describieron una prevalencia de un 2% de población anósmica (20.000 personas/millón) que en EE.UU. supondría, en la actualidad, unos 5,6 millones; para Europa más de 14,5 millones de personas, y para España unas 800.000 personas (Engen T, 1991).

En 1987, el *National Geographic Smell Survey* (NGSS) (Wysocki CJ, 1989) estudió una gran muestra no aleatoria (1,2 millones) de la población mundial (incluyendo a los EE.UU.), donde el 1% de los participantes no podía oler 3 o más de 6 olores utilizando una prueba de “rascar y oler”. La edad fue un factor importante en el deterioro del olfato y las mujeres calificaron su sentido del olfato mejor que los hombres. En 1994, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) (Hoffman HJ, 1998) presentó los datos de 42.000 hogares seleccionados al azar en EE.UU., donde la prevalencia de hiposmia referida por los sujetos fue del 1,4%, con una tasa que se incrementó exponencialmente con la edad. Sin embargo, el estudio no incluyó ninguna prueba de función olfatoria.

Existen pocos estudios longitudinales del sentido del olfato en poblaciones europeas. En un estudio sueco (Bramerson A, 2004) se determinó una prevalencia general de disfunción olfatoria del 19,1%. Sin embargo, tuvieron una tasa de deserción de pacientes de un 27%. En un estudio francés (Rouby C, 2011) la prevalencia de pérdida del olfato fue del 5,6% la cual se incrementó en la tercera edad hasta el 19,4%.

1. Factores asociados a la pérdida del olfato.

a. Edad

En general, se ha observado que el envejecimiento fisiológico está relacionado con un declive en la detección de olores, así como en discriminación e identificación olfatoria (Doty et al. *Frontiers in Psychology* 2014). En las bases de este déficit se ven implicados factores sensoriales y cognitivos. El déficit olfatorio constituye una constante en el envejecimiento (Stevens JC, 1993). En un estudio con individuos entre 53-97 años, el 24% de ellos mostraba una alteración de la función olfativa (Murphy C, 2002). Se han indicado tres evidencias psicofísicas de este hecho: un incremento de los umbrales absolutos para una amplia variedad de sustancias, un decremento en percibir la intensidad de un olor y un declive en la capacidad de nombrar olores (Fusari A, 2009).

Diversos estudios muestran que los umbrales sensoriales olfatorios comienzan a debilitarse progresivamente a partir de la cuarta década de vida (Cain WS, 1991; Serby M, 1991), y que este declive ocurre antes y es más pronunciado en hombres que en mujeres [15]. La causa de dicho deterioro es desconocida, e intervienen factores intrínsecos e extrínsecos. Entre los extrínsecos se pueden citar las infecciones víricas y la exposición a sustancias tóxicas a lo largo de la vida (Fusari A, 2009). Entre los intrínsecos se sabe que existen cambios anatómicos y fisiológicos, tanto en el epitelio olfatorio (metaplasia respiratoria del neuroepitelio) (Patel RM, 2014) como en el bulbo olfatorio (disminución de volumen) (Hinds JW, 1981).

Los ancianos también ven reducida su capacidad de discriminar entre olores de distinta cualidad en comparación con los jóvenes, probablemente secundaria a una pérdida de volumen en la corteza órbito-frontal (memoria de trabajo) y corteza prefrontal dorsolateral (discriminación secuencial y memoria operativa) (Fusari A, 2009).

También se ha observado un déficit en las tareas de identificación olfativa en ancianos sanos (Murphy C, 2002). Este déficit es acusado en el 75% de los mayores de 80 años. Los primeros déficit en tareas de identificación no son igual para todos los olores y, a medida que avanza la

edad, hay una pérdida más general y homogénea, causada tanto por alteraciones periféricas como por las centrales en las estructuras implicadas en la función olfatoria (Fusari A, 2009). Un estudio reciente (Weber MT, 2004) muestra que la capacidad para identificar olores correlaciona moderadamente con el funcionamiento cognitivo general, especialmente con la capacidad verbal y la memoria.

En la versión sueca de la NGSS (Larsson M, 2000), el aumento de la edad se asoció con un deterioro de la capacidad para detectar e identificar olores mientras que el sexo no tuvo efecto sobre ésta. Sin embargo, este estudio sólo incluyó a 532 participantes, y todos ellos eran mayores de 45 años de edad.

El segundo estudio poblacional europeo mostró una relación significativa entre el deterioro del olfato y el envejecimiento, el sexo masculino, y la poliposis nasal, pero no la diabetes o el tabaquismo (Bramerson A, 2004).

b. Género

Salvo raras excepciones, las investigaciones publicadas sobre las diferencias sexuales en los umbrales de detección olfativa han mostrado, ya sea una superioridad de las mujeres o una ausencia de diferencias, dependiendo del odorante analizado.

Diversos estudios han observado esta superioridad femenina para una amplia gama de compuestos como exaltolide (Vierling JS, 1967), acetona, 1-butanol, 3-mercapto-butanol, citral, etanol, 1-hexanol, sulfuro de hidrógeno, 1-octanol, pentil acetato, fenil etanol, piridina, y m-xileno (Koelega HS, 1974; Odeigah PG, 1994; Chopra A, 2008; Cometto-Muniz JE, 2008).

Entre los investigadores que no han observado diferencias de sexo en la detección olfativa están Amoore y Venstrom, quienes no encontraron "diferencias convincentes en los umbrales" entre hombres y mujeres para 21 odorantes, incluyendo el almizcle (Amoore y Venstrom, 1966); y Punter, quien examinó 58 compuestos, señalando que los resultados sugieren que las mujeres son más sensibles (aunque sin diferencias estadísticamente significativas) (Punter, 1983).

Las razones de los resultados discrepantes probablemente reflejan factores de diseño, incluyendo la fiabilidad de las pruebas, el número y las edades de los sujetos examinados, la experiencia con los olores y la frecuencia de anosmia dentro de los grupos masculinos y femeninos.

Con respecto a la identificación olfativa, existe una gran cantidad de estudios que demuestran la superioridad del sexo femenino (Wysocki CJ, 1989; Cain WS, 1982; Doty RL, 1984; Hummel T, 2007; Fusari A, 2008).

Otros estudios han observado que la habilidad de identificación olfativa está relacionada con la capacidad verbal, siendo superior en mujeres que en hombres (Hyde JS, 1988; Larsson M, 2003). Estos resultados que muestran una implicación de los procesos verbales y de memoria, junto con otros estudios en los que no se han encontrado diferencias de género en las pruebas de umbrales de detección olfativa (Brand G, 2001; Ventstrom D, 1968), permiten concluir que los déficit en identificación olfatoria no parecen secundarios al incremento de los umbrales de detección sino más bien a que ambas pruebas (detección e identificación) parecen ser cualitativamente diferentes (habilidades sensoriales y cognitivas, respectivamente).

El sentido del olfato empeora con la edad en las mujeres posmenopáusicas aunque la sensibilidad olfativa no se revierte con la terapia de reemplazo hormonal (Hughes LF, 2002).

c. Embarazo

Muchas mujeres refieren un aumento de la sensibilidad olfativa durante el embarazo, como lo demuestran numerosas encuestas. Por ejemplo, Nordin et al. realizaron un cuestionario a 80 mujeres no embarazadas y 187 embarazadas en varios momentos del embarazo y después del parto, preguntando acerca de la auto-percepción de la sensibilidad olfativa (Nordin, 2004). Más de dos tercios (67%) de las mujeres embarazadas refirieron haber experimentado un aumento en la sensibilidad olfativa en algún momento durante el embarazo. En otro estudio se observó, mediante encuestas con escalas para hipersensibilidad química, una intolerancia a diversos olores ambientales durante las fases iniciales del embarazo (Nordin S, 2007).

Algunos estudios han descrito cambios en la fisiología nasal y la sensibilidad olfativa con las diferentes fases del ciclo menstrual o con la administración de anticonceptivos hormonales (Caruso S, 2011; Wedekind C, 1997; Philpott CM, 2004). Un estudio antiguo (Vierling JS, 1967) sugería que la sensibilidad olfativa de la mayoría de las mujeres varía a través del ciclo menstrual, alcanzando un máximo en la ovulación. Este pico de la sensibilidad olfato coincide con un aumento del estradiol en plasma. El estradiol también aumenta durante el embarazo, tal vez eso explicaría por qué algunas mujeres refieren un aumento en la sensibilidad olfativa durante el embarazo. Sin embargo, estos hallazgos no han sido corroborados en estudios posteriores. De hecho, en contraste con estos resultados, un estudio reciente donde realizaron olfatometría a mujeres embarazadas observó que la mayoría de las mujeres examinadas padecía algún tipo de pérdida olfativa, 66,6% de ellas en el segundo trimestre y 95,8% en el primer y tercer trimestre (Nosulia EV, 2013).

d. Nivel educativo

Larsson et al. demostraron que los individuos con más años de educación identifican mejor los olores (Larsson, 2000). Adicionalmente, el número de años de educación formal también influencia significativamente la variación relacionada con la edad en la identificación de olores (Larsson M, 2004).

En un estudio prospectivo reciente, que incluyó 100 sujetos sanos, usando la olfatometría “*Sniffin' Sticks test*”, los sujetos con un nivel educativo bajo tuvieron peores resultados en comparación con los de nivel educativo medio y alto (Orhan KS, 2012).

Actualmente se conoce bien que las personas con menor nivel educativo tienen, aproximadamente, tres veces más riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer que aquellas que tienen un nivel de escolaridad alto.

El nivel educativo es ahora considerado como un importante factor de riesgo para la demencia y la Enfermedad de Alzheimer (Dartigues JF, 2013), así como el impacto negativo de un traumatismo cerebral agudo en las funciones cognitivas. El efecto protector de un alto nivel

de educación podría estar relacionado con una preservación de la reserva cognitiva y un refuerzo de la reserva cerebral.

Dada la relación causal entre las enfermedades neurodegenerativas y la pérdida de olfato así como la influencia de las funciones cognitivas en la capacidad de identificación olfativa es lógico suponer que un alto nivel educativo también podría ser un factor protector contra la pérdida del sentido del olfato.

Capítulo 4. Etiopatogenia de la disfunción olfatoria

Capítulo 4. Etiopatogenia de la disfunción olfatoria.

1. Anosmia/hiposmia congénita

La ausencia congénita del olfato es un fenómeno poco frecuente. Se ha descrito en asociación con otras anomalías, como un trastorno familiar, y, en ocasiones de manera aislada. La asociación más comúnmente descrita es la anosmia con hipogonadismo hipogonadotrópico, descrita por primera vez por Kallman (Kallman FJ, 1944). El síndrome de Kallman afecta a entre 1 de cada 10.000 hombres y 1 de cada 50.000 mujeres, siendo la anosmia probablemente debida al fracaso del desarrollo de los bulbos olfativos. El epitelio olfativo, aunque visiblemente presente, es histológicamente anormal (Schwob E, 1993). La genética es aún incierta, pero parece probable que el modo de herencia es más complejo que el inicial vinculado al cromosoma X sugerido por Kallman. El síndrome puede estar asociado con anomalías audiológicas (Hill J, 1992), daltonismo, sinquinesia, retraso mental (Kallman FJ, 1944), criptorquidia, osteopenia, obesidad, hendidura palatina, agenesia renal, malformaciones metacarpianas, ictiosis y anomalías cardíacas e intracraneales (Jafek BW, 1990).

En otros casos de hipogonadismo congénito como el síndrome de Turner (ausencia parcial o total del cromosoma X) se ha observado una disminución significativa de la identificación olfativa cuando se les compara con mujeres sanas que reciben anticoncepción hormonal (Ros C, 2012).

Se han descrito otros casos asociados a alopecia prematura y cefaleas vasculares (Singh N, 1970), deformidades faciales de la línea media e insensibilidad congénita al dolor (Leopold DA, 1992). También hay una asociación conocida entre la atresia de coanas y la anosmia. Incluso después de la cirugía, los pacientes rara vez alcanzan un sentido del olfato normal y muchos son anósmicos. Esto se cree que es debido a arrinencefalia (Vowles RH, 1997).

La anosmia familiar fue descrita por primera vez por Glaser en 1918, que notó la ausencia del sentido del olfato en asociación con "tartamudeo, pérdida de los dientes incisivos,

hernias, pulgares anchos y lívido excesiva", en una familia de judíos rusos, describiendo la condición declaró que la condición como claramente ligada al cromosoma X (Glaser O, 1918). Aunque las investigaciones posteriores respaldan un grado significativo de heredabilidad, la mayoría de los casos publicados de anosmia congénita aislada (ACA) son esporádicos. En la literatura es común ver casos clínicos de ACA con un grado variable de historia familiar, la mayoría de ellos basados en los testimonios de los pacientes. Estas familias tienden a mostrar un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida. Poco se sabe acerca de la genética de la ACA y, hasta la fecha, no se han identificado los genes que causan esta enfermedad (Karstensen HG, 2012).

2. Alteración del olfato en la patología de la vía aérea

Casi dos tercios de los casos de anosmia o hiposmia crónica se deben infecciones previas de las vías respiratorias superiores, traumatismo craneal y enfermedades inflamatorias nasosinusales que dañan el epitelio neuro-olfativo (Doty RL, 2009).

a. Infecciones virales

Las infecciones respiratorias altas (cuadros catarrales), por lo general de causa viral, son la causa más común de hiposmia o anosmia permanente (Deems DA, 1991; Welge-Lüssen A, 2006). Esta disfunción, a diferencia de la relacionada con la producida por las enfermedades inflamatorias nasales crónicas, no presenta fluctuaciones con el tiempo y, en algunos casos, las biopsias reflejan daño no sólo del epitelio olfatorio, sino de estructuras neuronales como resultado de la invasión viral del sistema nervioso central (Liu G, 2008), aunque los mecanismos patogénicos exactos no son del todo conocidos. Se ha descrito una mayor prevalencia en mujeres entre la cuarta y séptima década de la vida (Welge-Lüssen A, 2006), afectando moderadamente la calidad de vida (Toledano A, 2011), con una tasa de recuperación espontánea de hasta el 20% en los primeros 7 meses (Reden J, 2011).

Entre las enfermedades relacionadas con virus capaces de dañar el neuroepitelio olfatorio están el resfriado común, la hepatitis, las infecciones gripales y la encefalitis por herpes

simple (Stroop WG, 1995). La mayoría de las infecciones virales son o bien totalmente asintomáticas o tan leves como para pasar desapercibidas, como lo demuestra el hecho de que durante las epidemias estacionales el número de casos de infecciones por *influenza* o *parainfluenza* (Konstantinidis I, 2006), o por arbovirus de encefalitis serológicamente documentados supera con creces el número de casos clínicos agudos (Stroop WG, 1995), por lo tanto, muchos casos inexplicables de disfunción olfatoria reflejan probablemente infecciones virales no reconocidas. En raras ocasiones, la pérdida de olfato se ha asociado con vacunas contra la gripe de una manera probablemente análoga a los casos relacionados con la vacuna de la parálisis de Bell o el síndrome de Guillain-Barré (Fiser DJ, 1979).

b. Inflamación nasosinusal

Tanto la rinitis alérgica (RA) como la rinosinusitis pueden causar disminución de la capacidad olfativa, distorsionarla, o incluso anularla del todo (Simola M, 1998; P Dalton, 2004). La RA y la rinosinusitis crónica (RSC) son las causas más frecuentes de pérdida gradual/progresiva del olfato observadas en la práctica clínica (Gaines AD, 2010; Enriquez K, 2014).

b.1. Rinosinusitis crónica y poliposis nasal

La RSC, sobre todo cuando se acompaña de poliposis nasal (PN), es una causa de diagnóstico diferencial obligado ante toda pérdida del olfato, más aún en los casos en que se asocia a patología respiratoria como intolerancia a los AINEs, asma, EPOC o bronquiectasias. De acuerdo a la guía EPOS (Fokkens W, 2012) la pérdida del sentido del olfato es uno de los síntomas principales requeridos para la definición de RSC, predominantemente en RSC con PN.

Hasta el 65% de los pacientes con RSC y PN presentan pérdida total o parcial del olfato (Litvack JR, 2009; Meltzer EO, 2004; Alobid I, 2008) debido a dos posibles mecanismos fisiopatológicos principales: la obstrucción nasal, en la cual el edema de la mucosa y el tamaño de los pólipos impide mecánicamente el flujo aéreo hacia la zona nasal del epitelio olfatorio; y la inflamación nasal, debido a la infiltración eosinofílica y daño de las neuronas receptoras

olfatorias (Soler ZM , 2010; Alobid I, 2014). En la asociación de RSC con PN, la pérdida del olfato incluso puede servir para identificar los casos más graves de asma (Alobid I, 2011).

b.2. Rinitis alérgica

Aunque el impacto de la rinitis sobre el olfato es moderada, estudios recientes han demostrado que la pérdida del olfato está ligada a los casos más graves de rinitis (Guilemany JM, 2009). Se conoce muy bien que la asociación de RA y RSC afecta seriamente el sentido del olfato (Apter AJ, 1999). Aproximadamente el 21-23% de los pacientes con RA presentan algún trastorno del olfato (Rydzewski B, 2000). Un estudio documentó pérdida moderada del olfato (15%) en pacientes con RA después de la exposición al alérgeno, con 70% de disminución del flujo nasal (Lane AP, 1996). Sin embargo, estas cifras parece ser que se están superando por el aumento de la patología alérgica, cuya incidencia supera lo previsto. Sólo la población alérgica, es del 10 al 15%, de los cuales un 23% sufren rinitis alérgica, por lo que se calcula que entre un 2,5 a un 3,5% sufrirán alteraciones del olfato.

Clásicamente, la RA ha sido clasificada como estacional (RAE) y perenne (RAP). Hoy en día, con los criterios de ARIA, la RA se divide en persistente (PER) o intermitente (RAI) (Bousquet J, 2008). Aunque varios estudios han evidenciado trastornos del olfato asociado con RAE (Meltzer EO, 1998; Simola M, 1998), pocos estudios han abordado la posible pérdida del olfato en pacientes con RAP (Moll B, 1998; Apter AJ, 1995). Recientemente se publicó el primer estudio con criterios de ARIA en pacientes con PER, que llegó a la conclusión de que esta enfermedad induce una pérdida moderada del olfato, con un deterioro mayor en aquellos con una percepción subjetiva de hiposmia (PSH) y PER moderada a grave (Guilemany, 2009).

Algunos estudios han investigado la mejoría del olfato con el tratamiento con corticoides (Golding-Wood DG, 1996) o antihistamínicos (Meltzer EO, 1998; Hilberg O, 1995) en la RA. No obstante, hasta ahora ningún estudio controlado ha analizado el efecto de los antihistamínicos sobre el sentido del olfato, la inflamación nasal y la congestión nasal en pacientes con PER.

c. Una vía aérea, una enfermedad (“United Airways”)

La nariz y el bronquio presentan similitudes y diferencias tanto a nivel histológico como funcional (Gaga M, 2001). Antiguamente en la práctica clínica la patología rinosinusal y la pulmonar se consideraban de manera independiente debido posiblemente a ser tratadas por especialidades diferentes, pero en los últimos años ha surgido un especial interés por el término “rinobronquitis” (Simons FE, 1999), lo cual ha suscitado la idea de que la vía respiratoria alta y la baja son una única vía, en la que una única enfermedad se muestra con una sintomatología parecida y con una etiopatogenia similar. Esto ha sido demostrado y confirmado en múltiples estudios epidemiológicos, apareciendo el concepto de “una vía aérea, una enfermedad” (Bachert C, 2004).

Existen muchas enfermedades que asocian enfermedad nasosinusal y bronquial. La fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria, el síndrome de Young y el déficit de α_1 -antitripsina son enfermedades en las que se asocian bronquiectasias y rinosinusitis. Tres de cada 4 pacientes con bronquiectasias (BQ) estables cumplen criterios diagnósticos de rinosinusitis crónica (RSC), y en uno de cada 4 pacientes se puede observar pólipos nasales en la endoscopia nasal. Además, los pacientes con BQ y poliposis nasal tienen peor función pulmonar y presentan mayor extensión de las BQ. Adicionalmente, la presencia de RSC tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes con BQ y está asociada a aumento de colonización bronquial por microbios potencialmente patógenos. (Guilemany JM, 2007; Guilemany JM, 2009)

La alteración del olfato en pacientes con bronquiectasias, con o sin patología nasosinusal, hasta nuestro estudio, no había sido evaluada mediante olfatometría.

3. Yatrogenia

Parece lógico pensar que la cirugía nasal, cuando incluye la resección del tejido del neuroepitelio olfatorio (turbinectomías superiores y medias, septectomía o mucosectomía septal alta), podría alterar la función olfatoria al producir un daño directo sobre los receptores y las neuronas olfatorias.

El abordaje transnasal transesfenoidal endoscópico (ATTE) a la silla turca y el abordaje endoscópico endonasal extendido (AEEE) a la base del cráneo son técnicas que han experimentado un rápido desarrollo durante los últimos años. Para reducir la elevada tasa de fístulas de líquido cefalorraquídeo, se diseñó un amplio colgajo septal vascularizado (CSV) basado en la arteria nasoseptal posterior para el cierre de defectos de base del cráneo y para proporcionar un microambiente nasal sano (Hadad G, 2006). Los recientes avances en el tratamiento de tumores de base de cráneo han tenido un impacto muy positivo en la supervivencia a largo plazo de los pacientes (Lund VJ, 2010). Del mismo modo, la cirugía transnasal tiene el potencial de afectar los procesos fisiológicos normales, incluyendo el olfato y por lo tanto produce un impacto negativo en la calidad de vida del paciente (Pant H, 2010).

El neuroepitelio olfatorio se encuentra en la parte superior de las cavidades nasales dentro de la placa cribiforme y sectores del cornete superior, cornete medio y septo nasal. Sin embargo, el impacto del ATTE y el AEEE en el sentido del olfato sigue siendo desconocido. El ATTE a la silla turca requiere la resección de la parte posterior del septum para lograr una exposición óptima. Aunque esta es una zona rica en neuroepitelio olfatorio, su resección no tiene un efecto clínicamente significativo sobre el olfato (Hart CK, 2010). Sin embargo, el AEEE podría aumentar el daño a neuroepitelio olfatorio al resecar los cornetes medios y parte del septum nasal para la creación de un colgajo nasoseptal (Rotenberg BW, 2011).

Un estudio retrospectivo reciente donde se realizó olfatometría pre- y posoperatoria a 226 pacientes sometidos a cirugía endoscópica transesfenoidal con colgajo nasoseptal bilateral, demostró afectación de la función olfatoria post-quirúrgica predominantemente en los pacientes de más de 30 años de edad (Kim BY, 2014).

Hasta ahora ningún estudio prospectivo ha evaluado el sentido del olfato en pacientes con resección de tumores benignos de base de cráneo y reconstrucción con CSV en comparación con el abordaje quirúrgico estándar de la pituitaria.

Por otro lado cualquier baipás del flujo aéreo fisiológico nasal, como por ejemplo una traqueotomía (Tsikoudas A, 2011) o una laringectomía total (Caldas AS, 2013; van Dam FS, 1999), también puede afectar el sentido del olfato.

4. Traumatismo Cerebral Agudo (TCA)

El TCA es un importante problema de salud pública ya que es la primera causa de discapacidad entre los jóvenes. Se estima que en Europa 1,6 millones de personas son ingresados cada año en un hospital debido a una lesión cerebral (Willemse-van Son AH, 2007), siendo el TCA una de las causas más importantes de disfunción olfatoria, que afecta a pacientes de todas las edades (Reiter ER, 2004). Un estudio reciente ha descrito que los accidentes de tránsito representan el 51% de los TCA y aproximadamente el 14,5% de ellos presentan anosmia, pero al considerar otros trastornos olfatorios (disosmia o hiposmia) la frecuencia aumenta de 20 a 40% (Fortin A, 2010). Además, la pérdida del olfato está asociada a la gravedad de la lesión y la duración de la amnesia postraumática (Fortin A, 2010). Otro estudio también ha descrito que 12,8-56% de los pacientes con TCA sufren pérdida del olfato (Sigurdardottir S, 2010). En los pacientes con TCA, la disfunción olfatoria puede deberse a: 1º) contusión o fractura en el tracto nasosinusal (Leopold DA, 1988), 2º) sección o desgarro de los filamentos olfatorios, y 3º) hemorragia intracraneal o contusiones en las regiones olfatorias del cerebro (Doty RL, 1979). Mientras que las lesiones del lóbulo frontal y la duración de la amnesia postraumática se consideran factores importantes para el desarrollo de una disfunción olfativa postraumática (Levin HS, 1985), la resonancia magnética ha demostrado anormalidades en pacientes con disfunción olfatoria postraumático en >85% de los casos, incluyendo el volumen de bulbo olfatorio (Rombaux P, 2006). Algunos estudios (Yousem DM, 1996; Reden J, 2006) han demostrado que la tasa de recuperación en pacientes con disfunción olfatoria fue inferior al 10%, siendo la edad un factor pronóstico importante para la recuperación del olfato. Sin embargo, aunque la literatura científica señala que los pacientes con TCA claramente sufren cierto grado de pérdida del olfato, la disfunción olfativa no es valorada de forma sistemática

después de un TCA. Por lo tanto, la falta de conciencia de su propio déficit olfativo (40%) (Callahan CD, 2002) coloca a estos sujetos en claro riesgo frente a situaciones peligrosas, como fugas de gas o un incendio.

5. Enfermedades Neurodegenerativas

En algunas enfermedades neurodegenerativas, como las de Alzheimer y de Parkinson, el declive olfatorio se manifiesta muy tempranamente en el transcurso de la enfermedad y revela la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la neurodegeneración.

d. Enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado la alteración de los umbrales olfatorios en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, incluso en pacientes con deterioro cognitivo leve (Nordin S, 1993), así como una alta correlación entre los mismos y la gravedad de la demencia (Murphy C, 1990)

En un estudio realizado sobre pacientes con deterioro cognitivo ligero y pacientes con Enfermedad de Alzheimer (Peters JM, 2003), los dos grupos mostraron una alteración evidente en su capacidad de discriminación de olores (menos de un 60% de estímulos presentados, frente a un 65% de tasa de acierto en la prueba de identificación). Además los mismos pacientes mostraron déficit en potenciales evocados quimiosensoriales, con ausencia de respuesta al estímulo del compuesto.

En la Enfermedad de Alzheimer, la identificación olfativa suele estar afectada (Morgan CD, 1995), incluso en pacientes con deterioro cognitivo ligero (Nordin S, 1996). También los familiares de primer grado de pacientes con Enfermedad de Alzheimer, parecen tener peores resultados en las pruebas de identificación olfativa, con respecto al resto de la población (Serby M, 1996).

Estos datos sugieren que el déficit de identificación de olores se manifiesta precozmente en el transcurso de la Enfermedad de Alzheimer, y pueden preceder a la aparición de demencia con hasta dos años de antelación (Conti MZ, 2013). La alteración de la función olfatoria puede ser también un marcador de la gravedad y la progresión de la enfermedad (Velayudhan L, 2013).

e. Enfermedad de Parkinson

El deterioro del sentido del olfato es un rasgo característico de la Enfermedad de Parkinson (EP), siendo independiente de la gravedad y la duración de la enfermedad según los parámetros clínicos (Haehner A, 2013). Sin embargo los estudios de imagen indican que el deterioro del olfato puede ser progresivo en las etapas tempranas de la enfermedad donde puede apreciarse atrofia cortical (Lee EY, 2014). Datos recientes indican que más de 90% de los pacientes presentan una pérdida olfativa significativa al momento del diagnóstico de EP.

Además, se ha encontrado una correlación entre puntuaciones bajas en las pruebas de discriminación de olores y la gravedad del trastorno en pacientes con EP (Tissingh G, 2001), siendo estas reversibles con la estimulación profunda del núcleo subtalámico (Hummel T, 2005).

Los déficits en el sentido del olfato pueden preceder con años de antelación a los síntomas motores (Haehner A, 2009) y se pueden utilizar para evaluar el riesgo de desarrollar EP en individuos asintomáticos (Hu MT, 2014). Numerosos estudios sugieren que las alteraciones olfativas en la EP pueden tener utilidad diagnóstica para la diferenciación de la EP de otros trastornos del movimiento (Katzenschlager R, 2004; Doty RL, 2012; Barz, 1997).

f. Otras enfermedades neurodegenerativas

Otros estudios en pacientes con síndrome de Down (Wetter S, 1999), demencia frontotemporal y degeneración corticobasal (Luzzi S, 2000) han demostrado la asociación entre la pérdida del olfato y el diagnóstico precoz de estas enfermedades.

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas están asociadas a una peor identificación olfatoria. El complejo parkinsonismo-demencia de Guam (Doty RL, 1991) y la esclerosis lateral amiotrófica (Sajjadian A, 1994) se han asociado a un déficit en la identificación olfatoria, siendo este más grave que los observados en enfermos con Parkinson idiopático (Quinn NP, 1987).

La presencia de anomalías olfatorias tempranas en el curso de las enfermedades neurodegenerativas sugiere que la evaluación clínica sistemática de esta función puede aportar

información valiosa en la detección precoz y clasificación de ciertos trastornos neurodegenerativos (Fusari A, 2009).

6. Tabaquismo

Poco se sabe sobre la influencia del tabaquismo sobre el sentido del olfato. Varios estudios sugieren que fumar cigarrillos tiene un efecto adverso sobre la función olfativa (Ahlstrom R, 1987; Moncrieff RW, 1957; Berglund B, 1992). Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar tal influencia (Berglund B, 1980). También se ha sugerido que el consumo de tabaco sólo altera temporalmente la función olfativa (Woodworth RS, 1960).

Frye et al. observaron que fumar causa efectos adversos a largo plazo pero reversibles sobre la función olfatoria (Frye, 1990). Fordyce et al. no encontraron ningún efecto del tabaquismo sobre la sensibilidad olfativa (Fordyce, 1961). Amoore et al. afirmaron que los fumadores moderados no son menos sensibles que los no fumadores cuando no han fumado en los 15 minutos previos a la prueba (Amoore, 1968). Por otra parte, Joyner et al. observaron una diferencia estadísticamente significativa en la detección olfativa entre los fumadores en comparación con los no fumadores al estudiar un grupo de trabajadores de la industria. (Joyner, 1964). En otro estudio, Ahlstrom et al. examinaron la percepción olfativa en grupos emparejados de fumadores, no fumadores y fumadores pasivos para el butanol y la piridina, y encontraron que los fumadores eran menos sensibles a los olores de ambas sustancias que los no fumadores (Ahlstrom, 1987). Además, encontraron que los puntajes obtenidos por los fumadores pasivos eran similares a los de los fumadores. Los autores sugirieron como posible explicación la habituación al olor, que es un fenómeno central y se refiere a la cese de una respuesta a causa de un ajuste aprendido a una situación de estímulo.

En un estudio realizado en Grecia con 140 voluntarios sanos (65 fumadores), se observó una disminución de la capacidad de identificación olfativa asociada al consumo de cigarrillos, con una correlación negativa directa entre la sensibilidad olfativa y la cantidad de tabaco fumada en número de paquetes/año (Katotomichelakis M, 2007).

En otro estudio reciente donde analizaron 65 fumadores y 49 controles, fumar tuvo un impacto negativo en el sentido del olfato, apareciendo un deterioro reversible después de fumar de forma aguda y una reducción permanente del olfato en relación con el número de paquetes/año fumados. Por otro lado, los jóvenes fumadores permanecieron normósicos, a pesar de que mostraron resultados olfativos significativamente peores en comparación con el grupo de los no fumadores (Gudziol H, 2013). También recientemente se ha observado una disminución significativa de los umbrales de detección olfativa en los sujetos fumadores en comparación con personas no fumadoras (Hayes JE, 2012)

En el estudio de validación de la olfatometría BAST-24 (Cardesín, 2006) donde se compararon los resultados olfatométricos de 50 fumadores y 70 no fumadores, no se observaron diferencias significativas en la detección olfativa, sin embargo, en el grupo de 21 a 30 años de edad, los fumadores obtuvieron puntuaciones superiores en la identificación forzada olfativa.

Parece, por lo tanto, que el impacto del tabaquismo sobre la función olfatoria sigue siendo un asunto controvertido.

7. Exposición a sustancias tóxicas y medicamentos

La exposición a sustancias volátiles tóxicas a niveles suficientes para dañar la función olfatoria por lo general ocurre por accidente. En la mayoría de los casos, la exposición aguda se encuentra en una concentración lo suficientemente alta para que el daño físico al epitelio olfatorio y los tejidos relacionados se afecten de manera rápida. Más insidiosas son las situaciones en que el daño acumulativo es secundario a una exposición crónica a niveles de concentración relativamente bajos de compuestos que producen una irritación poco notoria o sin sintomatología inmediata. En estos casos, los cambios patológicos pueden ser tan graduales que es difícil inferir un agente causal directo (Peñaflor ER, 2009).

Muchas publicaciones de casos han descrito los efectos tóxicos de la exposición excesiva y descontrolada a grupos particulares de metales. La exposición es a menudo en forma de polvo

proveniente de la metalurgia y humos, donde el tamaño de las partículas puede ir desde microscópicas (comparables al tamaño de un virus) hasta el tamaño similar de una partícula de arena. Este amplio rango de tamaño permite el depósito de la partícula que usualmente ingresa por vía nasal hasta el epitelio olfatorio.

El cadmio es un metal altamente tóxico cuando se expone en forma de vapor o polvo. Se emplea habitualmente en la producción de baterías de almacenamiento y puede ser un componente de pigmentos, plásticos, aleación de metales, celdillas fotoeléctricas, semiconductores, así como en procedimientos de galvanería. Se ha demostrado una correlación estadísticamente importante entre la disfunción olfatoria y la concentración de cadmio en sangre y orina. Los efectos tóxicos tempranos pueden ocurrir incluso a concentraciones bajas, además de sostener que la neurona olfatoria primaria representa el blanco principal en la toxicidad por cadmio (Rose CSA, 1992).

Los trabajadores expuestos al cromo en fábricas de este compuesto también han desarrollado pérdida del olfato (Seeber H, 1980). Por otro lado existe una publicación antigua de inducción de hiposmia secundaria a la inyección intramuscular de hierro (McCurdy PR, 1964).

Múltiples medicamentos son capaces de alterar en grado variable el sentido del olfato. Estudios realizados en modelos experimentales así como en humanos han demostrado la relación entre ciertos medicamentos y trastornos en el sentido del olfato como lo son algunas clases de medicamentos cardiovasculares, antibióticos, o antiinflamatorios. Por ejemplo, los antihipertensivos, entre los cuales destacan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como de uso muy común, de los que se han comunicado casos en que el cambio de medicamento a enalapril ha mostrado una disminución en la incidencia o aliviar el trastorno del olfato asociado (Boyd O, 1993). Los bloqueadores de los canales de calcio pueden también inducir alteraciones en la función del olfato, al inhibir la actividad de los canales de calcio necesarios para la función olfatoria normal en la actividad de receptores de unión (Henkin RI, 1994).

8. Neoplasias

Una diversa variedad de tumores intranasales e intracraneales pueden causar pérdida del olfato. Los bulbos y las vías olfatorias son muy sensibles a la presión ejercida por neoformaciones de la dura o la lámina cribosa y las regiones adyacentes (Enriquez K, 2014). A pesar de que es más típico la asociación a otros síntomas neurológicos, en algunas ocasiones la disfunción olfatoria puede presentarse como síntoma único, como por ejemplo en el estesioneuroblastoma (Gonzalez-Kristeller DC, 2013) o el meningioma nasosinusal (Mnejja M, 2012; Obando A, 2009) (Figura 9).

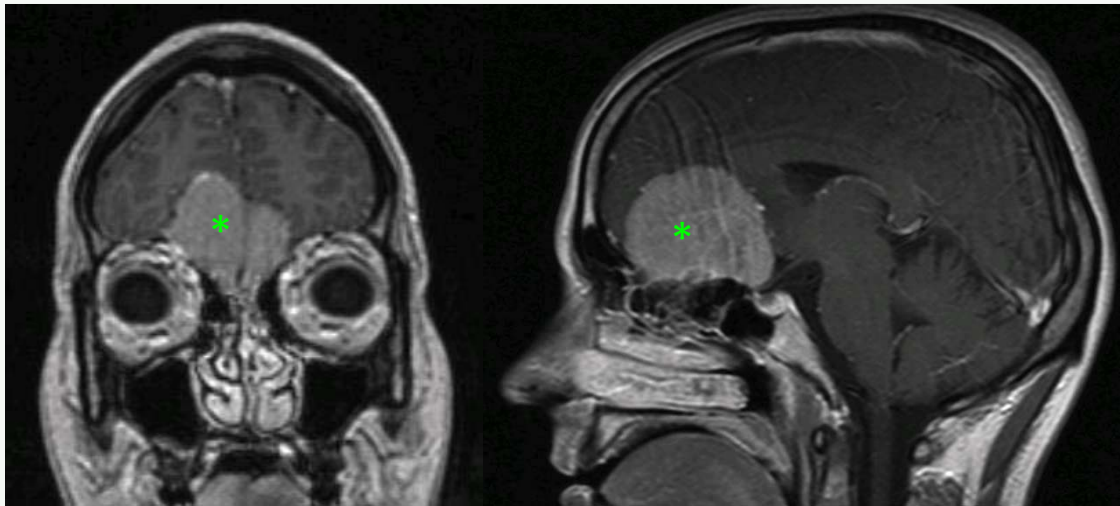


Figura 9. RMN Paciente con meningioma del tracto olfatorio (*) que consulta por anosmia (Obando A, 2009).

Adicionalmente el tratamiento radioterápico de los tumores de cabeza y cuello (Bramerson A, 2013), y la quimioterapia (Joussain P, 2013) pueden influenciar negativamente el sentido del olfato.

9. Otras causas

Existe cada vez más evidencia que sugiere que la esquizofrenia es un desorden que afecta a los sistemas temporales-límbicos. Varios estudios han demostrado que los pacientes

con esquizofrenia exhiben déficits en la función olfatoria. Estos déficits se observan tempranamente en el curso de la enfermedad, pero están fuertemente correlacionados con la duración de la misma (Nguyen AD, 2010).

Los déficits olfatorios son también comunes en pacientes con epilepsia (Doty RL, 2009), sobretodo cuando los focos epileptógenos se encuentran en el hemisferio cerebral derecho (Carroll B, 1993), presentando disminución de la capacidad de identificación (Kohler CG, 2001) y discriminación olfativa (Martinez BA, 1993).

Otras etiologías menos frecuentes de pérdida del olfato incluyen enfermedades endocrino-metabólicas como la obesidad (Richardson BE, 2004; Obrebowski A, 2000), la diabetes (Naka A, 2010; Weinstock RS, 1993; Le Floch JP, 1993), la anorexia nerviosa (Rapps N, 2010; Jiang T, 2010; Schreder T, 2008), el hipotiroidismo (McConnell RJ, 1975), la insuficiencia renal (Vreman HJ, 1980), la insuficiencia y cirrosis hepática (Norès JM, 2000). Publicaciones recientes sugieren que el sistema olfativo está íntimamente vinculado con los sistemas endocrinos que regulan o modifican el balance energético (Palouzier-Paulignan B, 2012).

Capítulo 5. Diagnóstico de la disfunción olfatoria

Capítulo 5. Diagnóstico de la disfunción olfatoria

En los pacientes que aquejan una alteración olfatoria una evaluación clínica exhaustiva es siempre esencial a fin de:

- Determinar la presencia e intensidad del síntoma
- Identificar una causa potencialmente tratable del problema
- Monitorizar de manera fiable la evolución del síntoma a lo largo del tiempo, incluyendo aquellos cambios derivados de tratamientos médicos y/o quirúrgicos.
- Establecer el grado de afectación con fines legales para compensaciones socio-económicas o invalidez si procede (no aplicable en la legislación española actual).

El diagnóstico siempre se realizará mediante una historia clínica y exploración física completas, haciendo hincapié en la exploración otorrinolaringológica, ayudados por pruebas complementarias y pruebas olfato-gustatorias.

1. Historia clínica.

Se realizará un interrogatorio médico completo, por sistemas, dirigido a detectar tanto la etiología como los síntomas asociados causados por el trastorno olfatorio.

Una historia clínica completa, con detalles del inicio y el curso clínico del síntoma es con frecuencia imprescindible para establecer la etiología, y en muchos casos deben ser consideradas múltiples causas (Mullol J, 2013).

La anamnesis debe incluir datos demográficos, la medicación en curso, alteraciones hormonales y otros síntomas nasosinusales (rinorrea, obstrucción nasal, prurito, cefalea/presión facial), así como antecedentes personales y familiares de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e hipotiroidismo (Enriquez K, 20014)

2. Exploración física.

Exploración nasal detallada, cavidad oral y faringo-laringe, ayudados de la endoscopia nasal y laringoscopia. Si la sospecha diagnóstica lo aconseja, también se explorarán otros órganos potencialmente implicados: tórax, piel, ojos, o el sistema cardiovascular.

3. Pruebas complementarias.

Es importante descartar tanto la alergia como la rinosinusitis crónica. Así, puede ser de gran utilidad la realización de una rinomanometría para descartar la obstrucción o de una tomografía computarizada de senos para descartar la ocupación de los senos etmoidales, tumoraciones o fracturas. Sin embargo, es habitual que las pruebas complementarias estándar sean normales en las causas más frecuentes de pérdida del olfato.

a. Pruebas de imagen

Las técnicas modernas de imagen pueden ser de gran valor en la clasificación anatómica y la localización de las causas más comunes de disfunción olfatoria (Figura 10). Actualmente, la tomografía computarizada (TC) de alta resolución, especialmente la exploración coronal, es la técnica de elección para el estudio de las estructuras óseas nasosinuales y el complejo ostiomeatal. La TC también puede proporcionar importante información como una guía para el tratamiento quirúrgico (Garetier M, 2013).

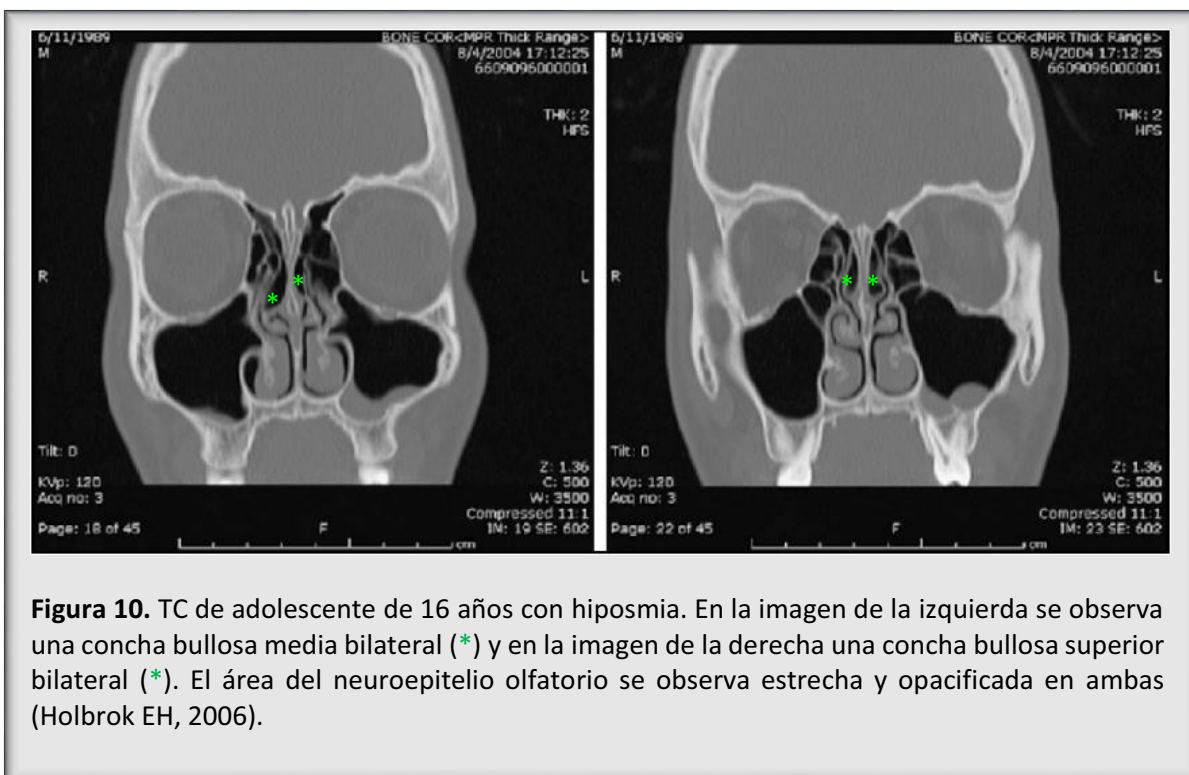


Figura 10. TC de adolescente de 16 años con hiposmia. En la imagen de la izquierda se observa una concha bullosa media bilateral (*) y en la imagen de la derecha una concha bullosa superior bilateral (*). El área del neuroepitelio olfatorio se observa estrecha y opacificada en ambas (Holbrook EH, 2006).

La resonancia magnética (RM) ha demostrado ser una herramienta útil para la evaluación de cambios encefálicos relacionados con la pérdida del olfato. La RM es especialmente útil en la discriminación multiplanar de los tejidos blandos. Los estudios de neuroimagen de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos y pérdida del olfato han revelado interesantes resultados que vinculan los déficits olfativos y los cambios fisiopatológicos en el cerebro. Los hallazgos de neuroimagen en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, psicosis de Korsakoff y esquizofrenia tienen algunas similitudes. Casi todas las anomalías del parénquima cerebral reveladas por estudios radiológicos en pacientes con estas enfermedades han involucrado las áreas que constituyen las proyecciones centrales olfativas, como el lóbulo prefrontal, el lóbulo temporal, el hipocampo y el tálamo (Li C, 1994).

Diversos estudios relacionan una disminución del volumen de los bulbos olfatorios medido por RM con diversas patologías causantes de pérdida del olfato como rinosinusitis crónica (Rombaux P, 2006), Enfermedad de Parkinson (Mueller A, 2005), Enfermedad de

Alzheimer (Thomann PA, 2009), esquizofrenia (Turetski B, 2000), TCA (Roumbaux, 2006; Youssef DM, 1999) e infecciones virales de la vía aérea superior (Roumbaux, 2006).

Un estudio reciente demostró una disminución significativa del volumen del bulbo olfatorio ipsilateral (medido por RM) a dismorfias septales oclusivas en pacientes con hiposmia predominante de la fosa nasal con menor permeabilidad nasal, demostrando una posible correlación entre la disminución del flujo aéreo nasal, el volumen del bulbo olfatorio y la hiposmia (Altundag A, 2014).

En la Enfermedad de Parkinson (EP), se ha descrito una correlación entre el deterioro olfativo y la disminución del volumen de los bulbos olfatorios (Chen S, 2014) o la pérdida de la integridad de la sustancia blanca detectada por RM con imagen con tensores de difusión (Ibarratxe-Bilbao, 2010).

Por otra parte, estudios de morfometría basada en vóxeles han evidenciado que sujetos con pérdida del olfato de diferente etiología muestran reducciones de las sustancias gris y blanca en las regiones centrales involucradas en el sistema olfativo (Bitter T, 2010).

En el grupo de enfermedades congénitas, como el síndrome de Kallmann, la causa de la anosmia se puede ver en la resonancia magnética (RM) como ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios (Youssef DM, 1993) (Figura 11). Otras anomalías congénitas como la atresia de coanas y los meningoencefalocelos también se pueden detectar con los estudios de imagen.

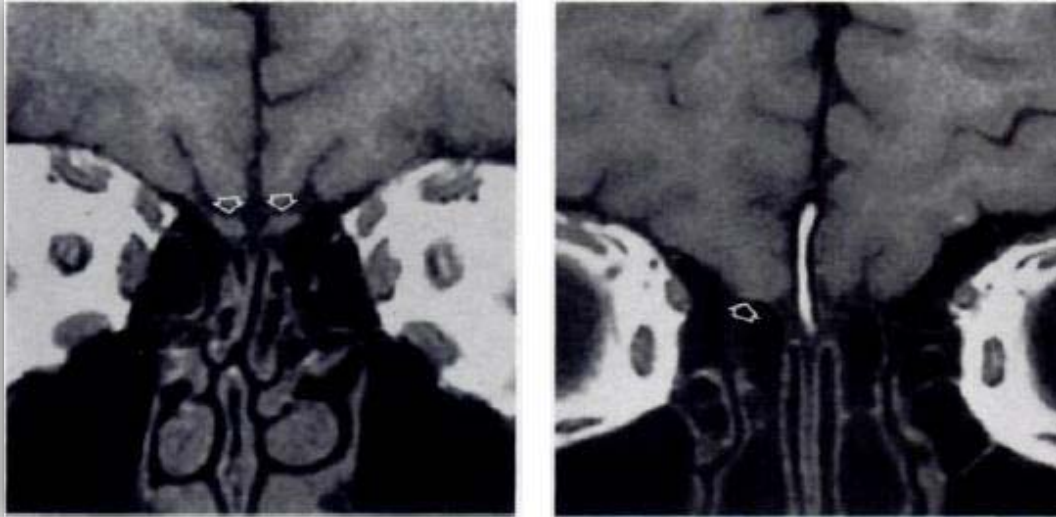


Figura 11. Imagen de la izquierda: mujer voluntaria sana con función olfatoria normal. Corte coronal de RM que muestra los bulbos olfatorios normales (flechas). Imagen de la derecha: hombre de 29 años de edad con Sd. de Kallmann. Corte coronal de RM donde se observa la ausencia bilateral de tractos y bulbos olfatorios, un girus rectus derecho aplanado (flecha) y un girus rectus izquierdo de apariencia normal (Li C, 1994).

En los traumatismos craneales y los tumores cerebrales, los estudios de imagen han mostrado fuertes vínculos entre la disfunción olfatoria y la ubicación de la lesión cerebral (Figura 12). La histología del tumor o de la lesión traumática es menos categórica que su ubicación (Cohen W, 1990; Li C, 1994).

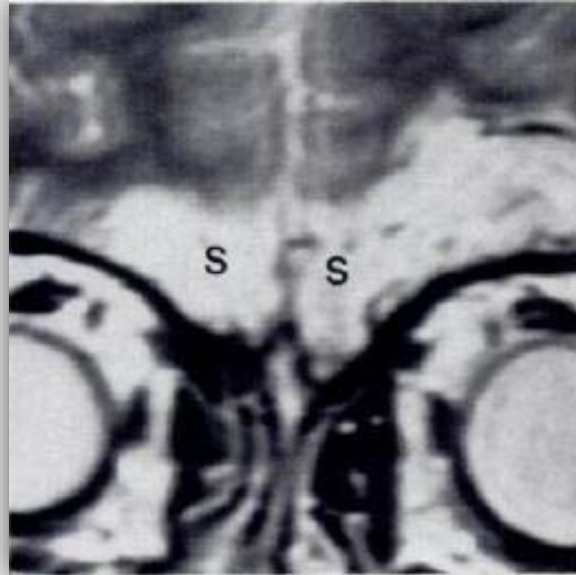


Figura 12. Mujer de 20 años de edad con anosmia postraumática. En el corte coronal de la RM en T2 se observa encefalomalacia. Una señal hiperintensa (S) ha remplazado la parte inferior de los lóbulos frontales (donde ocurre el procesamiento de las señales olfativas) (Li C, 1994).

b. Evaluación del gusto

El gusto y el olfato son sentidos independientes, sin embargo, a menudo es difícil distinguir su alteración sólo con la historia clínica del paciente. Junto a la pérdida del olfato, casi dos tercios de los pacientes refieren un problema gustativo. Sin embargo, cuando se realiza una historia clínica meticulosa, los pacientes usualmente refieren tener intacto sentido del gusto (dulce, ácido, salado, amargo, umami), siendo el sentido del olfato lo que realmente está alterado, afectando por lo tanto la capacidad de identificar sabores (combinación de gusto y olfato) (Enriquez K, 2014).

Debido a que los trastornos puros del gusto son muy raros, una prueba simple del gusto se puede realizar de antemano para descartar este diagnóstico específico mediante el uso de sustancias solubles para los cinco sabores básicos: salado (cloruro de sodio), dulce (sacarosa),

ácido (ácido cítrico o el ácido clorhídrico), amargo (cafeína o clorhidrato de quinina) y umami (glutamato monosódico) (Hellings PW, 2012).

c. Pruebas olfatométricas específicas.

Al igual que en la audiología, la mayoría de las pruebas dependen de la colaboración del paciente (pruebas subjetivas). Para la evaluación de los pacientes no colaboradores, para fines legales y a nivel experimental se utilizan pruebas objetivas. Éstas, usualmente miden cambios en el sistema nervioso central provocados por estímulos olfativos.

c.1. Pruebas Subjetivas

En las pruebas subjetivas se precisa la colaboración activa del paciente. Suelen emplearse varias sustancias a concentraciones estandarizadas fijas e identificables por personas sanas, o a diferentes concentraciones para determinar el umbral de olfacción. Tienen la ventaja de usar materiales sencillos, trasportables y de rápida ejecución, siendo por ello más prácticos en la clínica diaria. A este grupo pertenecen la mayoría de las técnicas olfatométricas (Tabla 2).

La olfatometría subjetiva tiene considerables ventajas frente a los análisis convencionales basados en los principios de la química analítica, ya que permite medir el olor en términos de percepción humana en vez de confiar en incompletas suposiciones de cómo los olores se comportan y son percibidos.

c.1.1. Pruebas de cribado

Las pruebas de cribado del sentido del olfato están diseñados para detectar si un paciente tiene el sentido del olfato alterado o no. Estas pruebas deben ser rápidas, fiables y baratas. Un ejemplo comúnmente conocido es una serie de botellas que contienen un cierto olor tales como café, chocolate o perfume.

En los últimos años se han desarrollado pruebas más sofisticadas que son a la vez fiables y cómodas de usar (Fokkens W, 2007). Algunos ejemplos son el *Brief Smell Identification Test* (Sensonics, Inc., P.O. Box 112, Haddon Heights, NJ 08035-0112 EE.UU.) (Doty RL, 1996) el *Japanese Odor Stick Identification Test* (Hashimoto Y, 2004), el *Scandinavian Odor Identification*

Test (SOIT) (Nordin S, 2002) y el *Smell Diskettes* (Novimed, Heimstrasse 46, CH-8953 Dietikon, Suiza) (Briner HR, 1999).

Todas estas pruebas están validadas y bien documentadas en la literatura y por lo tanto se utilizan hoy en día para la primera aproximación de un trastorno olfativo o para valorar la función olfatoria antes de una cirugía nasal. Sin embargo, con las pruebas de detección sólo se puede distinguir entre función olfativa normal o anormal. Para una evaluación más detallada de una disfunción olfativa se requiere una prueba cuantitativa.

c.1.2. Pruebas Cualitativas

Las pruebas cualitativas del olfato se utilizan para evaluar una amplia gama de estímulos olfativos. La capacidad de reconocer ciertos olores puede ser medida por las pruebas de identificación, y las pruebas de discriminación evalúan la capacidad de distinguir entre diferentes olores.

1. Modelo *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)* (Doty RL, 1984) (Figura 13). El modelo creado por la Universidad de Pennsylvania (EE.UU.) es un método que emplea tiras de papel cubiertas por una capa de microesferas de resina que contienen la sustancia odorífera (8). La tira debe de ser rascada para romper las microesferas y aproximada a las fosas nasales. El olor liberado puede estar compuesto por una o varias sustancias. Se desconocen las concentraciones y compuestos químicos constituyentes. Explora sólo el primer par craneal y no distingue entre fosa nasal derecha o izquierda. Sólo valora el conocimiento correcto del olor. Se presenta en estuches de 40 olores junto con curvas de respuestas, en función de la edad y el sexo. Tiene la ventaja de que no requiere personal entrenado para hacerla, por lo que el paciente puede realizarla en su casa. Este grupo ha diseñado últimamente un modelo para umbral de detección a partir de distintas concentraciones de un olor.

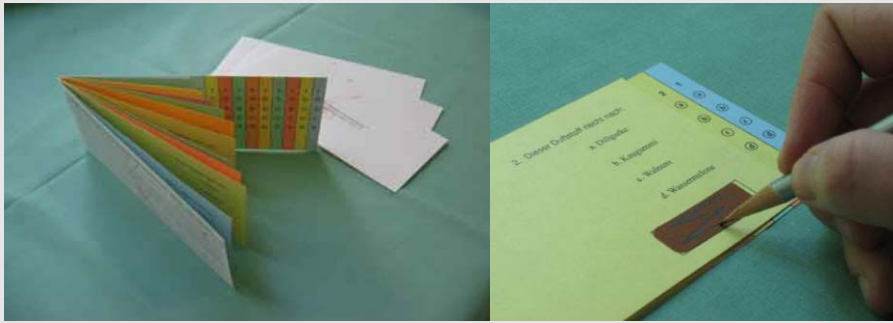


Figura 13. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty RL, 1984): se debe rascar una tira de papela antes de oler la sustancia.

2. Modelo *Smell Diskettes* (Briner HR, 1999) (Figura 14). El modelo suizo es más sencillo, presentándose a modo de material impregnado de olor y protegido por un recipiente de plástico alojado en una funda en forma de disco que lo protege. A diferencia del UPSIT, explora tanto el primer como el quinto par craneal. Consta de 8 sustancias, 7 para el primer par craneal y una para el quinto par, siguiendo el patrón un olor una sustancia. La concentración del olor es más uniforme y pueden efectuarse exploraciones nasales unilaterales. Como en el modelo UPSIT, sólo considera la "respuesta correcta" como valor único de función olfatoria.



Figura 14. Modelo *Smell Diskettes* de Zurich, Suiza (Briner HR, 1999).

3. Modelo *Sniffin' Sticks* (Kobal G, 1996) (Figura 15). El modelo alemán de la Universidad de Erlangen-Nurnberg, ampliamente extendido por su sencillez y fiabilidad, utiliza recipientes con forma de bolígrafo que contienen odorantes en diferentes concentraciones, lo que permite valorar el umbral de detección (n-butanol) y la capacidad de discriminación olfativa (elección forzada para 16 pares de odorantes) además de la identificación y memoria olfativa (16 odorantes para identificación forzada a partir de cuatro opciones). Recientemente fueron definidos los valores de normalidad basados en una muestra de más de 3.000 sujetos (Hummel T, 2007). Adicionalmente ha sido validado para su uso en población pediátrica (van Spronsen E, 2013).



Figura 15. Modelo alemán *Sniffin' Sticks* (Kobal G, 1996)

4. Modelo *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)* (Cain WS, 1983) (Figura 16). Este modelo estadounidense comprende dos partes: la prueba de umbral (con n-butanol) y la prueba supraliminar que consta de 8 botes con odorantes que el paciente tiene que identificar. El paciente dispone de una lista de 20 olores que puede consultar durante la realización de la prueba. Es fácil de fabricar y barato. Sin embargo, tiene el problema que necesita mucho tiempo para su ejecución y debe ser realizado por personal cualificado.



Figura 16. Modelo estadounidense *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)* (Cain WS, 1983)

5. Modelo *Barcelona Smell Test-24 (BAST-24)* (Cardesin A, 2006) (Figura 17). El modelo desarrollado y puesto a punto en el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital Municipal de Badalona consta de 24 sustancias olorosas, con ampliación al estudio del gusto. Dichas sustancias están conservadas en medio semisólido y hermético, siguiendo el patrón de un olor - una sustancia. Las concentraciones son conocidas, de aplicación unilateral o bilateral tanto para el primer par como para el quinto.

Veinte sustancias odoríferas químicas que estimulan predominantemente el primer par craneal: plátano, gasolina, limón, rosa, la cebolla, ahumado, anís, coco, vainilla, melón, naranja, almendra amarga, piña, queso, fresa, hongo, eucaliptol, clavo, trementina y durazno; y cinco sustancias que estimulan predominantemente el quinto par craneal: vinagre, mostaza, amoníaco y formol (tabla 3).

La prueba de olor se lleva a cabo en una zona tranquila aislada de ruido, bien ventilada, con humedad y temperatura controladas (21-23° C). Ni al examinador ni al sujeto estudiado se les permite usar perfumes, lociones o cremas el día de la prueba. El frasco con odorante se posiciona 1 cm por debajo de la nariz del paciente y sin entrar en contacto con el dedo del investigador o la cara del sujeto. Después de ser expuesto durante 5 segundos para cada

sustancia odorífera, se le pide al paciente responder a unas preguntas: 1) Detección: ¿huele algo?, 2) Identificación/reconocimiento/memoria: ¿reconoce/recuerda el olor?; 3) Intensidad de olor: ¿es este olor intenso?; 4) Irritabilidad: ¿es este olor irritante?; 5) frescura: ¿es este olor fresco?; 6) Placer: ¿es este olor agradable?; 7) Identificación forzada: ¿A cuál de estos cuatro olores corresponde?. Las primeras seis preguntas tiene dos respuestas posibles: sí (1) o no (0), mientras que la séptima pregunta tiene cuatro respuestas de opción múltiple, siendo sólo una de ellas correcta. La prueba se repite para cada uno de los 24 olores. Para todas las características de olor, la puntuación total es de 0 a 20 (0% - 100%) para el primer par craneal y de 0 a 4 (0 - 100%) para el quinto par craneal.

Se diferencia de los modelos americanos y los otros europeos por su capacidad de análisis de diferentes características olfatorias como la detección cuantitativa, la exploración del área de la memoria, el reconocimiento espontáneo y la valoración la identificación correcta de cada uno de los olores. Toda exploración del olfato debe ser complementada con la exploración del gusto, para distinguir los trastornos del sabor (olor más gusto). En nuestro modelo BAST-24 realizamos además una gustometría bilateral empleando 5 sustancias: dulce, salado, amargo, ácido y umami.



Figura 17. Modelo *Barcelona Smell Test-24* (BAST-24) (Cardesin A, 2006)

Tabla 2. Características de las olfatometrías subjetivas más utilizadas.

| Nombre de la prueba | País* | Odorantes | V PC | Gusto-metría | Umbral | Duración (min) | Puntuación | Validada en niños | Fiabilidad |
|---|--------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|---------------|-----------------------|--|--------------------------|-------------------|
| UPSIT (Doty RL, 1984) | EEUU | 40 micro-encapsulados (rascar y oler) | No | No | No | 15 | Valores de referencia según edad y sexo | No | r=0,981 |
| CCCRC (Cain WS, 1983) | EEUU | 10 botes | Sí | No | Sí ‡ | 35 | Escala 0-7: <2 anosmia; 2-5 hiposmia; >5 normosmia | No | N/D |
| Smell Diskettes Test (Briner HR, 1999) | Suiza | 8 discos | Sí | No | No | 5 | Escala 0-8: 0-6 hiposmia; >6 normosmia | No | r=0,990 |
| Sniffin' Sticks (Kobal G, 1996) | Alemania | 16 bolígrafos | No | No | Sí ‡ | 25 | Normosmia: >75% de identificación forzada. | Sí | r=0,730 |
| BAST-24 (Cardesín A, 2006) | España | 24 botes (estado semisólido) | Sí | Sí | No | 20 | Valores de referencia según edad y sexo | No | N/D |

* País de validación original; V PC, Quinto par craneal (nervio trigémino); † Coeficiente de fiabilidad (Test-retest); UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; CCCRC, Connecticut Chemosensory Clinical Research Center; BAST-24, Barcelona Smell Test 24 olores; ‡ Valoración del umbral olfativo usando concentraciones crecientes de n-butanol; N/D, no disponible.

Tabla 3. Características y composición de la olfatometría Barcelona Smell Test 24 odors (BAST-24).

| <i>Función fisiológica evaluada</i> | <i>Etiqueta</i> | <i>Componente químico</i> | <i>Estímulo representado</i> |
|---|------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Olfato: Nervio olfatorio (I PC)</i> | 1 | Anetol | Anís |
| | 2 | Nonalactona gamma | Coco |
| | 3 | Citral | Limon |
| | 4 | Etil vainillina | Vainilla |
| | 5 | Cade | Ahumado |
| | 6 | Cis-6-nonenal | Melón |
| | 7 | Iso-amil acetato | Plátano |
| | 8 | Aceite de mandarina | Mandarina |
| | 9 | Benzaldehido | Almendra amarga |
| | 10 | Benzeno | Gasolina |
| | 11 | Caproato de alilo | Piña |
| | 12 | Ácido butírico | Queso |
| | 13 | Disulfuro de dipropilo | Cebolla |
| | 14 | Alcohol feniletílico | Rosa |
| | 15 | Aldeído c-16 | Fresa |
| | 16 | Champañol | Hongo |
| | 17 | 1-8-CINeol | Eucalipto |
| | 18 | Eugenol | Clavo |
| | 19 | Betapineno | Melocotón |
| | 20 | Aldeído c-14 | Aguarrás (trementina) |
| <i>Olfato: Nervio trigémino (V PC)</i> | 21 | Formol | Formol |
| | 22 | Ácido acético | Vinagre |
| | 23 | NH ₄ | Amoniaco |
| | 24 | Mostaza | Mostaza |
| <i>Gusto: Nervios facial (VII PC) y glossofaríngeo (IX PC)</i> | D | Fructosa | Dulce |
| | S | Cloruro de sodio | Salado |
| | AC | Ácido cítrico | Ácido |
| | AM | Clorhidrato de quinina | Amargo |
| U | Glutamato momosódico | Umami | |

I PC, Primer par craneal; V PC, Quinto par craneal; VII PC, Séptimo par craneal; IX, Noveno par craneal.

c.1.3. Pruebas cuantitativas

Las pruebas cuantitativas miden los niveles de umbral del olfato ante determinados odorantes con el fin de cuantificar la pérdida olfativa. Por lo general, estas pruebas requieren más tiempo, pero son útiles para evaluar el grado de hiposmia.

Hay muchas pruebas de umbral olfativo disponibles en la actualidad, la mayoría de ellas usan el n-butanol como el odorante. El objetivo es encontrar la menor concentración de n-butanol que el paciente es capaz de detectar, partiendo de la dilución más débil. Algunos ejemplos de este tipo de pruebas ampliamente extendidos son el Test de Connecticut - *CCCRC threshold test* (Cain WS, 1998); la Prueba Europea de Capacidades Olfativas (ETOC), validada transculturalmente (Thomas-Danguin T, 2003), y el *Smell Threshold Test* (Sensonics, Inc., P.O. Box 112, Haddon Heights, NJ 08035-0112 EE.UU.) que mide el umbral de fenil-etil-alcohol (Pierce JD, 1996). Estas pruebas miden el rendimiento olfativo y nos permiten separar a los pacientes anósmicos y normósmicos para evaluar con más detalle a los pacientes hipósmicos.

Otra forma muy precisa de medir los umbrales olfativos es a través de los olfatómetros. Estas máquinas están diseñadas para liberar sustancias odoríferas a concentraciones muy precisas (Figura 18). Actualmente los olfatómetros de umbral olfativo se utilizan principalmente a nivel experimental y aún no están disponibles para su uso clínico convencional (Popp R, 2004; Hellings PW, 2012).



Figura 18. Olfatómetro computarizado autoadministrado – *Self Administered Computerized Olfactory Testing (SCOT)*. Permite el cálculo automático de umbrales olfativos basado en las respuestas del sujeto. Este sistema elimina el potencial error del explorador en la presentación de los estímulos y proporciona un control exacto de la duración de la exposición, intervalos inter-estímulos, así como otros factores (Doty R, 2014).

Sin embargo, estas pruebas tienen sus limitaciones, especialmente al evaluar niños, personas con deterioro cognitivo o personas de diferentes orígenes culturales. La complejidad de algunas pruebas, el coste de los kits para umbral olfativo y el tiempo que se requiere para realizar las pruebas ha impedido a muchos médicos evaluar adecuadamente este grupo específico de pacientes y, por lo tanto, estos tienden a concentrarse en centros especializados.

c.1 Pruebas objetivas

La evaluación objetiva del sentido del olfato es difícil y se basa en la detección de cambios en el sistema nervioso central provocados por los estimulantes olfativos. Es la única manera de evaluar el olfato en los pacientes que no pueden colaborar o los simuladores.

En las pruebas objetivas no se precisa de la colaboración activa del paciente, registrándose una respuesta cerebral a partir de un estímulo oloroso. Suelen emplearse una sola sustancia a concentración muy baja. Tienen la ventaja de no depender de la participación activa del paciente y los inconvenientes de necesitar aparatos muy complejos, mucho tiempo y espacio, lo cual entorpece la exploración. Una prueba bien establecida son los potenciales evocados olfativos (Auffermann H, 1993).

Las nuevas técnicas de imagen funcional incluyen la resonancia magnética funcional olfativa y la tomografía por emisión de positrones funcional que permiten la visualización directa de los cambios centrales provocados por estímulos olfativos. Estos métodos son actualmente utilizados en su mayoría para fines experimentales, pero tienen el potencial de convertirse en herramientas importantes para la evaluación clínica rutinaria.

Potenciales evocados olfativos (PEO)

La exploración del sistema olfativo humano utilizando métodos electrofisiológicos como los potenciales evocados, ha recibido poca atención de la comunidad científica o clínica. Esto se debe principalmente a la falta de métodos adecuados para producir una estimulación selectiva y controlada del sistema olfativo. El estímulo olfatorio no puede establecerse con el tiempo de aumento rápido como en otros sistemas sensoriales que garantiza una buena sincronización de las aferencias y por consiguiente una buena individualización de la señal eléctrica (Martinez-Capoccioni G, 2012). Los PEO consisten en la recogida de la actividad eléctrica (bulbo olfatorio y/o corteza frontal) mediante electrodos externos.

En 1978, Kobal y Plattig (Kobal y Plattig, 1978) desarrollaron un estimulador olfativo, que permitía la estimulación quimiosensorial del neuroepitelio olfatorio y de la mucosa nasal sin

estimulación mecánica y/o térmica concurrente. Los olfatómetros elaborados se han desarrollado de tal manera que introducen pulsos bien definidos de olores en la nariz, con tiempos de liberación rápida (<100 ms), y sin coestimulación del trigémino, para optimizar la señal del estímulo y sincronizar la estimulación de las células receptoras olfativas.

Las diferentes latencias generadas por las ondas, se relacionan con la percepción de sensaciones poco dependientes de la modulación central (intensidad y calidad) y las medidas de umbral olfativo. La amplitud se correlaciona con el número de neuronas activadas y, por lo tanto, con factores tales como el flujo de aire y la intensidad percibida del estímulo (Tateyama T, 1998). Hasta la fecha, intentos de relacionar cualidades odoríferas a las diferencias en el PEO no han tenido éxito (Martínez-Capoccioni G, 2012).

Electro-olfatograma (EOG)

El EOG consiste en el registro de la magnitud de la actividad eléctrica del epitelio olfatorio nasal mediante la aplicación de electrodos intranasales. El epitelio olfatorio responde a la estimulación emitiendo una variación de potencial monofásica, de polaridad negativa, engendrada por la suma de las corrientes receptoras producidas por numerosos neurorreceptores.

El método consiste en insertar por la fosa nasal un electrodo tubular flexible que se guía hasta la región olfatoria. La estimulación puede ser local por un catéter adosado al electrodo o global. Cuando un odorante activa el receptor celular, se genera un potencial negativo, seguido de un potencial de recuperación, y esto se puede medir usando electrodos colocados en o cerca de la superficie del epitelio olfativo.

Ha habido una escasa aplicación clínica del EOG, debido a la baja tolerancia a los electrodos intranasales, y a que puede ser un proceso muy tedioso, ya que los electrodos se deben colocar solo en regiones limitadas del epitelio. Además las respuestas fiables en el EOG se mantienen durante periodos muy cortos de tiempo (Martínez-Capoccioni G 2012).

Resonancia Magnética Funcional (RMf) Olfativa

La imagen por RMf permite estudiar la actividad cerebral de manera no invasiva, mientras el sujeto realiza una determinada tarea, gracias a la detección de pequeños cambios en la señal dependientes del nivel de oxígeno en la hemoglobina (Figura 19). Estos cambios son el resultado de la respuesta neuronal inducida por ciclos repetitivos de condiciones de estimulación y reposo.

La RMf permite localizar las áreas corticales que se activan en diferentes áreas del cerebro en sujetos normales y ante estímulos olfatorios: corteza entorrinal, amígdala, ínsula, putamen y corteza visual. Las áreas corticales activadas son áreas que se han implicado en la integración del estímulo olfatorio, incluidas algunas regiones del sistema límbico (Martínez-Capoccioni G, 2012).

La RMf se ha utilizado muy poco en la evaluación clínica de alteraciones olfativas, en gran parte debido a la practicidad, el costo y el hecho de que alteraciones olfativas son más fáciles de detectar y cuantificar a través de medios menos costosos (Hummel T, 2007).

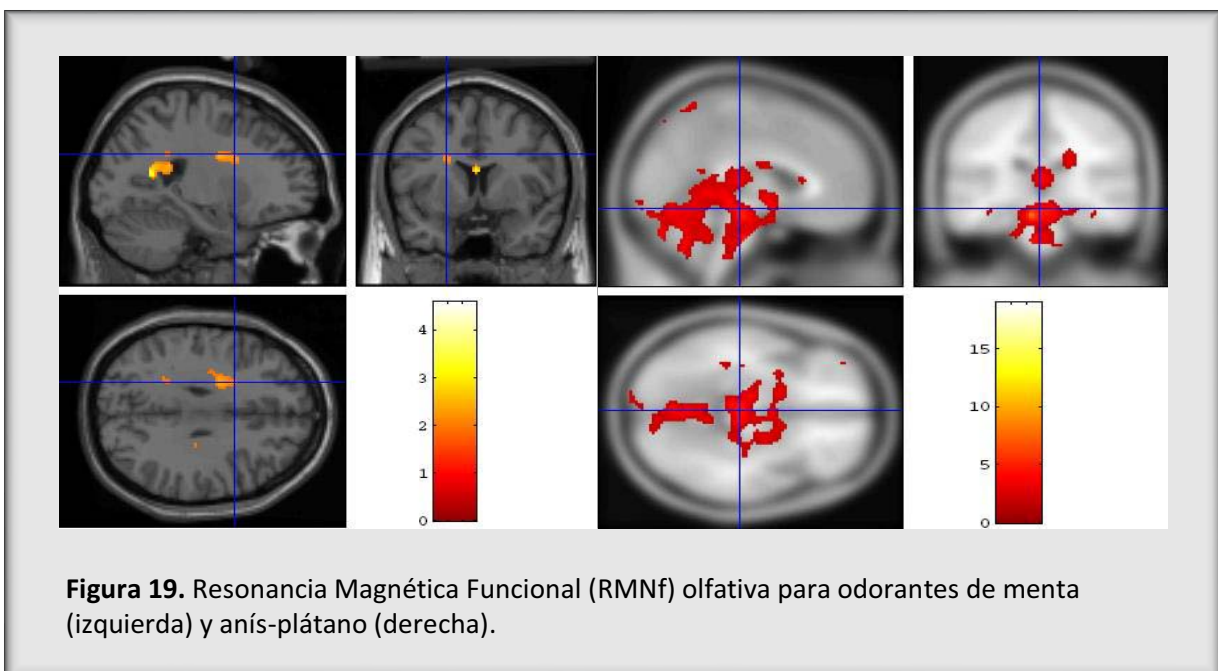


Figura 19. Resonancia Magnética Funcional (RMNF) olfativa para odorantes de menta (izquierda) y anís-plátano (derecha).

Capítulo 6. Influencia del entrenamiento y la experiencia en el sentido del olfato

Capítulo 6. Influencia del entrenamiento y la experiencia en el sentido del olfato

La habilidad de los expertos para realizar tareas difíciles y complejas con aparente facilidad ha sido de interés en el estudio de la psicología y la neurología durante más de un siglo. Por ejemplo, Binet, en 1893, estudió la destreza mental de los jugadores profesionales de ajedrez (Binet A, 1893). Para cada tarea concebible, existen expertos que demuestran niveles de rendimiento muy superiores a los aficionados o principiantes. Si bien las disparidades en el rendimiento son bien conocidas, los fundamentos subyacentes a menudo han sido un misterio.

Con respecto al sentido del olfato, sabemos que el entrenamiento en animales y humanos puede llevarlos a desarrollar habilidades sorprendentes. Los perros de caza, sabuesos y de rastreo detectan fácilmente los olores dejados por animales u otros individuos a lo largo de una pista. De la misma manera, los que han sido entrenados para la búsqueda de personas sepultadas bajo escombros o avalanchas de nieve pueden detectar su presencia. Hay otros que, por su entrenamiento, les resultan más familiares diversas sustancias como explosivos o estupefacientes, detectando con facilidad y a grandes distancias la fuente odorante. Pero a pesar de que su olfato está muy desarrollado por naturaleza, el entrenamiento permite que el perro pueda reconocer más fácilmente un determinado olor e incluso que su olfato se haga más sensible a él. Por otro lado, el adiestramiento permite aumentar el poder de discriminación de olores diferentes. De esta manera, un perro experimentado puede incluso llegar a distinguir diferentes componentes odorantes en una misma pista (Iglesias G, 1997). Pero los seres humanos también son capaces de seguir un rastro olfativo en una pista, y además son capaces de mejorar con la práctica (Porter J, 2007) (Figura 20).

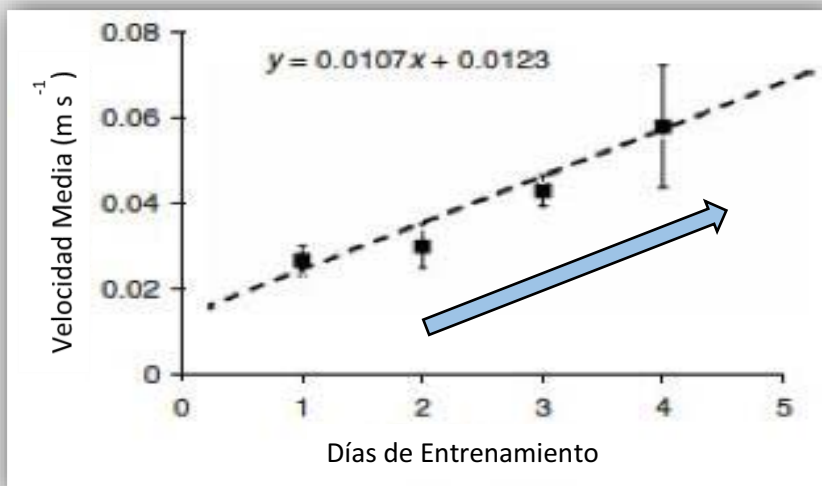


Figura 20. Trayecto de un ser humano al seguir un rastro olfativo, comparado con el trayecto de un perro. En la foto de la izquierda: trayecto de un perro siguiendo el rastro de un faisán arrastrado por un campo (rastro del olor en el camino en amarillo, trayecto del perro en rojo); en la foto de la derecha: trayecto de un humano siguiendo el rastro del aceite esencial de chocolate a través de un campo (rastro del olor en amarillo, trayecto del humano en rojo) (Porter J, 2007). En la gráfica de abajo: Mejoría de la velocidad del rastreo en humanos con el entrenamiento (Porter J, 2007).

En los humanos las habilidades olfativas de los *sommeliers*, perfumistas, catadores de cervezas y vinos pueden ser impresionantes. La experiencia del vino ofrece un interesante campo para poner a prueba las teorías de la adquisición de habilidades olfativas, ya que en general se cree que está basada principalmente en habilidades sensoriales avanzadas, más que con cualquier otro aspecto cognitivo, como el conocimiento categórico o la memoria episódica. Sin embargo, diferentes investigadores han descrito teorías que destacan la importancia de la experiencia y la memoria a largo plazo para un rendimiento extraordinario en profesionales del vino (Gawel R, 1997; Lawless H, 1999; Solomon G, 1997).

3. El entrenamiento olfativo y la exposición a odorantes ambientales.

Desde hace muchos años, existen claras evidencias de que el entrenamiento con sustancias odoríferas puede mejorar la función olfatoria (Cain WS, 1995; Egen T, 1969; Livermore A, 1996). Henning describió su propia sensibilidad superior para la cumarina, la cual adquirió durante 11 años de exposición durante su trabajo experimental en el sentido del olfato (Henning 1916).

La significancia del olor (definida como el número de asociaciones o nombres que pueden ser relacionados a un estímulo), así como la familiaridad y el placer que puede generar el mismo, también han demostrado influenciar la identificación, el reconocimiento, la memoria a corto y largo plazo, y la velocidad de aprendizaje de pares de olores asociados (Cain WS, 1979; Davis RG, 1975; Walk HA, 1984). Por ejemplo, Rabin y Cain (1984) describieron que olores con mayor significancia son reconocidos con mayor precisión que los de menor significancia. El entrenamiento del olfato mediante clasificación de los odorantes con nombres apropiados refuerza la asociación entre los olores y sus denominaciones, facilitando la identificación y la discriminación precisas de los mismos. Pero el entrenamiento puede mejorar el rendimiento de otras maneras. Se ha sugerido que, como con la familiaridad y la significancia, la experiencia o entrenamiento con olores específicos mejora la discriminación al forzar a los sujetos a prestar

atención a las características distintivas o categóricas límites de un estímulo, lo que conduce a una representación perceptiva mejor definida (Rabin MD, 1989). Estos argumentos se apoyan en estudios que indican que los efectos del entrenamiento en el olfato son a nivel central (cognitivos) y no en la periferia (sensitivos). Sin embargo, la estimulación repetitiva de la detección de olores ha demostrado disminuir consistentemente el umbral del olfato para cuatro olores (Rabin MD, 1986), y varios investigadores han indicado que la sensibilidad a los olores disminuye rápidamente con exposiciones repetidas a olores ortonasales o retronasales, y se requiere un tiempo considerable para recuperar la sensibilidad completa cuando el olor es retirado (Lawless H, 1997; Berglund B, 1992; Mergler D, 1992; Hummel T, 1999). Esto indica que el entrenamiento puede inducir cambios funcionales en la periferia que no siempre son favorables.

Por otro lado, se sabe que la discriminación de olores no familiares podría mejorar rápidamente con la exposición a los mismos (Jehl C, 1995). Un estudio describió mejoría en la discriminación después de que los sujetos fueran entrenados durante una hora, pero no mostró mejoría en la discriminación de olores no asociados al entrenamiento (Rabin MD, 1988). A nivel experimental, se ha descrito cómo la exposición repetida a un odorante (androsterona) puede aumentar la sensibilidad del epitelio olfativo al olor de las ratas genéticamente anósmicas (Wang H, 1993) y en células receptoras olfativas en el salmón (alcohol etílico fenil) (Nevitt G, 1994).

Hummel, et al. evaluaron el impacto de la exposición a altas concentraciones de odorantes ambientales en la función general del olfato, comparando 58 sujetos empleados de perfumerías con controles que trabajaban en ambientes con menor exposición a olores (Hummel, 2004). Los empleados de perfumerías obtuvieron puntuaciones superiores en las pruebas de discriminación al compararlos con el grupo control, sin embargo, no se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a identificación de olores o umbral olfativo. Estos hallazgos sugieren que la exposición a olores produce un incremento en la habilidad de discriminación, lo cual pone en duda la hipótesis de que los ambientes con altas concentraciones

de sustancias odoríferas puedan ser deletéreos para la función general del olfato. A pesar de que rara vez los humanos pueden identificar un olor individual, cuando se encuentra presente en una mezcla de varios componentes (discriminación), los sujetos no expertos entrenados en laboratorio, así como los expertos (perfumistas y catadores), pueden tener un desempeño ligeramente superior. Livermore y Laing entrenaron la discriminación olfatoria en un grupo de 10 mujeres durante cinco días, usando un olfatómetro computarizado que expedía siete olores diferentes en diversas combinaciones con retroalimentación inmediata para las participantes, y compararon los resultados con un grupo de perfumistas y catadores profesionales (Livermore y Laing, 1996). A pesar de que los expertos y el grupo de mujeres entrenadas fueron capaces de discriminar hasta cuatro componentes de una mezcla compleja, este número no pudo ser incrementado más con el entrenamiento, por lo tanto, podría existir un límite fisiológico en humanos que no permita la discriminación de más de 3-4 olores en una mezcla odorífera.

Para dar una interesante connotación clínica a estos estudios, recientemente Hummel et al. estudiaron el efecto de la exposición repetida a diferentes olores durante 12 semanas, en sujetos con hiposmia, al comparar 40 pacientes sometidos al entrenamiento olfativo con 16 controles que no lo recibieron (Hummel, 2009). Los resultados mostraron que el entrenamiento olfativo parece incrementar la función olfatoria en aproximadamente un 30% de los sujetos que recibieron entrenamiento durante 12 semanas al compararlos con el grupo que no recibió entrenamiento. Al comparar los resultados antes y después del entrenamiento, se observó una diferencia significativa muy pronunciada en el umbral olfativo, pero no en la discriminación ni en la identificación de olores. Mediante este estudio sugieren que el sentido del olfato tiene la capacidad de cambiar y recuperarse.

4. Entrenamiento olfativo en profesionales del olfato

El sistema olfatorio es muy importante en la determinación de los sabores de los alimentos. En el proceso de masticación y deglución, el olor del aire saturado se ve obligado a

pasar de la parte posterior de la cavidad oral a los receptores olfativos, que evocan sensaciones de sabor que muchas personas suelen asociar con gusto, pero que son casi totalmente dependientes del olfato retronasal (Welge-Lüssen A, 2009). El componente volátil de una bebida como el vino o la cerveza es típicamente percibido por vía nasal antes de la degustación, y podría desempeñar un papel fundamental en la determinación de su tipo, edad, condición y calidad general.

Existen evidencias de que los enólogos expertos en vino muestran una precisión mayor que los novatos para identificar el olor de un vino cuando se les da una serie de alternativas (Melcher J, 1996). La mayoría de los estudios comparan sujetos con distintos niveles de entrenamiento, confirmando que los expertos tienen un mejor desempeño que los novatos en tareas que requieren discriminación, reconocimiento o identificación en la base de descripción de muestras de vino. En 1990, Salomon sugirió que la superioridad de los expertos en la identificación de muestras de vinos podría estar basada en el uso más consistente de descripciones verbales (Solomon G, 1990). Sin embargo, un estudio posterior mostró que los expertos en la percepción del olfato, particularmente los catadores de vino, eran mejores discriminando vinos, incluso en ausencia de habilidades lingüísticas asociadas al entrenamiento formal (Hughson AL, 2002). Estos hallazgos fueron corroborados más tarde por Parr, et al.) al comparar 11 jueces de vino expertos con 11 novatos (Parr, 2002). El umbral de detección para n-butyl alcohol no difirió entre los grupos, pero los expertos mostraron mejor discriminación de estímulos olfatorios cuando fueron comparados con los novatos para olores relacionados con el vino. Los expertos no sólo demostraron superioridad en la habilidad de discriminación, sino también menor variabilidad intragrupal. Sin embargo, no hubo evidencia de superioridad olfatoria de los expertos en cuanto a identificación, ni tampoco se observó relación con la experiencia en la consistencia de la identificación de olores relacionados con el vino. A pesar de que no encontraron diferencias entre la discriminación del olor y la consistencia de la

denominación, ni en expertos ni en novatos, describieron una tendencia en esta dirección que podría haber alcanzado la diferencia estadísticamente significativa en los novatos si la muestra fuera de mayor tamaño, lo que sugiere que la habilidad verbal puede incluso interferir con el rendimiento olfativo en jueces de vino expertos.

Con el fin de reducir al mínimo las ventajas de los expertos y mejorar la medición sensorial y el rendimiento de los no expertos, Zamora, et al. utilizaron una lista de las descripciones generadas por asesores entrenados, para comparar el rendimiento de los expertos en vinos, y sujetos entrenados en el análisis sensorial pero con poca experiencia en la degustación de vinos, utilizando los mismos productos (variedad *Chardonnay*) y el mismo método descriptivo de análisis (Zamora, 2004). Observaron que el panel entrenado alcanzó mayor grado de consenso, mientras que los expertos fueron más discriminativos entre los atributos y fueron mejores la replicación de los términos. En un estudio reciente se describió que la experiencia no tutelada también puede mejorar el reconocimiento del vino (Hughson A, 2009). Hasta la fecha, sólo un estudio ha comparado el sentido del olfato entre catavinos y controles sanos no entrenados. Usaron eugenol («clavo») y citral («limón») en una tarea en la que los participantes tenían que discriminar entre eugenol y una mezcla de eugenol y citral, utilizando un método de dos opciones de concentraciones ascendentes en los que se ajustó la del citral.

Los enólogos requirieron una concentración más débil de citral para hacer esta discriminación tan exacta. Cuando se midieron los umbrales absolutos para el 1-butanol, un olor no relacionado con el vino utilizado para pruebas de sensibilidad olfativa, los catadores fueron similares a un grupo equiparable de los no expertos. Los catadores tuvieron un desempeño mucho mejor que los controles en la identificación de 16 de los estímulos olfativos, sin embargo, este efecto global se debe principalmente a unos pocos olores (limón, naranja, canela, lila), por lo que determinaron en qué medida los catadores tenían experiencia profesional con cada uno de los 16 conjuntos de estímulos, mediante el cálculo de un «factor de experiencia», y se encontró

que existía correlación significativa entre dicho factor y el número de identificaciones correctas en los catadores. Parece lógico esperar que, en un nivel elemental, los expertos mostraran una mayor precisión en la identificación de los componentes. Esta hipótesis se ve confirmada por la constatación de que, cuando los expertos y los principiantes fueron sometidos a la muestra de 16 olores y, a continuación, después de cada olor, se les pidió identificar la fuente de una lista de cuatro alternativas, los expertos mostraron una mayor precisión en la tarea. Considerando que se observó una tendencia de los catadores a superar a los controles en la identificación de los ocho conjuntos de estímulos con mayor factor de experiencia, tal tendencia no se encontró para los ocho conjuntos con menor factor de experiencia, lo que sugiere que la experiencia profesional con olores relacionados con el vino en lugar de reflejar una capacidad sensorial superior general, ésta contribuye al aprendizaje perceptivo en la identificación de olores (Bende M, 1997). Aunque los estudios previos que comparan novatos y expertos en vino han encontrado diferencias en la discriminación, no han encontrado diferencias en la identificación de olores. Sin embargo, al comparar los catadores con los controles, encontraron que los catadores de vino eran mejores en la identificación de los olores relacionados con el vino. Estos resultados sugieren que la habilidad para identificar olores está relacionada con el aprendizaje perceptivo, y que los catadores de vino tienen una habilidad adquirida para identificar los olores relacionados con el vino. Sin embargo, una limitación de estos estudios es que no utilizaron los mismos estímulos en los que los expertos habían sido entrenados, es decir, los vinos, sino compuestos de olores normalmente encontrados en el vino. Hughson y Boakes evaluaron la capacidad sensorial de expertos para memorizar la información de un vino específico. Los autores pidieron a expertos en vino y principiantes que memorizaran dos tipos de descripciones de vino: «variedad» (es decir, que corresponde a una variedad de uva) y otra al azar (Hughson y Boakes, 2002). Demostraron que los expertos en vino eran mejores en la memorización de las descripciones de las variedades que los novatos, pero no de muestras aleatorias. Los expertos en vino podrían tener almacenados en la memoria cientos de configuraciones de vino que les

permitirían recordar con facilidad una descripción del vino correspondiente a una de estas configuraciones. Más concretamente, según los autores, los expertos en vino desarrollarían estructuras de conocimiento jerárquicas organizadas alrededor de la noción de la uva de vinificación, y utilizarían estas estructuras para almacenar y recuperar las descripciones. Cuando las descripciones se ajustan a las estructuras de la memoria (es decir, las descripciones de variedades), los expertos superan a los novatos. Cuando las descripciones no se ajustan a las estructuras de la memoria (es decir, cuando son aleatorias), el almacenamiento y la recuperación se deterioran y los expertos no son mejores que los novatos. Sin embargo, debido a que Hughson y Boakes utilizaron descripciones de vino, y no vino en sí, los resultados observados podrían deberse a un efecto de la memoria semántica y no a la memoria perceptiva. Valentin, et al. sugirieron que la ventaja de los expertos catadores de cerveza en la memoria de reconocimiento es probable que tenga su origen en la codificación más eficiente y la recuperación de la memoria a largo plazo, en lugar de una mejor capacidad de percepción (Valentin, 2007). Compararon el rendimiento de la memoria en 19 catadores de cerveza y 24 estudiantes que no tenían ningún entrenamiento formal olfativo. La primera fase fue realizada orto- y retronasalmente con cervezas y la segunda ortonasalmente con odorantes derivados de la cerveza. Los expertos en cerveza superaron a los no expertos en las tareas de identificación y reconocimiento con las cervezas, así como con los odorantes derivados de la cerveza, pero sólo con las cervezas con las que habían recibido entrenamiento. Los expertos fueron ligeramente superiores en las tareas de discriminación. No se encontró correlación significativa entre los odorantes y las cervezas con respecto al rendimiento de la memoria, lo que sugiere que durante el entrenamiento, los expertos podrían desarrollar estructuras de memoria independientes para los compuestos odorantes y las cervezas. Estos hallazgos corroboran los resultados encontrados en los estudios previos realizados con el vino.

Capítulo 7. Tratamiento de la disfunción olfativa

Capítulo 7. Tratamiento de la disfunción olfativa

No existe un tratamiento único para los trastornos del olfato, se debe estudiar cada caso independientemente y aplicar el más adecuado para cada paciente. El tratamiento de elección debe ser etiológico, sintomático en su defecto o de las consecuencias que produce la alteración del olfato si no podemos actuar en los dos anteriores supuestos. Al igual que en muchas condiciones, el tratamiento no sólo comprende un abordaje terapéutico específico, sino que también consiste en la prevención y el desarrollo de nuevas alternativas para el problema.

1. Prevención y Educación

La prevención de infecciones virales nasales con impacto en el sentido del olfato (p.e. resfriado común, gripe), el tabaquismo y la exposición a tóxicos son muy recomendables. En pacientes de riesgo (más de 65 años de edad, asma, intolerancia a la aspirina), se recomienda la vacunación anual de la gripe (Enriquez K, 2014).

Para las personas en las que el sentido del olfato ya está deteriorado, es recomendable la aplicación de medidas de seguridad (Tabla 4), ya que pierden un sentido muy importante de alerta. Así debemos aconsejar la instalación de detectores de humos y gases, evitar la utilización doméstica o profesional de gas y líquidos inflamables, estar atento a las fuentes de emisión de CO₂, controlar especialmente las medidas de conservación de los alimentos y sus fechas de caducidad y la separación clara de líquidos tóxicos de los destinados a la ingesta (de Enriquez, 2014). La educación es también un componente importante de prevención y control de la rinitis alérgica (Bousquet J, 2008), RSC y RSC con PN (Fokkens W, 2012).

Es importante en algunos pacientes asociar al tratamiento de la enfermedad, un apoyo psiquiátrico con necesidad en algunos casos de técnicas de psicoterapia y refuerzo de otras cualidades sensoriales, fundamentalmente cuando la pérdida del sabor en las comidas es muy mal aceptada.

Tabla 4. Medidas preventivas para pacientes con pérdida del sentido del olfato.

| Riesgo | Medidas preventivas |
|---|---|
| <i>Intoxicación por gases / Incendio</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Sustituir gasodomésticos por electrodomésticos (cocina, estufas). - Instalar detectores de humo y gas en todas las áreas del hogar, sobre todo en la cocina y cerca de las chimeneas. - Instalar extintores de incendios. |
| <i>Ingestión de líquidos tóxicos al ser confundidos con el agua (lejía, amoníaco, alcohol, sosa cáustica).</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Identificar envases, escribiendo su contenido. - Separación clara de los líquidos tóxicos de los destinados a la ingesta. - En caso de duda, consultar a otra persona normós mica. |
| <i>Ingestión de alimentos en mal estado</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Verificar siempre fecha de caducidad antes del consumo de cualquier producto. - Etiquetar fecha de apertura de envases. - En caso de duda, consultar a otra persona normós mica. |
| <i>Inhalación de productos tóxicos volátiles</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Usar productos tóxicos domésticos con precaución (amoníaco, lejía, insecticidas). - Evitar exposición prolongada y en espacios cerrados. |

2. Tratamiento Farmacológico

La pérdida del olfato asociada a enfermedades inflamatorias nasosinusales es probablemente la forma de disfunción olfatoria sobre la que existe mayor evidencia científica de la efectividad del tratamiento. El abordaje terapéutico completo para la RSC está ampliamente descrito en el las guías EPOS (Fokkens WJ, 2012). Del mismo modo, las las guías ARIA (Bousquet J, 2008) explican en detalle el manejo de la rinitis alérgica.

Los antihistamínicos y corticoides intranasales constituyen el tratamiento más eficaz para mejorar la pérdida del olfato en los pacientes con rinitis alérgica (Meltzer EO, 1998; Hilberg O, 1995). Los corticoides intranasales, solos o combinados con corticosteroides orales, constituyen

el tratamiento de primera línea para la disfunción olfatoria asociada a las RSC (Benitez P, 2006; Hissaria P, 2006; Vaidyanathan S, 2011).

En un estudio reciente aleatorizado de pacientes con RSC con PN grave, Alobid et al. demostraron que después de una pauta de dos semanas de corticoides orales seguida de corticoides intranasales por 12 semanas, el sentido del olfato mejora en correlación con la congestión nasal (medida por escala de Likert), pero no con la inflamación nasal (medida por eosinofilia y óxido nítrico nasal) (Alobid I, 2014). Los corticoides remiten la pérdida del olfato en función del tipo de poliposis. La disfunción olfatoria debida a PN aislada tiene mejor grado de recuperación que la producida por PN asociada a asma, y ésta mejor que la que va acompañada de asma e intolerancia a la aspirina.

Desafortunadamente, el tratamiento del resto de las causas de pérdida del olfato es muy limitado. Muy poco se sabe sobre el tratamiento de la anosmia congénita o la relacionada con el envejecimiento, o incluso la relacionada a exposición a tóxicos ambientales, aunque ocasionalmente puede existir una recuperación espontánea. El pronóstico para la recuperación del sentido del olfato tra un TCA también es pobre, teniendo generalente poca o ninguna respuesta a los corticoides sistémicos (Wu AP, 2008; Jiang RS, 2009).

Adicionalmente, cualquier medicamento que potencialmente pueda inducir trastornos del olfato debe ser identificado (ver Capítulo 3, Sección e) y, a menudo suspendido y/o sustituido con otros tipos de medicamentos o terapias (Doty RL, 2008).

3. Tratamiento Quirúrgico

Cuando el tratamiento médico de las enfermedades inflamatorias nasosinusales falla, está indicada la cirugía endoscópica nasal (CENS), sin embargo, el impacto de la cirugía y los tratamientos médicos en el sentido del olfato son similares (Katotomichelakis M, 2013).

Diversos estudios han demostrado que la CENS para el tratamiento de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal es tan efectiva como los corticoides sistémicos o intranasales para mejorar la hiposmia característica de estos pacientes (Alobid I, 2005).

Lildholdt et al. seleccionaron a 53 pacientes con PN. Todos ellos recibieron corticoides en forma de aerosol por vía intranasal durante 12 meses. Además, en 26 se llevó a cabo una polipectomía mediante lazo, y 27 recibieron una inyección intramuscular de betametasona de liberación sostenida (Lildholdt, 1988). Al cabo de un año, no se observaron diferencias relevantes en sentido del olfato. En un segundo ensayo clínico abierto con asignación al azar, Lidholdt et al. seleccionaron a 34 pacientes con PN que no habían mejorado tras su participación en un ensayo previo controlado con placebo en el que se comparó la administración de dos dosis de budesonida por vía intranasal (Lidholdt, 1997). A 16 de estos pacientes se les administró una única inyección de 14 mg de una forma de liberación sostenida de betametasona, y a los restantes 18 se los sometió a una polipectomía intranasal mediante lazo. Los resultados clínicos se determinaron al cabo de 11 meses de tratamiento adicional con corticoides intranasales, y otra vez tras 12 meses sin administrar ningún tipo de tratamiento. Las puntuaciones medias relativas a la mejoría nasal, en tamaño de los pólipos, o el sentido del olfato a los 12 meses de tratamiento fueron considerablemente similares para los pacientes sometidos a la polipectomía mediante lazo y para los tratados con betametasona sistémica ($p < 0,05$). Blomqvist et al. estudiaron 32 pacientes afectados por cuadros de RSC con PN que recibieron un pretratamiento con corticoides sistémicos (prednisolona durante 14 días) y luego budesonida durante cuatro semanas más (Blomqvist, 2001). Posteriormente, se les practicó una intervención mediante CENS en un lado y se dejó el otro intacto. Tras la intervención, se administraron corticoides por vía intranasal durante 12 meses más en ambos lados. El sentido del olfato, que se midió por separado para cada fosa nasal, mejoró después del tratamiento con corticoides sistémicos y tópicos, pero no se observaron efectos beneficiosos adicionales en el lado intervenido quirúrgicamente. Los autores llegaron a la conclusión de que tras el tratamiento con corticoides

está indicada la intervención quirúrgica si persiste la obstrucción nasal, pero no si la hiposmia es el síntoma primario. Cuando existen pseudotumores, tumores, malformaciones nasales y algunas poliposis se precisa la cirugía para eliminar la obstrucción nasal.

Estudios recientes que investigan la posibilidad de enfoques quirúrgicos para restaurar la función olfativa con el trasplante del neuroepitelio olfatorio (Costanzo RM, 2011; Yagi S, 2009) ofrecen esperanzas para el futuro.

4. Entrenamiento olfativo

Dado que existen claras evidencias de que el entrenamiento con sustancias odoríferas puede mejorar las funciones olfatorias cognitivas en individuos normósicos (ver Capítulo 6), existe la posibilidad de que este tipo de tratamiento sea eficaz en pacientes con pérdida del olfato.

Un estudio reciente, Hummel et al. describieron que la exposición repetida a olores diferentes durante tres meses en pacientes con hiposmia de diferente origen, aumentó la función olfativa en aproximadamente un 30% de los sujetos que recibieron entrenamiento en comparación con quienes no lo hicieron (Hummel, 2009).

Otros estudios también han observado que el entrenamiento con odorantes puede mejorar la función olfativa en pacientes con hiposmia posinfecciosa / postraumatismo cerebral agudo (Damm M, 2013; Konstantinidis I, 2013) o por Enfermedad de Parkinson (Haehner A, 2013), e incluso podría prevenir la pérdida del olfato asociada a la edad avanzada (Schriever VA, 2014). Todo esto sugiere que los pacientes con pérdida del olfato poseen una potencial capacidad de recuperación después del entrenamiento.

Actualmente nuestro equipo lleva a cabo un proyecto de investigación que se centra en el papel del entrenamiento olfativo para la recuperación del olfato en pacientes que han sufrido un traumatismo craneal agudo.

2. Hipótesis y Objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A pesar de la importancia del sentido del olfato para la nutrición, la seguridad y la calidad de vida en general, no se ha determinado con certeza la prevalencia y los factores de riesgo asociados claramente al deterioro olfativo, al menos en la población europea, así como la asociación a patología de vía aérea inferior y la posible mejoría del olfato tras el tratamiento de patologías inflamatorias como la rinitis alérgica, o tras un entrenamiento olfativo. Tampoco se ha estudiado cómo afectan el olfato las nuevas cirugías como los abordajes endoscópicos endonasales de base de cráneo.

2.1. Hipótesis General

Existe una alta prevalencia de pérdida del olfato en la población general, a veces causada por enfermedades inflamatorias de vía aérea como la rinitis alérgica (reversible con tratamiento) y rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales y con asociación a patología broncopulmonar (bronquiectasias), así como por cirugía endoscópica nasal. Además, el entrenamiento olfativo es capaz de mejorar las habilidades cognitivas olfatorias del ser humano.

2.2. Hipótesis Específicas por Estudios

Estudio 1. OLFACAT – Olfato en la población de Catalunya.

Existe una alta prevalencia de pérdida del olfato en la población general, asociada a diferentes factores epidemiológicos como la edad, el sexo, el nivel educativo, el embarazo o el traumatismo cerebral agudo.

Estudio 2. WINECAT – Olfato en enólogos.

Los enólogos desarrollan habilidades cognitivas olfativas, asociadas al entrenamiento y experiencia con el vino, superiores a la población general no entrenada.

Estudio 3. Olfato en bronquiectasias y rinosinusitis crónica.

Los pacientes con bronquiectasias presentan una mayor prevalencia de rinosinusitis crónica y, por tanto, de una mayor pérdida del olfato que la población general sana, con mayor afectación olfativa cuando presentan poliposis nasal.

Estudio 4. CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos.

Existe una alta prevalencia de pérdida del olfato en los pacientes con rinitis alérgica persistente que es reversible en parte con el tratamiento antihistamínico.

Estudio 5. Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo.

Los abordajes endoscópicos endonasales para la exéresis de tumores de base de cráneo causan una pérdida del sentido del olfato, siendo ésta mayor en los abordajes endonasales extendidos con colgajo naso-septal vascularizado.

2.3. Objetivo general

Determinar la prevalencia de la pérdida del olfato en la población general, sus causas y los factores de riesgo asociados; así como el efecto del tratamiento de la patología inflamatoria nasal y el entrenamiento para mejorar la función olfatoria.

2.4. Objetivos específicos por Estudios

Estudio 1. OLFCAT – Olfato en la población de Catalunya.

Describir el estado actual del sentido del olfato en la población general, y determinar la prevalencia de la disfunción olfatoria (hiposmia y anosmia) así como sus factores de riesgo asociados (edad, género, nivel educativo, autopercepción de hiposmia/anosmia, embarazo, y traumatismo cerebral agudo).

Estudio 2. WINECAT – Olfato en enólogos.

Comparar las habilidades olfatorias cognitivas y sensoriales, así como la caracterización de olores entre enólogos profesionales y la población general sana, utilizando la olfatometría BAST-24.

Estudio 3. Olfato en bronquiectasias y rinosinusitis crónica.

Analizar el sentido del olfato en pacientes con bronquiectasias dependiendo de la existencia de rinosinusitis crónica (con o sin poliposis nasal) y la etiología de las bronquiectasias.

Estudio 4. CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos.

Evaluar la eficacia del tratamiento con levocetirizina durante 4 semanas en comparación con placebo para mejorar el sentido del olfato y los síntomas nasales en pacientes con rinitis alérgica persistente y pérdida subjetiva del olfato.

Estudio 5. Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo.

Evaluar el sentido del olfato en pacientes sometidos a cirugía de la hipófisis o tumores de base de cráneo, comparando el impacto sobre el olfato de los abordajes transesfenoidal endoscópico y endonasal extendido con colgajo naso-septal.

3. Trabajo Experimental

Estudio 1. OLFACAT – Olfato en la población de Catalunya.

Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez FS, Quintó L, de Haro J, Picado C, Bernal-Sprekelsen M, Marin C. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell, and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;2:e001256.



Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study)

Joaquim Mullol,^{1,2,7} Isam Alobid,^{1,7} Franklin Mariño-Sánchez,^{1,7} Llorenç Quintó,^{3,8} Josep de Haro,⁴ Manuel Bernal-Sprekelsen,^{1,7} Antonio Valero,^{5,7} Cèsar Picado,^{5,7} Concepció Marin^{6,9}

To cite: Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, *et al.* Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;**2**:e001256. doi:10.1136/bmjopen-2012-001256

► Prepublication history for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>).

Received 5 April 2012
Accepted 27 September 2012

This final article is available for use under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial 2.0 Licence; see <http://bmjopen.bmj.com>

For numbered affiliations see end of article

Correspondence to
Dr Joaquim Mullol;
jmullol@clinic.ub.es

ABSTRACT

Objectives: To investigate olfaction in general population, prevalence of olfactory dysfunction and related risk factors.

Design: Cross-sectional population-based survey, distributing four microencapsulated odorants (rose, banana, musk and gas) and two self-administered questionnaires (odour description; epidemiology/health status).

Setting: The survey was distributed to general population through a bilingual (Catalan, Spanish) newspaper in Catalonia (Spain), on December 2003.

Participants: Newspaper readers of all ages and gender; 9348 surveys were analysed from the 10 783 returned.

Main outcome measures: Characteristics of surveyed population, olfaction by age and gender, smell self-perception and smell impairment risk factors.

Terms normosmia, hyposmia and anosmia were used when participants detected, recognised or identified all four, one to three or none of the odours, respectively.

Results: Survey profile was a 43-year-old woman with medium–high educational level, living in a city. Olfaction was considered normal in 80.6% (detection), 56% (recognition/memory) and 50.7% (identification). Prevalence of smell dysfunction was 19.4% for detection (0.3% anosmia, 19.1% hyposmia), 43.5% for recognition (0.2% anosmia, 43.3% hyposmia) and 48.8% for identification (0.8% anosmia, 48% hyposmia). Olfaction was worse ($p<0.0001$) in men than in women through all ages. There was a significant age-related smell detection decline however smell recognition and identification increased up to fourth decade and declined after the sixth decade of life. Risk factors for anosmia were: male gender, loss of smell history and poor olfactory self-perception for detection; low educational level, poor self-perception and pregnancy for recognition; and older age, poor self-perception and history of head trauma and loss of smell for identification. Smoking and exposure to noxious substances were mild protective factors for smell recognition.

Conclusions: Sense of smell in women is better than in men suggesting a learning process during life with

ARTICLE SUMMARY

Article focus

- Population-based smell survey in 2003.
- Partial and total smell impairment by age and gender.
- Risk factors for olfactory disorders.

Key messages

- Olfaction is better in women than in men.
- Smell improves with a learning process and deteriorates in older ages.
- Poor olfactory self-perception, history of smell loss for over 1 week, head trauma and pregnancy are potential risk factors for olfactory disorders.

Strengths and limitations of this study

- The largest European population-based study providing data on partial/total loss of smell and their absolute risk factors.
- Self-administered survey (no control on how it was performed); the study was done in a middle-high sociocultural population (newspaper readers).

deterioration in older ages. Poor self-perception, history of smell loss, head trauma and pregnancy are potential risk factors for olfactory disorders.

INTRODUCTION

The sense of smell provides information on the surrounding environment, warns us about chemical dangers and putrid food and may even help people to mate. Smell disorders may affect the ability to enjoy food and aromas while interfering with the ability to notice potentially harmful chemicals and gases.¹

In 1987, the National Geographic Smell Survey (NGSS) studied a large US sample population (1.2 million) whereby 1% of

Olfactory disorders and risk factors in the general population

participants could not smell three or more of six odourants using a 'scratch and sniff' test.² Age was an important factor in smell deterioration and smell was rated better in women than in men. In 1994, the National Health Interview Survey³ reported data from 42 000 USA households with 1.4% prevalence of self-reported olfactory dysfunction, exponentially increasing with age. This study, however, did not include any testing of smell function.

The prevalence and associated risk factors of olfactory impairment in the European population has been investigated to a limited extent. In the Swedish version of the NGSS,⁴ done in 532 individuals older than 45 years, increasing age was associated with impaired ability to detect/identify odourants, with no effect of gender on smell perception. Education has also been shown to account for a significant portion of the age-related variance in identification.⁵ Another European population-based study identified a significant relationship between impaired olfaction and aging, male gender and nasal polyps, but not with diabetes or smoking, reporting an olfactory dysfunction prevalence of 19.1%.⁶

Approximately two-thirds of smell dysfunction cases are likely due to prior upper respiratory infections, head trauma or sinonasal diseases.⁷ Toxic chemical exposure, epilepsy, pollution, drugs, nutritional disturbances and neurodegenerative diseases may also cause olfactory disorders.⁸⁻⁹ Smoking may cause a reversible reduction in the ability to smell¹⁰⁻¹¹ while chronic rhinosinusitis/nasal polyps may result in a partial or total loss of smell.¹²

The aims of this study were to investigate the status of olfaction in the general population while determining the prevalence of olfactory dysfunction and its related risk factors.

METHODS**Study design**

The OLFACT (Olfaction in Catalonia) survey was carried out in the general population of Catalonia in Spain. Two questionnaires, olfaction and demography-health status and a set of four microencapsulated odourants were distributed in the 250 000 daily issues of the newspaper *El Periódico de Catalunya* on 23 December 2003. The survey was presented in both Catalan and Spanish languages to facilitate the choice of the preferred language. The present manuscript has followed the STROBE checklist guidelines.

The study was approved by the Institutional Ethics and Clinical Research Committee of Hospital Clínic de Barcelona (reference 1295).

Measurements**Survey odourants**

Four common odourants were included in the survey: rose (2% of Bulgarian rose in 98% of phenyl-ethyl alcohol) as a floral odour; banana (amyl-isobutirate at 50% in diethyl-phtalate) as a food odour; musk (1:1 mixture of

galaxolide and diethyl-phtalate exaltolide) as a perfume odour; and gas (mixture of 30% mercaptan and 70% tetrahydrothiophene) as an industrial odour. Each compound was prepared following established formulas and the solution magnetically homogenised. Rose, banana and musk odourants were elaborated by Antonio Puig SA (Barcelona, Catalonia, Spain) and gas odourant by ENAGAS (Saragossa, Spain). Stability test protocols were performed by accelerating the olfactory aging of products at 40°C for 2 months, following their smell evolution after 1–8 weeks. The microencapsulation process was done by ARCADE Europe (Paris, France) as follows: essential oil component was contained and delivered from highly durable synthetic microcapsules manufactured using a proprietary polycondensated polymerisation method. The microcapsules were blended with a water-based polymer adhesive to form printable slurry. Odourants were adhered to a smell-less paper and dispatched using a folded-form design so as to prevent direct contact between odour samples.

Smell questionnaire

Participants were asked to scratch and sniff each odour and then answer three questions: first, odour detection: did you smell any scent? (yes, no); second, odour recognition/memory: have you ever smelt this scent? (yes, no) and third, forced-choice odour identification: which name defines the scent you have smelt?, whereby only one of the four given options was correct. The term 'normosmia' was used when a participant was able to detect, recognise (memory) or correctly identify all four tested odours; the term 'hyposmia' was used when a participant was not able to detect, recognise (memory) or correctly identify one, two or three tested odours and the term 'anosmia' was used when a participant was unable to detect, recognise (memory) or correctly identify any of the four tested odours.

Epidemiological and health-status questionnaire

From the 12-question questionnaire, four questions were on demography: first, gender (men and women); second, age (years); third, current educational level (primary school, secondary school, high school, University or College) and fourth, residential area (city and postcode). Two questions described smell self-perception: fifth, how do you consider your current sense of smell? (very good, good, poor and very poor) and sixth, have you ever lost the sense of smell? (never, up to 1 week and over 1 week). Two questions were on exposure to toxic or noxious substances: seventh, have you ever been exposed to dust, gases, fumes, vapours or/and volatile toxics at home and/or at work? (yes, no) and eighth, do you smoke? (no, exsmoker and smoker). Two questions were on health-status: ninth, have you ever had a severe face and/or head trauma? (yes, no) and 10th, have you ever been diagnosed with chronic rhinosinusitis? (yes, no). Finally, two questions were on women's

Olfactory disorders and risk factors in the general population

health: 11th, are you currently pregnant? (yes, no); and 12th, are you currently menstruating? (yes, no).

Data management and statistical analysis

The returned surveys were read using an optical system (BV Scan system, Voxpublica), the data were transferred to an electronic database, and then statistically analysed using Stata V.8 (Stata Statistical Software: Release 8.0 College Station, Texas, USA: Stata Corporation 2003).¹³ The data-cleaning process was based on programmed queries to identify records containing inconsistent or uncertain data. The corrupt or inaccurate values identified by these queries were subsequently recorded as missing values in the data set.

Only those surveys fully and consistently answered were considered for statistical analysis. Differences between gender in epidemiological and health-status characteristics were evaluated by χ^2 test (table 4). Adjusted (multivariate) logistic regression models for anosmia and hyposmia were estimated (tables 1–3). To estimate the multivariate models for anosmia, the covariates that do not have any events (anosmia cases) in any of its categories were not included. Results from estimated models were expressed as adjusted OR and 95% CI. The reference category used to calculate the OR for each level of variables measured on an ordinal scale was the immediately previous category, starting with the second. Results from estimated models were expressed as OR and 95% CI. All tests were performed using a two-tailed significance level of 0.05.

RESULTS**Characteristics of the surveyed population**

Following the data cleaning process, 5.6% of answers from the 10 783 received surveys were identified as inconsistent. After the exclusion of both these inconsistent questionnaire returns and the incomplete epidemiological and health-status questionnaires (7.7%), the sample size for analysis was 9348 questionnaires (figure 1).

Age and gender

The mean age of the surveyed population was 43.3 years, ranging from 5 to 91 years. The analysis was performed in seven age groups to ensure a reasonable sample size for each age and gender group. Almost two-thirds of participants were women (65.7%), of which 2.1% were pregnant and 12.7% were menstruating (table 4).

Education and residential zone

Most participants (83.8%) had a high educational level (high school or University/College) and were living (93.9%) in an urban area, with no differences between genders (table 4).

Exposure to tobacco and noxious substances

More than one-fifth (21.4%) of participants were smokers, 28.3% were exsmokers, while almost a third

(29.9%) reported to be regularly exposed to toxic or noxious substances, either at home or at work. Men reported a higher exposure to both tobacco smoke (24.8%, $p<0.0001$) and noxious substances (33.9%, $p<0.0001$) than women (19.7% and 27.7%, respectively) (table 4).

Health status

In total, 4.4% of participants had received a diagnosis of chronic rhinosinusitis, with similar prevalence in women and men, while 5% reported a history of face/head trauma, this prevalence being higher in men than in women (6.2% vs 4.3%, $p<0.0001$) (table 4).

Sense of smell

All four odours (normosmia) were detected by 80.6%, recognised by 56%, and identified by 50.7% of the surveyed population. One to three odours (hyposmia) were detected by 19.1%, recognised by 43.3% and identified by 48%. None of the four odours (anosmia) were detected by 0.3%, recognised by 0.2% and identified by 0.8%. Individual odours were more highly detected (rose 99.4%, banana 98.9%, gas 96.9% and musk 84.4%) than recognised (rose 94.8%, banana 96.2%, gas 94.9% and musk 66.2%) or correctly identified (rose 91.8%, banana 89.8%, gas 92.1% and musk 65.4%). Moreover, individual odours were always better detected, recognised and identified by women than by men, except for rose and banana recognition.

Smell by gender and age

Within the population experiencing normosmia, there was a significant and progressive age-related decline of smell detection while smell recognition and identification increased up to the fourth decade of life, continued to plateau throughout the fifth and sixth decades, and declined thereafter. Significant but opposite findings were found for hyposmia and anosmia.

Normosmia was higher in women than in men ($p<0.0001$) either in smell detection (82.8% vs 76.5%), recognition/memory (58% vs 51.9%) or identification (54.1% vs 44.3%; figure 2). Hyposmia was higher in men than in women ($p<0.0001$) either in smell detection (22.8% vs 17.1%), recognition/memory (47.1% vs 41.4%) and identification (54% vs 44.9%; figure 3). Finally, anosmia was higher in men than in women in both smell detection (0.9% vs 0.1%; $p<0.0001$) and identification (1.2% vs 0.6%; $p=0.0057$), but not in smell recognition/memory (0.2% vs 0.2%, $p=0.9569$; figure 4). In the oldest group (over 70 years), the prevalence for anosmia of detection (4.4%) and identification (6.6%) was especially higher in men than in women (0% and 1.4%, respectively; figure 4).

Smell self-perception**Subjective description of smell**

Regardless of gender and age, 93.1% of participants subjectively rated their sense of smell as good or very good,

4

Muller J, Aboldi I, Martiño-Sánchez F, et al. *BMJ Open* 2012;4:e001256. doi:10.1136/bmjopen-2012-001256

Table 1 Distribution and relative risk for hyposmia (smell of one to three odours) or anosmia (smell of none of the four odours) in the case of smell detection using a multivariate logistic analysis of demographic and health problems

| Covariable | Hyposmia (detection) | | | | | Anosmia (detection) | | | | |
|---|---|--------------|-------------|----------------|---------|---------------------------------------|------------|-------------|-------------------|---------|
| | 8601 Subjects, 1639 with hyposmia (19%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value | 9251 Subjects, 25 with anosmia (0.3%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value |
| | No | Yes | | | | No | Yes | | | |
| Female | 4686 (67.3%) | 967 (59.0%) | 0.78 | (0.69 to 0.88) | <0.0001 | 6077 (65.9%) | 7 (28.0%) | 0.22 | (0.07 to 0.71) | 0.0111 |
| Educational level* | | | | | | | | | | |
| Elementary school | 23 (0.3%) | 7 (0.4%) | – | – | 0.0352 | 32 (0.3%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Middle school | 1061 (15.2%) | 247 (15.1%) | 0.76 | (0.32 to 1.81) | | 1436 (15.6%) | 8 (32.0%) | – | – | – |
| High school | 3053 (43.9%) | 683 (41.7%) | 1.02 | (0.86 to 1.21) | | 4020 (43.6%) | 11 (44.0%) | – | – | – |
| University | 2825 (40.6%) | 702 (42.8%) | 1.18 | (1.05 to 1.34) | | 3738 (40.5%) | 6 (24.0%) | – | – | – |
| Subjective description of sense of smell* | | | | | | | | | | |
| Very good | 1563 (22.5%) | 275 (16.8%) | – | – | <0.0001 | 1968 (21.3%) | 2 (8.0%) | – | – | <0.0001 |
| Good | 4990 (71.7%) | 1167 (71.2%) | 1.24 | (1.08 to 1.44) | | 6636 (71.9%) | 2 (8.0%) | 0.20 | (0.03 to 1.48) | |
| Poor | 388 (5.6%) | 188 (11.5%) | 1.94 | (1.58 to 2.37) | | 608 (6.6%) | 5 (20.0%) | 9.69 | (1.58 to 59.30) | |
| Very poor | 21 (0.3%) | 9 (0.5%) | 0.75 | (0.33 to 1.70) | | 14 (0.2%) | 16 (64.0%) | 109.54 | (30.51 to 393.35) | |
| Loss of smell history* | | | | | | | | | | |
| Never | 4829 (69.4%) | 1130 (68.9%) | – | – | 0.0935 | 6429 (69.7%) | 5 (20.0%) | – | – | 0.0172 |
| ≤1 week | 1796 (25.8%) | 384 (23.4%) | 0.88 | (0.78 to 1.01) | | 2324 (25.2%) | 1 (4.0%) | 0.71 | (0.08 to 6.35) | |
| >1 week | 337 (4.8%) | 125 (7.6%) | 1.25 | (0.97 to 1.62) | | 473 (5.1%) | 19 (76.0%) | 9.26 | (0.98 to 87.07) | |
| Exposure to noxious substances | 2023 (29.1%) | 491 (30.0%) | 1.02 | (0.91 to 1.16) | 0.7025 | 2749 (29.8%) | 9 (36.0%) | 2.00 | (0.67 to 5.92) | 0.2117 |
| Chronic rhinosinusitis | 296 (4.3%) | 75 (4.6%) | 0.99 | (0.76 to 1.30) | 0.9662 | 410 (4.4%) | 3 (12.0%) | 0.59 | (0.09 to 3.96) | 0.5887 |
| Menstruation | 616 (8.8%) | 116 (7.1%) | 0.97 | (0.78 to 1.20) | 0.7655 | 777 (8.4%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Age (years)* | | | | | | | | | | |
| <20 | 374 (5.4%) | 54 (3.3%) | – | – | <0.0001 | 441 (4.8%) | 1 (4.0%) | – | – | – |
| 20–29 | 914 (13.1%) | 163 (9.9%) | 1.12 | (0.80 to 1.57) | | 1118 (12.1%) | 1 (4.0%) | – | – | – |
| 30–39 | 1667 (23.9%) | 356 (21.7%) | 1.17 | (0.95 to 1.44) | | 2150 (23.3%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| 40–49 | 1893 (27.2%) | 456 (27.8%) | 1.14 | (0.97 to 1.33) | | 2514 (27.2%) | 2 (8.0%) | – | – | – |
| 50–59 | 1360 (19.5%) | 386 (23.6%) | 1.17 | (1.00 to 1.37) | | 1909 (20.7%) | 7 (28.0%) | – | – | – |
| 60–69 | 528 (7.6%) | 162 (9.9%) | 1.08 | (0.88 to 1.34) | | 779 (8.4%) | 6 (24.0%) | – | – | – |
| >70 | 226 (3.2%) | 62 (3.8%) | 0.85 | (0.61 to 1.19) | | 315 (3.4%) | 8 (32.0%) | – | – | – |
| Residential zone† | | | | | | | | | | |
| Rural (reference) | 121 (1.7%) | 31 (1.9%) | 1 | – | 0.0821 | 165 (1.8%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Semirural | 294 (4.2%) | 85 (5.2%) | 1.15 | (0.72 to 1.83) | | 403 (4.4%) | 1 (4.0%) | – | – | – |
| Urban | 6547 (94.0%) | 1523 (92.9%) | 0.87 | (0.58 to 1.30) | | 8658 (93.8%) | 24 (96.0%) | – | – | – |
| Smoking‡ | | | | | | | | | | |
| Non-smoker (reference) | 3535 (50.8%) | 789 (48.1%) | 1 | – | 0.9331 | 4646 (50.4%) | 10 (40.0%) | 1 | – | 0.9608 |

Continued

Olfactory disorders and risk factors in the general population

Downloaded from bmjopen.bmj.com on November 7, 2012 - Published by group.bmj.com

Olfactory disorders and risk factors in the general population

Table 1 Continued

| Covariable | Hyposmia (detection) 8601 Subjects, 1639 with hyposmia (19%) | | | Anosmia (detection) 9251 Subjects, 25 with anosmia (0.3%) | | | p Value |
|------------------------|---|-------------|----------------------|--|------------|----------------------|---------|
| | No | Yes | Adjusted OR (95% CI) | No | Yes | Adjusted OR (95% CI) | |
| Exsmoker | 1939 (27.9%) | 498 (30.4%) | 1.00 (0.88 to 1.14) | 2603 (28.2%) | 11 (44.0%) | 1.10 (0.34 to 3.57) | |
| Smoker | 1488 (21.4%) | 352 (21.5%) | 1.03 (0.89 to 1.19) | 1977 (21.4%) | 4 (16.0%) | 0.88 (0.19 to 4.12) | |
| History of head trauma | 343 (4.9%) | 75 (4.6%) | 0.85 (0.66 to 1.11) | 456 (4.9%) | 1 (4.0%) | 0.33 (0.03 to 3.98) | 0.3832 |
| Pregnancy | 99 (1.2%) | 19 (1.2%) | 1.00 (0.60 to 1.65) | 128 (1.4%) | 0 (0.0%) | - | - |

Data presented as adjusted OR, 95% CI.
*OR relative to the previous category.
†OR relative to the reference category.

while 6.9% of them reported their smell as poor or very poor, the smell score being better in women than in men ($p<0.0001$) (table 4).

Loss of smell history

A history of loss of smell was reported by almost one-third (30.4%) of participants, predominantly for less than 1 week (25.1%). The smell loss for over 1 week was more frequent in men (6.4% vs 4.8%, $p=0.0042$) (table 4).

Risk factors for smell impairment

Smell detection

Women detected odours more frequently than men (82.8% vs 76.5%, $p<0.0001$). The risk for anosmia of detection was lower in women (OR=0.22) and higher in subjects reporting a loss of smell history for over 1 week (OR=9.26); and anosmia was also associated with a worse smell self-perception (table 1). The risk for hyposmia of detection was lower in women (OR=0.78) and associated with older age (>50-year-old), a lower educational level and a worse smell self-perception (table 1).

Smell recognition/memory

Women showed a better capability to recognise odours than men (58% vs 51.9%; $p<0.0001$). The risk for anosmia of recognition was higher in pregnant women (OR=6.94) and associated with a lower educational level and a worse smell self-perception (table 2). The risk for hyposmia of recognition was lower in women (OR=0.79) and higher in subjects reporting a loss of smell history for over 1 week (OR=1.23); and it was associated with older age (>70 years old), a lower educational level, and a worse smell self-perception. Smoking (both exsmokers and smokers; OR=0.80 and 0.68, respectively) and frequent contact with noxious substances (OR=0.83) were found to have a mild but significant protective effect on odour recognition/memory (table 2).

Forced-choice smell identification

Women performed better than men on odour identification (54.1% vs 44.3%, $p<0.0001$). The risk for anosmia of identification was higher in subjects reporting a history of head trauma (OR=3.38) and a loss of smell for over 1 week (OR=2.79), and it was associated with older age (>60 years old) and a worse smell self-perception (table 3). The risk for hyposmia of identification was lower in women (OR=0.76) and higher in subjects reporting a loss of smell history for over 1 week (OR=1.28), and it was associated with older age (>60-year-old), a lower educational level and a smell worse self-perception (table 3).

DISCUSSION

The most important findings of the OLFACAT survey were: first, the overall prevalence of olfactory dysfunction in the case of detection was 19.4%, with a total loss of smell (anosmia) of 0.3%. Despite this high prevalence of

6

Mullali J, Abudul I, Marmiro-Sanchez F, et al. *BMC Open* 2017;2:e001256. doi:10.1186/s12916-017-001256-6

Table 2 Relative risk for hyposmia (smell of one to three odours) or anosmia (smell of none of the four odours) in the case of smell recognition/memory using a multivariate logistic analysis of demographic characteristics and health problems

| Covariable | Hyposmia (recognition/memory) | | | | | Anosmia (recognition/memory) | | | | |
|---|---|--------------|-------------|----------------|---------|---------------------------------------|------------|-------------|------------------|---------|
| | 6778 Subjects, 2936 with hyposmia (43%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value | 9079 Subjects, 18 with anosmia (0.2%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value |
| | No | Yes | | | | No | Yes | | | |
| Female | 2663 (69.3%) | 1885 (64.2%) | 0.79 | (0.71 to 0.88) | <0.0001 | 5986 (66.1%) | 12 (66.7%) | 1.26 | (0.41 to 3.81) | 0.6879 |
| Educational level* | | | | | | | | | | |
| Elementary school | 14 (0.4%) | 14 (0.5%) | – | – | 0.0200 | 31 (0.3%) | 2 (11.1%) | – | – | 0.0005 |
| Middle school | 536 (14.0%) | 505 (17.2%) | 1.20 | (0.56 to 2.60) | | 1387 (15.3%) | 4 (22.2%) | 0.05 | (0.01 to 0.29) | |
| High school | 1671 (43.5%) | 1272 (43.3%) | 0.84 | (0.72 to 0.97) | | 3942 (43.5%) | 11 (61.1%) | 1.18 | (0.34 to 4.08) | |
| University | 1621 (42.2%) | 1145 (39.0%) | 0.93 | (0.83 to 1.04) | | 3701 (40.8%) | 1 (5.6%) | 0.09 | (0.01 to 0.73) | |
| Subjective description of sense of smell† | | | | | | | | | | |
| Very good | 961 (25.0%) | 532 (18.1%) | – | – | <0.0001 | 1939 (21.4%) | 3 (16.7%) | – | – | 0.0039 |
| Good | 2690 (70.0%) | 2164 (73.7%) | 1.45 | (1.28 to 1.64) | | 6510 (71.8%) | 12 (66.7%) | 1.13 | (0.31 to 4.10) | |
| Poor | 187 (4.9%) | 234 (8.0%) | 1.62 | (1.30 to 2.01) | | 600 (6.6%) | 1 (5.6%) | 0.75 | (0.08 to 7.40) | |
| Very poor | 4 (0.1%) | 6 (0.2%) | 0.98 | (0.26 to 3.66) | | 12 (0.1%) | 2 (11.1%) | 65.35 | (4.60 to 927.55) | |
| Loss of smell history* | | | | | | | | | | |
| Never | 2620 (68.2%) | 2087 (71.1%) | – | – | 0.0020 | 6303 (69.6%) | 11 (61.1%) | – | – | 0.7159 |
| ≤1 week | 1050 (27.3%) | 685 (23.3%) | 0.81 | (0.73 to 0.91) | | 2299 (25.4%) | 4 (22.2%) | 1.22 | (0.38 to 3.91) | |
| >1 week | 172 (4.5%) | 164 (5.6%) | 1.23 | (0.95 to 1.59) | | 459 (5.1%) | 3 (16.7%) | 1.76 | (0.23 to 13.60) | |
| Exposure to noxious substances | 1201 (31.3%) | 803 (27.4%) | 0.83 | (0.74 to 0.93) | 0.0010 | 2694 (29.7%) | 4 (22.2%) | 0.58 | (0.18 to 1.82) | 0.3497 |
| Chronic rhinosinusitis | 168 (4.4%) | 127 (4.3%) | 1.02 | (0.80 to 1.30) | 0.8574 | 404 (4.5%) | 1 (5.6%) | 0.72 | (0.08 to 6.40) | 0.7720 |
| Menstruation | 347 (9.0%) | 249 (8.5%) | 1.08 | (0.90 to 1.29) | 0.4244 | 774 (8.5%) | 1 (5.6%) | 1.14 | (0.13 to 9.87) | 0.9070 |
| Age (years)* | | | | | | | | | | |
| <20 | 175 (4.6%) | 214 (7.3%) | – | – | <0.0001 | 437 (4.8%) | 1 (5.6%) | – | – | 0.7500 |
| 20–29 | 494 (12.9%) | 405 (13.8%) | 0.80 | (0.62 to 1.03) | | 1108 (12.2%) | 1 (5.6%) | 1.06 | (0.06 to 18.62) | |
| 30–39 | 956 (24.9%) | 663 (22.6%) | 0.81 | (0.68 to 0.96) | | 2115 (23.3%) | 4 (22.2%) | 1.29 | (0.14 to 11.82) | |
| 40–49 | 1088 (28.3%) | 689 (23.5%) | 0.91 | (0.79 to 1.04) | | 2475 (27.3%) | 2 (11.1%) | 0.46 | (0.08 to 2.66) | |
| 50–59 | 775 (20.2%) | 564 (19.2%) | 1.06 | (0.92 to 1.24) | | 1881 (20.8%) | 3 (16.7%) | 1.74 | (0.28 to 10.81) | |
| 60–69 | 268 (7.0%) | 257 (8.8%) | 1.22 | (0.99 to 1.50) | | 755 (8.3%) | 4 (22.2%) | 1.84 | (0.37 to 9.12) | |
| >70 | 86 (2.2%) | 144 (4.9%) | 1.64 | (1.19 to 2.26) | | 290 (3.2%) | 3 (16.7%) | 1.73 | (0.35 to 8.63) | |
| Residential zone† | | | | | | | | | | |
| Rural (reference) | 73 (1.9%) | 49 (1.7%) | 1 | – | 0.4187 | 164 (1.8%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Semi-rural | 157 (4.1%) | 139 (4.7%) | 1.27 | (0.82 to 1.96) | | 390 (4.3%) | 2 (11.1%) | – | – | – |
| Urban | 3612 (94.0%) | 2748 (93.6%) | 1.10 | (0.76 to 1.59) | | 8507 (93.9%) | 16 (88.9%) | – | – | – |
| Smoking† | | | | | | | | | | |
| Non-smoker (reference) | 1857 (48.3%) | 1648 (56.1%) | 1 | – | <0.0001 | 4567 (50.4%) | 12 (66.7%) | – | – | – |
| Ex-smoker | 1081 (28.1%) | 766 (26.1%) | 0.80 | (0.71 to 0.91) | | 2537 (28.0%) | 6 (33.3%) | – | – | – |
| Smoker | 904 (23.5%) | 522 (17.8%) | 0.68 | (0.60 to 0.78) | | 1957 (21.6%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| History of head trauma | 201 (5.2%) | 134 (4.6%) | 0.86 | (0.68 to 1.08) | 0.1917 | 446 (4.9%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Pregnancy | 60 (1.6%) | 35 (1.2%) | 0.84 | (0.55 to 1.29) | 0.4243 | 125 (1.4%) | 1 (5.6%) | 6.94 | (0.74 to 65.52) | 0.0907 |

Data presented as adjusted OR, 95% CI.
*OR relative to the previous category.
†OR relative to the reference category.

Olfactory disorders and risk factors in the general population

Downloaded from bmjopen.bmj.com on November 7, 2012 - Published by group.bmj.com

Maldonado J, Abadía I, Martín-Sánchez F, et al. *BMC Open* 2012, 2:001256. doi:10.1186/bmcopen-2012-001256

7

Table 3 Relative risk for hyposmia (smell of one to three odours) or anosmia (smell of none of the four odours) in the case of forced-choice smell identification using a multivariate logistic analysis of demographic characteristics and health problems

| Covariable | Hyposmia (identification) | | | | | Anosmia (identification) | | | | |
|---|---|--------------|-------------|----------------|---------|-------------------------------------|------------|-------------|------------------|---------|
| | 8107 Subjects, 3894 with hyposmia (48%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value | 9195 Subjects, 75 with anosmia (1%) | | Adjusted OR | (95% CI) | p Value |
| | No | Yes | | | | No | Yes | | | |
| Female | 2911 (69.1%) | 2368 (60.8%) | 0.76 | (0.69 to 0.84) | <0.0001 | 6008 (65.9%) | 38 (50.7%) | 0.96 | (0.55 to 1.67) | 0.8850 |
| Educational level* | | | | | | | | | | |
| Elementary school | 8 (0.2%) | 18 (0.5%) | – | – | 0.0007 | 31 (0.3%) | 0 (0.0%) | – | – | – |
| Middle school | 654 (15.5%) | 608 (15.6%) | 0.49 | (0.21 to 1.16) | | 1419 (15.6%) | 24 (32.0%) | – | – | |
| High school | 1881 (44.6%) | 1636 (42.0%) | 1.01 | (0.88 to 1.15) | | 3970 (43.5%) | 28 (37.3%) | – | – | |
| University | 1670 (39.6%) | 1632 (41.9%) | 1.21 | (1.09 to 1.34) | | 3700 (40.6%) | 23 (30.7%) | – | – | |
| Subjective description of sense of smell* | | | | | | | | | | |
| Very good | 1034 (24.5%) | 667 (17.1%) | – | – | <0.0001 | 1948 (21.4%) | 8 (10.7%) | – | – | <0.0001 |
| Good | 2979 (70.7%) | 2841 (73.0%) | 1.42 | (1.27 to 1.58) | | 6567 (72.0%) | 38 (50.7%) | 1.27 | (0.59 to 2.76) | |
| Poor | 183 (4.3%) | 374 (9.6%) | 2.06 | (1.69 to 2.51) | | 592 (6.5%) | 13 (17.3%) | 2.16 | (1.00 to 4.66) | |
| Very poor | 17 (0.4%) | 12 (0.3%) | 0.26 | (0.12 to 0.56) | | 13 (0.1%) | 16 (21.3%) | 36.06 | (13.12 to 99.13) | |
| Loss of smell history* | | | | | | | | | | |
| Never | 2895 (68.7%) | 2741 (70.4%) | – | – | 0.0005 | 6361 (69.7%) | 38 (50.7%) | – | – | 0.0415 |
| ≤1 week | 1130 (26.8%) | 901 (23.1%) | 0.82 | (0.74 to 0.91) | | 2301 (25.2%) | 12 (16.0%) | 0.93 | (0.48 to 1.81) | |
| >1 week | 188 (4.3%) | 252 (6.5%) | 1.28 | (1.02 to 1.62) | | 458 (5.0%) | 25 (33.3%) | 2.79 | (1.14 to 6.88) | |
| Exposure to noxious substances | 1255 (29.8%) | 1132 (29.1%) | 0.98 | (0.89 to 1.08) | 0.6930 | 2716 (29.8%) | 23 (30.7%) | 1.03 | (0.60 to 1.77) | 0.9111 |
| Chronic rhinosinusitis | 187 (4.4%) | 170 (4.4%) | 0.96 | (0.77 to 1.20) | 0.7290 | 403 (4.4%) | 5 (6.7%) | 0.80 | (0.28 to 2.29) | 0.6824 |
| Menstruation | 390 (9.3%) | 304 (7.8%) | 1.03 | (0.87 to 1.22) | 0.7157 | 772 (8.5%) | 2 (2.7%) | 0.49 | (0.11 to 2.14) | 0.3421 |
| Age (years)* | | | | | | | | | | |
| <20 | 203 (4.8%) | 194 (5.0%) | – | – | <0.0001 | 438 (4.8%) | 3 (4.0%) | – | – | 0.0006 |
| 20–29 | 551 (13.1%) | 466 (12.0%) | 0.82 | (0.64 to 1.04) | | 1106 (12.1%) | 8 (10.7%) | 0.76 | (0.19 to 2.96) | |
| 30–39 | 1032 (24.5%) | 839 (21.5%) | 0.94 | (0.80 to 1.10) | | 2131 (23.4%) | 11 (14.7%) | 0.65 | (0.25 to 1.68) | |
| 40–49 | 1198 (28.4%) | 1004 (25.8%) | 1.05 | (0.93 to 1.19) | | 2490 (27.3%) | 10 (13.3%) | 0.68 | (0.28 to 1.65) | |
| 50–59 | 822 (19.5%) | 831 (21.3%) | 1.20 | (1.05 to 1.37) | | 1886 (20.7%) | 12 (16.0%) | 1.40 | (0.58 to 3.38) | |
| 60–69 | 302 (7.2%) | 371 (9.5%) | 1.19 | (0.99 to 1.43) | | 763 (8.4%) | 17 (22.7%) | 3.38 | (1.51 to 7.55) | |
| >70 | 105 (2.5%) | 189 (4.9%) | 1.43 | (1.07 to 1.91) | | 306 (3.4%) | 14 (18.7%) | 1.24 | (0.51 to 3.01) | |
| Residential zone† | | | | | | | | | | |
| Rural (reference) | 76 (1.8%) | 71 (1.8%) | 1 | – | 0.3585 | 162 (1.8%) | 1 (1.3%) | 1 | – | 0.9858 |
| Semi-rural | 176 (4.2%) | 181 (4.6%) | 1.11 | (0.75 to 1.65) | | 400 (4.4%) | 3 (4.0%) | 0.87 | (0.08 to 8.95) | |
| Urban | 3961 (94.0%) | 3642 (93.5%) | 0.95 | (0.68 to 1.33) | | 8558 (93.8%) | 71 (94.7%) | 0.85 | (0.12 to 6.21) | |
| Smoking‡ | | | | | | | | | | |
| Non-smoker (reference) | 2118 (50.3%) | 1968 (50.5%) | 1 | – | 0.5326 | 4594 (50.4%) | 30 (40.0%) | 1 | – | 0.2814 |
| Ex-smoker | 1169 (27.7%) | 1131 (29.0%) | 0.96 | (0.86 to 1.07) | | 2567 (28.1%) | 30 (40.0%) | 1.61 | (0.88 to 2.93) | |
| Smoker | 926 (22.0%) | 795 (20.4%) | 0.94 | (0.83 to 1.06) | | 1959 (21.5%) | 15 (20.0%) | 1.41 | (0.70 to 2.82) | |
| History of head trauma | 204 (4.8%) | 193 (5.0%) | 0.97 | (0.79 to 1.20) | 0.7963 | 442 (4.8%) | 12 (16.0%) | 3.38 | (1.69 to 6.74) | 0.0006 |
| Pregnancy | 62 (1.5%) | 48 (1.2%) | 1.02 | (0.69 to 1.51) | 0.9157 | 126 (1.4%) | 1 (1.3%) | 1.72 | (0.22 to 13.33) | 0.6017 |

Data presented as adjusted OR, 95% CI.
*OR relative to the previous category.
†OR relative to the reference category.

Olfactory disorders and risk factors in the general population

Downloaded from bmcopen.biomedcentral.com on November 7, 2012 - Published by group.bmj.com

Olfactory disorders and risk factors in the general population

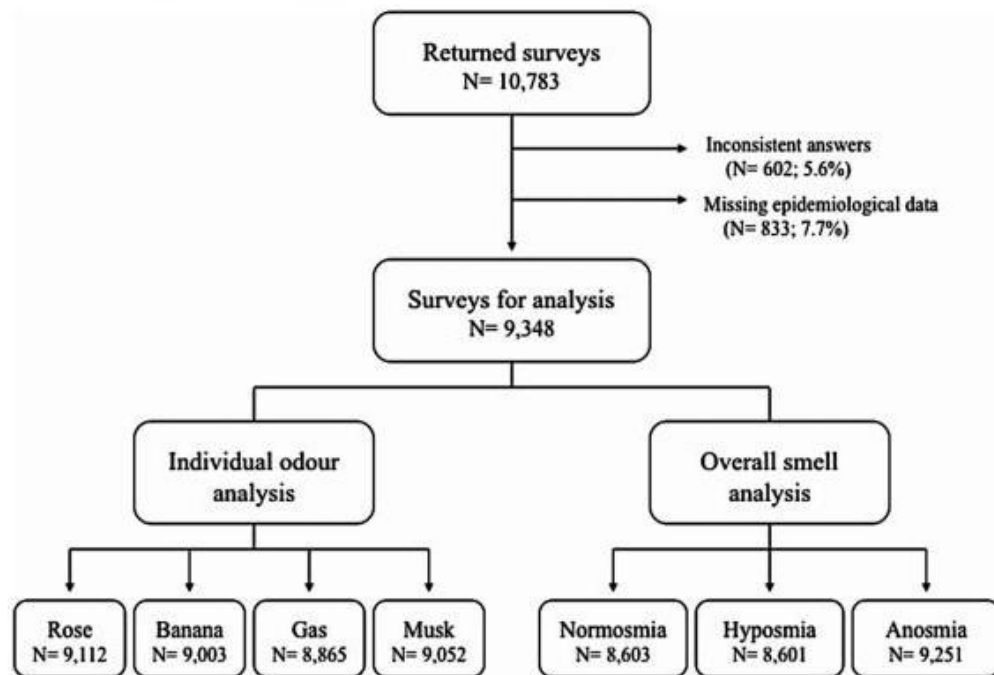


Figure 1 Flow-chart of participants in the OLFACAT (Olfaction in Catalonia) survey.

smell impairment, only 6.9% of the subjects considered having a poor or very poor sense of smell. Second, there was a significant age-related decline in smell detection for both genders. However, cognitive smell (recognition and identification) was increased and/or was maintained up to the sixth decade of life, declining thereafter. Third, besides women having a better self-perception of smell capabilities than men, women also scored better than men in smell detection, recognition and identification, and did so throughout their lifetime. Fourth, pregnancy, but not menstruation was associated with a partial loss (hyposmia) of smell recognition. Fifth, male gender, poor smell self-perception, low educational level and ageing, but not chronic rhinosinusitis, were risk factors related to smell impairment whether in terms of detection, recognition or identification. Subjects with a history of persistent olfactory loss or head trauma were also at higher risk of smell impairment. Sixth, finally and surprisingly, persistent exposure to noxious substances and smoking showed to be protective factors for cognitive smell impairment in either recognition or identification.

Approximately 6.4 million Catalans, 39.5 million Spaniards and 425 million European Union (EU) citizens are aged 15 years or older, according to Catalan, Spanish and European Statistic Institutes. Our survey therefore estimates that 1.2 million adult Catalans, 7.7 million Spaniards and over 82 million EU citizens suffering from olfactory dysfunction, of which 20 000 Catalans, 120 000 Spaniards and 1.5 million EU citizens have a total loss of sense of smell.

Brämerson *et al*⁶ reported an overall prevalence of olfactory impairment of 19.1% in a Swedish population which was very similar to our 19.4%. This prevalence is considerably higher than self-reported loss of smell in the NGSS² (1.4%) and in our own survey where 6.9% of participants were considered to have a poor or very poor sense of smell, suggesting a low sensitivity for the subjective assessment of smell loss. The fact that many people may be unaware of their smell dysfunction, especially the elderly and/or those living alone, implies an increased risk for both nutritional problems¹⁴ and safety in the face of a potential domestic fire or gas leak.¹⁵

In accordance with the OLFACAT survey data, previous studies have indicated that sense of smell detection is impaired with ageing, even in healthy individuals¹⁶ and from the second to the eighth decade of life.¹⁷ Our data also align with the NGSS and other studies in that the age decline in odour perception is universal across subjects regardless of gender, odorants, outcome measures, or cultural diversity.²⁻⁶ Smell changes observed across the survey's age span are similar to a previous study reporting a progressive decline in odour.¹⁸ Concerning cognitive smell (memory and identification), we observed an increase in performance in the first decades of life, reaching a plateau during the third through to fifth decades of life and declining thereafter. Larsson *et al*¹ reported that age was associated with an increased ability to identify banana odour (amylacetate). Our survey, in agreement with the NGSS findings, found not only an increased ability to recognise and identify

Olfactory disorders and risk factors in the general population

Table 4 OLFACTAT (Olfaction in Catalonia) epidemiological characteristics and gender comparison: age, women's health, education level, smoking and toxic exposure, subjective description of smell, residential zone, history of head trauma, chronic rhinosinusitis and loss of smell history

| | Male, N (%) | Female, N (%) | Total, N (%) | p Value |
|---|-------------|---------------|--------------|----------|
| Population characteristics* | 3211 (34.3) | 6137 (65.7) | 9348 (100) | |
| Age (years)* | | | | |
| <20 | 127 (3.9) | 315 (5.1) | 442 (4.7) | <0.0001† |
| 20–29 | 241 (7.5) | 878 (14.3) | 1119 (12.0) | |
| 30–39 | 668 (20.8) | 1487 (24.2) | 2155 (23.1) | |
| 40–49 | 861 (26.8) | 1673 (27.3) | 2534 (27.1) | |
| 50–59 | 766 (23.9) | 1181 (19.3) | 1947 (20.8) | |
| 60–69 | 355 (11.1) | 454 (7.4) | 809 (8.6) | |
| >70 | 193 (6.0) | 149 (2.4) | 342 (3.7) | |
| Menstruation* | | 781 (12.7) | | |
| Pregnancy* | | 128 (2.1) | | |
| Educational level* | | | | |
| Elementary school | 7 (0.2) | 26 (0.4) | 33 (0.3) | <0.0001† |
| Secondary school | 508 (15.8) | 978 (15.9) | 1486 (15.9) | |
| High school | 1505 (46.9) | 2568 (41.9) | 4073 (43.6) | |
| University/college | 1191 (37.1) | 2565 (41.8) | 3756 (40.2) | |
| Smoking* | | | | |
| Non-smokers | 1185 (36.9) | 3513 (57.2) | 4698 (50.3) | <0.0001† |
| Ex-smokers | 1231 (38.3) | 1418 (23.1) | 2649 (28.3) | |
| Smoker | 795 (24.8) | 1206 (19.7) | 2001 (21.4) | |
| Subjective description of sense of smell* | | | | |
| Very good | 407 (12.7) | 1576 (25.7) | 1983 (21.2) | <0.0001† |
| Good | 2472 (77.0) | 4243 (69.1) | 6715 (71.9) | |
| Poor | 315 (9.8) | 305 (5.0) | 620 (6.6) | |
| Very poor | 17 (0.5) | 13 (0.2) | 30 (0.3) | |
| Residential zone* | | | | |
| Rural | 57 (1.8) | 109 (1.8) | 166 (1.8) | 0.9535† |
| Semirural | 142 (4.4) | 263 (4.3) | 405 (4.3) | |
| Urban | 3012 (93.8) | 5765 (93.9) | 8777 (93.9) | |
| History of head trauma* | 200 (6.2) | 264 (4.3) | 464 (5.0) | <0.0001† |
| Exposure to noxious substances* | 1090 (33.9) | 1703 (27.7) | 2793 (29.9) | <0.0001† |
| Chronic rhinosinusitis* | 137 (4.3) | 277 (4.5) | 414 (4.4) | 0.5814† |
| Loss of smell history* | | | | |
| Never | 2217 (69.0) | 4289 (69.9) | 6506 (69.6) | 0.0042† |
| ≤1 week | 789 (24.6) | 1555 (25.3) | 2344 (25.1) | |
| >1 week | 205 (6.4) | 293 (4.8) | 498 (5.3) | |

*Number of subjects (percentage).

† χ^2 test.

banana, but rose and gas also, with increase indicated up to the fifth decade of life but decreasing thereafter. Due to the fact that repeated exposure to odorants and olfactory training may increase olfactory identification skills without modifying odour detection,¹⁸ these age-increased abilities for smell identification but not for detection, could be explained by the acquisition of cognitive smell skills through learnt experience.

Among the potential mechanisms proposed for age-related olfactory loss are the replacement of olfactory mucosa with respiratory epithelium caused by disease or pollutant exposure,¹⁹ cribiform plate calcification,²⁰ olfactory bulb atrophy,²¹ decreased number of glomeruli/mitral cells in the olfactory tract²² and/or volume loss in temporal lobe areas.²³

In accordance with other studies,^{2 6 8} our survey found that women performed better in olfactory tasks compared with men of the same age group as well as self-reporting a better perception of smell sense. This gender difference was maintained across the lifespan, and increased considerably after the seventh decade of life. However, other studies have not found gender differences in olfactory sensitivity and identification, although women were slightly better.⁴ We have to note that the rates of correctly identified odours (54.1% by women, 44.3% by men) are lower than those found in the Barcelona Smell Test (BAST)-24 validation,²⁴ in which the present survey is based, and a potential explanation could be that the OLFACTAT study was done in the general population, with both healthy and

Olfactory disorders and risk factors in the general population

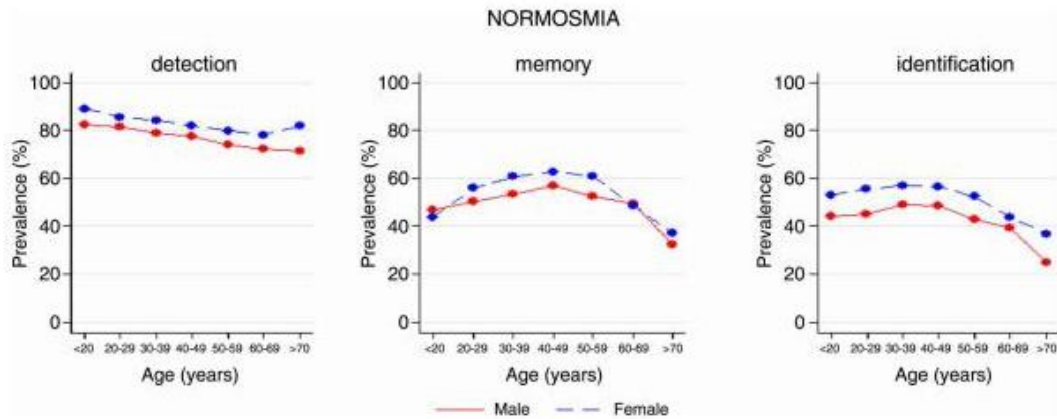


Figure 2 Evolution of normosmia (smell of all four odours) during lifetime. Smell detection showed a progressive decrease during the lifespan, while smell recognition/memory and identification increased up to the fourth decade of life, continued to plateau throughout the fifth and sixth decades, and declined thereafter. For detection, recognition/memory or identification, normosmia was significantly higher ($p < 0.0001$) in women (blue line) than in men (red line).

diseased participants, when in the BAST-24 validation all participants were healthy.

Interestingly, our survey found that pregnancy but not menstruation was associated with a lack of odour recognition/memory. Changes in odour perception during pregnancy have been investigated in small studies and with controversial findings,²⁵ with olfactory dysfunction being more linked to changes in nasal sensitivity than in real smell perception.²⁶ Clearly but not significantly, our survey showed that women had an increased risk for anosmia of smell recognition/memory during pregnancy ($n=125$, $OR=6.94$).

In addition to male gender and ageing, we found that a history of transient olfactory loss for more than 1 week was associated to impairment in odour detection, recognition and identification. Postviral olfactory dysfunction

has been found among the common causes of olfactory disorders of which spontaneous recovery might occur within 2 years.²¹⁻²⁷

Moreover, survey participants with a history of head trauma had a higher risk of anosmia in the forced-choice identification task. One of the major causes of smell dysfunction, affecting all ages, is traumatic brain injury, secondary to a partial or total damage of olfactory bulbs and tracts. This can involve frontal and temporal brain poles, as anosmia usually correlated with trauma severity.²⁸

Although severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps usually has a negative impact on smell function,¹² our data did not identify chronic rhinosinusitis as being a risk factor for the loss of smell. This controversial finding, also described in other surveys,²⁶ may be due

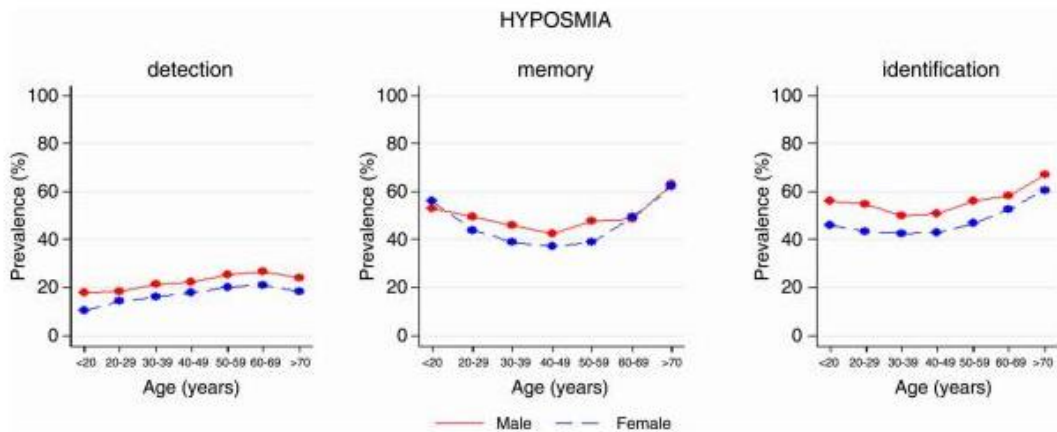


Figure 3 Evolution of hyposmia (smell of one to three odours) during lifetime. For detection, hyposmia showed a progressive increase during the life span, while for recognition/memory and identification hyposmia decreased up to the fourth decade of life, continued to plateau throughout the fifth and sixth decades and increased thereafter. For detection, recognition/memory or identification, hyposmia was significantly lower ($p < 0.0001$) in women (blue line) than in men (red line).

Olfactory disorders and risk factors in the general population

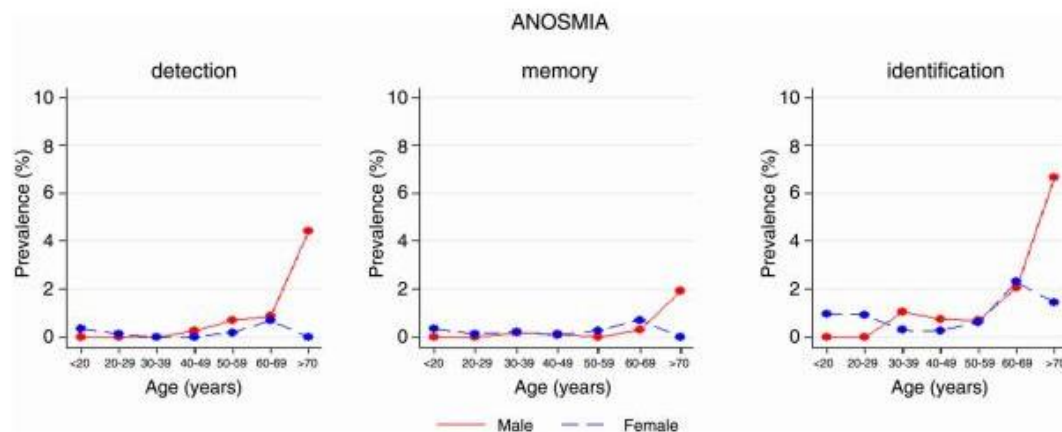


Figure 4 Evolution of anosmia (smell of none of the four odours) during lifetime. Anosmia showed a progressive mild increase during the life span but being more significant after the sixth decade of life. For detection, recognition/memory or identification, anosmia was significantly lower ($p < 0.0001$) in women (blue line) than in men (red line), with a maximal difference after the seventh decade of life.

either to possible mild levels of severity or self-misdiagnosis of the disease among survey participants.

Studies on the impact of smoking on the sense of smell are not conclusive, specially when different smell qualities are considered. Some studies have shown adverse effects on smell detection, identification and intensity for some odours^{8 10 11} whereas others have found no effect on smell detection and discrimination for other odorants.^{9 26 29} In our survey, data showed that smoking might be a mild but significant protective factor for cognitive smell. An explanation for this contradictory finding could be the activation of subtype-selective nicotinic receptors in the olfactory bulb. For instance, in neurodegenerative disorders such as Parkinson Disease (PD) olfactory loss is being considered as a significant early symptom that correlates with the progression of disease.³⁰ In addition to the current evidence for the protective effect of smoking in PD,³¹ recent studies suggest that therapy with nicotine receptor agonists mediate enhancement of olfactory working memory in rats³² and could delay the progress of neurodegeneration in PD.³³ However, further epidemiologic and mechanistic studies need to be done taking into account the different smell qualities (detection, memory and identification) to bring definitive light to the impact of smoking in the sense of smell.

Another interesting finding showed that odour performance was positively related to a level of education superior to primary school. It is known that odour identification and semantic memory proficiency tap the same domain,³⁴ and that educational background is one of the most important predictors of cognitive decline with age, with cognitive deficits occurring earlier and more extensively in people with a low educational level.³⁵ From an olfactory perspective, education and training may help to develop a wider repertoire of cognitive strategies to assist

performance in verbal memory tasks, such as odour identification.³⁶

As with all epidemiological studies, the OLFACAT survey may have some weaknesses. (1) The survey population cannot be considered a random sample since there was no control over who and how the survey was performed or whether participants were preferentially motivated to answer the survey. (2) The survey's data may not be fully representative of the general population since the readership survey (2003) shows that the newspaper's readers belong to a higher socio-cultural class (85.1% middle class) and have a higher educational level (31.1% finished secondary school) than the general Catalan population (65.0% and 25.6%, respectively, 2002 census). (3) Although other studies have not found smell differences among different ethnic groups, the lack of ethnic diversity in our sample (mainly Caucasians) could limit the generalisation to other ethnic groups. (4) Cognitive disturbances in elderly individuals are characterised by impaired smell function but also potentially accounting for unwillingness to participate in the survey. (5) Subjects with smell impairment could have been more/less interested in participating in the survey leading to an over/underestimation of the prevalence of dysfunction. (6) Observations were based on cross-sectional data, making it impossible to disentangle true ageing effects from cohort membership. (7) The survey could have a positive female response bias since almost two-thirds of participants who returned the surveys were women (65.7%).

In agreement with earlier findings in other cultures, the present survey on the general population indicates an age-related deterioration in odour detection, recognition and identification, with a higher prevalence and a more manifest age decline in men than in women. Pregnancy, head trauma and a transient olfactory loss

Olfactory disorders and risk factors in the general population

history are absolute risk factors for olfactory dysfunction while having a higher educational level and smoking may be protective factors for smell. In order to understand the role of smell in human behaviour and determine the potential influence of cognitive, sensorial and environmental factors, there is however an obvious need for well-designed longitudinal population-based studies, which deploy validated smell tests and consider the characteristics of the populations studied.

Author affiliations

¹Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorinolaringologia, Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, Catalonia, Spain

²Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

³Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, Catalonia, Spain

⁴Servei d'Otorinolaringologia, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Catalonia, Spain

⁵Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, ICT, Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, Catalonia, Spain

⁶Laboratori de Neurologia Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

⁷Centro de Investigación Biomédica En Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

⁸Centro de Investigación Biomédica En Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

⁹Centro de Investigación Biomédica En Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Acknowledgements We thank for their technical assistance and support to the OLFACAT survey to: Rosend Mateu, Elizabeth Vidal, Albert Casacuberta, Carles M Pelejero, Montserrat Ribas, Elizabet Ribot, Josep Vivas and Montserrat Calzada from Antonio Puig SA; Nadine Jaouani and Philippe Ughetto from ARCADE Europe; Francesc Aldea from AstraZeneca; Josep Garcia-Miquel, Àngels Gallardo, Víctor Blanes, Joan C Brencat, Augusto Bueno, Bernat Gasulla, Xavier Martínez-Chico and Antoni Pelegrin from El Periódico de Catalunya; JM López-Zurita from ENAGAS; Juan Solís, Sebastià Gumà and Maria C. González from Fundació Gas Natural; and Àngels Pont from VoxPublica/GESOP. Furthermore, we also thank for their collaboration in the OLFACAT survey to: Tomàs Molina from Televisió de Catalunya; Núria Cots, Sergi Paricio and Oriol Puig from Servei Meteorològic de Catalunya; Professor Jordina Belmonte from Universitat Autònoma de Barcelona; Professor Joan R Morante from Universitat de Barcelona and Professor Joan M Canals from Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

Contributors JM is the guarantor of the study, and has contributed with the conception and design of the study, literature search, acquisition of data, analysis and interpretation of data and writing the manuscript. IA and FM have contributed through literature research, interpretation of data and by drafting the manuscript; they approved the final version. LQ has contributed with the study design, acquisition of data, statistical analysis and interpretation of data and drafting the manuscript and approved the final version. JH has contributed with the conception and design of the study, acquisition and interpretation of data and a critical reading of the manuscript and approved the final version. CP, AV and MB have contributed with the study design, interpretation of data, a critical reading of the manuscript and approved the final version. CM has contributed with the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data and a critical reading of the manuscript; and approved the final version. All authors had full access to all of the data of the study including statistical reports and tables.

Funding This study was partially supported by Antonio Puig SA, Myrurgia, Fundació Gas Natural and ENAGAS for producing the odorants; ARCADE Europe for microencapsulating the odorants; El Periódico de Catalunya for

printing, distributing, and collecting the surveys as well as for publishing a special issue on the sense of smell; AstraZeneca for supporting the investigator meetings; and Voxpublica (GESOP) for performed the survey optical reading and collecting the final data of the OLFACAT study. Some of the above study sponsors participated in the design of the survey (Antonio Puig, Fundació Gas Natural and ARCADE Europe) and in the collection of survey data (Voxpublica/GESOP). However, none of the sponsors participated in the analysis and interpretation of data, writing of the report and the decision to submit the report for publication.

Competing interests None.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

REFERENCES

- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, *et al*. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:317–19.
- Wysocki CJ, Gilbert AN. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogeneous. *Ann NY Acad Sci* 1989;561:12–28.
- Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:716–22.
- Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000;55:304–10.
- Larsson M, Nilsson L, Olofsson J, *et al*. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004;29:547–54.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, *et al*. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004;114:733–7.
- Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, *et al*. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2006;44:78–82.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, *et al*. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288:2307–12.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004;114:1764–9.
- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990;263:1233–6.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 2008;255:1121–6.
- Guilemany JM, Mariño-Sánchez FS, Angrill J, *et al*. The importance of smell in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2011;105:44–9.
- Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation, 2003.
- Davis L. Practical aspects of nutrition of the elderly at home. In: Munro H, Schlierf G, eds. *Nutrition in the Elderly*. Nestle Nutrition Workshop Series, vol. 29. New York, NY: Raven Press, 1992:203–9.
- Chalke HD, Dewhurst JR. Accidental coal-gas poisoning. *BMJ* 1957;2:915–17.
- Doty RL. Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste. *Chem Senses* 1997;22:565–86.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, *et al*. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984;226:1441–3.
- Mariño-Sánchez FS, Alobid I, Cantellas S, *et al*. Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology* 2010;48:273–6.
- Nakashima T, Kimmelman CP, Snow IB. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 1984;110:641–6.
- Krmpotic-Nemanic J. Presbycusis, presbystasis, and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Otolaryngol* 1969;67:217–23.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, *et al*. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006;116:436–9.
- Meisami E, Mikhail L, Baim D, *et al*. Human Olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:708–15.
- Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, *et al*. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* 2001;22:581–94.

Olfactory disorders and risk factors in the general population

24. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83–9.
25. Wohlgemuth C, Beinder E, Ochsenbein-Köblle N, et al. Changes in olfactory function with several pregnancies? *Swiss Med Wkly* 2008;138:466–9.
26. Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, et al. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses* 2004;29:391–402.
27. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:125–32.
28. Sigurdardottir S, Jerstad T, Andelic N, et al. Olfactory dysfunction, gambling task performance and intracranial lesions after traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2010;24:504–13.
29. Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M, et al. Olfactory sensitivity in human: genetic versus environmental control. *Science* 1980;9:607–9.
30. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:490–4.
31. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26(Suppl 1):S1–58.
32. Rushforth SL, Allison C, Wonnacott S, et al. Subtype-selective nicotinic agonists enhance olfactory working memory in normal rats: a novel use of the odour span task. *Neurosci Lett* 2010;471:114–18.
33. Shimohama S. Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. *Biol Pharm Bull* 2009;32:332–6.
34. Larsson M, Bäckman L. Age-related differences in episodic odour recognition: the role of access to specific odour names. *Memory* 1997;5:361–78.
35. Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosselli M, et al. Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15:495–513.
36. Angel I, Fay S, Bouazzaoui B, et al. Protective role of educational level on episodic memory aging: an event-related potential study. *Brain Cognit* 2010;74:312–23.

Estudio 2. WINECAT – Olfato en los enólogos.

Mariño-Sánchez FS, Alobid I, Cantellas S, Alberca C, Guilemany JM, Canals JM, de Haro J, Mullaol J. Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology* 2010;48:273-6.

ORIGINAL CONTRIBUTION

Rhinology, 48, 273-276, 2010

Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study*

F.S. Mariño-Sánchez¹, I. Alobid^{1,2}, S. Centellas^{1,2}, C. Alberca³, J.M. Guilemany^{1,2}, J.M. Canals⁴, J. De Haro³, J. Mullo^{1,2,5}

¹ Rinology Unit & Smell Clinic, Department of Otolaryngology; Hospital Clinic de Barcelona, Spain

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain

³ Department of Otolaryngology, Hospital Municipal de Badalona, Spain

⁴ Enology Faculty, Rovira I Virgili University, Tarragona, Spain

⁵ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

SUMMARY

Background: Wine experts show higher accuracy than novices in selecting a wine that matches a sample. Only one study has compared wine experts with non-trained healthy controls on smell. The aim of this study was to compare the smell characteristics, both sensorial and cognitive, of wine tasters with Spanish healthy population using the Barcelona Smell Test-24.

Methods: Wine tasters were tested for smell and compared with a control group of healthy volunteers, by tasting 20 odours and scoring smell detection, identification, intensity, irritability, freshness, pleasure and forced choice.

Results: Wine tasters performed significantly better on identification and forced choice than healthy controls. In addition, wine tasters perceived more odours as intense, but fewer as irritating than controls.

Conclusions: Probably linked to smell education, wine tasters show better cognitive but not sensorial smell skills than a non-trained healthy population.

Key words: wine tasters, controls, Barcelona Smell Test 24 (BAST-24), olfaction, smell identification test

INTRODUCTION

The olfactory system is very important in determining food flavours. In the process of chewing and swallowing, odour-laden air is forced from the rear of the oral cavity to the olfactory receptors, evoking many flavour sensations that people usually associate with taste but that are almost completely dependent on the sense of retronasal smell⁽¹⁾. The volatile component of a wine is typically nasally perceived before tasting and could play a fundamental role in determining its type, age, condition and overall quality.

Although humans can rarely identify an individual odour being present in a mixture of components, the performance is slightly better in laboratory trained non-experts and in odour experts (perfumers and flavourists) than in untrained subjects⁽²⁾.

Wine experts show higher accuracy than novices in discriminating the wine that matches a given sample from a set of alternatives⁽³⁾. To our knowledge, only one study has compared wine experts with controls on smell detection of an ele-

ment in a compound stimulus using common as opposed to wine-specific odours. Professional wine tasters require a lower concentration of a given odour for discrimination on a mixture of wine relevant odorants, and this skill increases with experience⁽⁴⁾.

There is a need for well-controlled experiments to investigate the perceptual abilities of wine tasters. Odour-identification tests for clinical use have been developed in different countries and cultures. However, the nature of odour identification, closely related to familiar and cultural aromatic items, usually limits the use of olfactory tests to the country or region where they have been developed and validated. The Barcelona Smell Test-24 (BAST-24) is an olfactory subjective instrument which has been tested for reproducibility and validation in a healthy Spanish population⁽⁵⁾ but has not been used thus far to evaluate the smell capabilities of wine tasters.

The aim of this study was to compare the sensorial and cognitive olfactory functions as well as the perception of smell char-

*Received for publication: December 12, 2009; accepted: March 7, 2010

DOI:10.4193/Rhino09.206

acteristics between professional wine tasters and a healthy Spanish population using the BAST-24.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Wine taster students from the Oenology School of the Universitat Rovira i Virgili de Tarragona with at least one year of smell and taste training. Eleven males and 10 females with a mean age of 29 ± 4.4 years (ranging from 24 to 41 years). From a potential control group of 120 healthy volunteers without subjective olfactory disturbances, 40 subjects – 20 females and 20 males (ranging from 21 to 40 years) – were selected to match characteristics of the study group.

Approval for this study was obtained from the Ethics Committee of our institution and a signed informed consent was obtained from all subjects.

Inclusion and exclusion criteria

Wine tasters were all students or young staff from the Oenology School who tasted and smelled wine regularly and had at least one year of smell and taste training. All subjects were healthy, and in both groups, individuals with neurodegenerative disorders such as Alzheimer and Parkinson diseases, and nasal disorders such as nasal polyps, chronic rhinosinusitis, or allergic rhinitis were excluded from the study.

Study design

Anterior rhinoscopy, nasal endoscopy and smell test were performed individually by the same otolaryngologist on the same day. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender or smoking habits.

Odour-identification test (BAST-24)

Twenty chemical odorants were selected to assess the 1st cranial nerve: banana, gasoline, lemon, rose, onion, smoke, aniseed, coconut, vanilla, melon, orange, bitter almond, pineapple, cheese, strawberry, mushroom, eucalyptol, clove, turpentine, and peach.

The smell test was performed in a quiet, noise isolated, well ventilated room, with controlled humidity and temperature (21-23°C). All the odorants were located in hermetic glass jars. Neither the examiner nor the wine tasters or healthy controls were allowed to wear perfumes, lotions or creams on the day of testing. The odorant jar was positioned at 1 cm below the nose and without contact to the researcher's finger or the volunteer's face. After being exposed for 5 seconds to each odorant, volunteers were asked by the investigator to answer a number of questions to test: 1) smell detection: "did you smell something?"; 2) smell identification: "did you recognize this odour?"; 3) smell intensity: "was this odour intense?"; 4) smell irritability: "was this odour irritating?"; 5) smell freshness: "was this odour fresh?"; 6) smell pleasure: "was this odour pleasant?"; 7) smell forced choice: "which of this four odours did you smell?". The first six questions had two possible answers:

yes (1) or no (0), while the seventh question had four forced multiple choice answers, and only one was correct. The test was repeated for each of the 20 odours. For all smell characteristics, the total score was 0 to 20 (0 -100%).

Statistical analysis

Data analysis was performed with the statistical package SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The Mann-Whitney U test was used to compare smell characteristics between the wine tasters and the healthy control population. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The data was presented as mean \pm SD (standard deviation).

RESULTS

Wine tasters and healthy controls scored similarly in smell detection (100% versus $99 \pm 1\%$, respectively) but the wine tasters performed significantly better on identification ($72 \pm 17\%$; $p < 0.05$) and forced choice ($85 \pm 11\%$; $p < 0.05$) compared to healthy controls ($63 \pm 20\%$ and $74 \pm 11\%$, respectively). In addition, wine tasters reported more odours as intense ($80 \pm 13\%$; $p < 0.05$), but fewer odours as irritating ($18 \pm 12\%$; $p < 0.05$) than controls ($57 \pm 17\%$ and $37 \pm 12\%$, respectively). Wine tasters showed no significant differences in perception of freshness ($45 \pm 16\%$) or pleasure ($63 \pm 12\%$) when compared to healthy volunteers ($42 \pm 19\%$ and $58 \pm 16\%$, respectively) (Figure 1).

DISCUSSION

The WINECAT study is the first investigation to compare olfactory perceptions of wine tasters with those of non-trained healthy controls using a smell test that has been validated for this population. The most important findings of the study were: 1) wine tasters have an increased ability to correctly identify odours than a non-trained healthy population; 2) wine tasters perceive odours as more intense and less irritating with a superior frequency than non-trained subjects.

It is well known that olfactory discrimination of unfamiliar odours improves rapidly with odour exposure⁽⁶⁾. One study

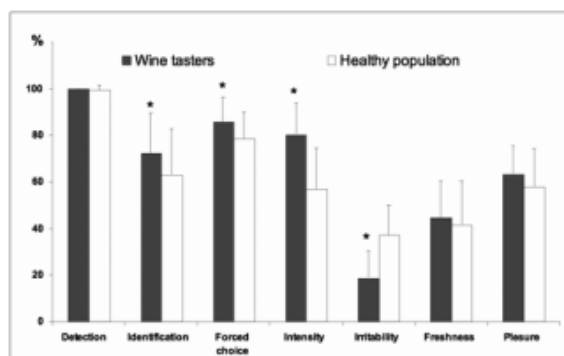


Figure 1. Smell characteristics of odours: comparison between wine tasters and controls. * $p < 0.05$.

has reported improvement in odour discrimination after subjects were trained for one hour, but failed to show an improved discrimination for non-trained odours⁽⁷⁾.

Repeated assessment of smell detection has been found to consistently decrease the smell threshold for four odorants⁽⁸⁾. Nevertheless, some researchers have indicated that sensitivity to odours rapidly decreases with repeated exposure to either orthonasal or retronasal odours, and it takes an appreciable time for full sensitivity to recover when the odour is removed⁽⁹⁻¹²⁾.

In a recent study, Hummel et al.⁽¹³⁾ evaluated the impact of exposure to high concentrations of environmental odours on general olfactory function, comparing 58 subjects employed in perfume retail outlets with controls, matched for age and gender, who worked in less odorous environments. They found no differences between groups in odour identification or odour thresholds, although subjects working in perfume retail outlets were better than controls in supra-threshold odour discrimination. These findings would suggest that exposure to odours produces an increase in the ability of discriminating odours⁽¹³⁾. It was recently reported that training with odorants increases olfactory function in subjects with hyposmia. This is a very important clinical finding because one quarter of the patients who consult to a smell clinic, think their disorder has not been well managed⁽¹⁴⁾, but also because it suggests that the sense of smell may have the ability to change and recover.

Most of the studies about wine tasters compare subjects with different levels of experience or training, confirming that wine experts can perform at a higher level than novices in tasks that require discrimination, recognition, or matching on the basis of wine sample description. In 1990, Solomon suggested that the superiority of experts in correctly matching wines in sample testing may be based on more consistent use of verbal descriptors⁽¹⁵⁾. However, a later study showed that wine tasters were better at discriminating between wines even in the absence of the linguistic skills associated with formal wine training⁽¹⁶⁾. These findings were later corroborated by Parr et al.⁽¹⁶⁾ by comparing 11 experts with 11 novice wine judges. Detection thresholds for n-butyl alcohol did not differ between groups, but experts showed superior discrimination of olfactory stimuli when compared with novices for wine relevant odours. However, there was no evidence of superior olfactory identification by experts; nor did expertise affect the consistency of labeling wine relevant odours. Although they found no correlation between odour recognition and the consistency of identification by either experts or novices, they did point to such a trend which may have been significant had the sample size been larger, suggesting that verbal skill may interfere with olfactory performance in expert wine judges⁽¹⁷⁾. To minimize the advantages of experts and enhance the sensory measurement and performance of non-experts, Zamora et al.⁽¹⁸⁾ used a list of descriptions generated by trained assessors, to compare the performance of wine experts and subjects trained in senso-

ry analysis but with little experience in wine tasting. They found that the trained panel reached a higher level of consensus, while the experts were more discriminative among attributes and were better in replicating terms⁽¹⁸⁾. In a recent study, it was reported that untutored experience can also improve wine recognition capabilities⁽¹⁹⁾.

To date, only one study has compared the sense of smell between wine experts and non-trained healthy controls on smell detection for a given element in a compound smell stimulus, using common as opposed to wine-specific odours. They used eugenol ("clove") and citral ("lemon") in a task where participants had to discriminate between eugenol and a mixture of eugenol and citral, using a two-choice ascending method of limits in which the concentration of citral was adjusted. Wine tasters required a weaker citral concentration to make this accurate discrimination. When absolute thresholds were measured for 1-butanol, wine tasters produced similar results to a matched group of non-experts. Wine tasters performed significantly better on identification of 16 odour stimuli than controls. However, this overall effect was predominantly due to a few odours (lemon, orange, cinnamon, lilac). They therefore determined to what extent wine tasters had professional experience with each of the 16 sets of test stimuli by calculating an "experience factor", which was found to significantly correlate with the number of correct identifications among wine tasters. It seems logical to expect that, at an elementary level, experts would show greater accuracy in component identification. This hypothesis is confirmed by the finding that, when experts and novices sampled 16 odours and then, after each odour, were asked to identify its source from a list of four alternatives, experts showed greater accuracy in the task. While there was a tendency for the wine tasters with the higher experience factor to outperform the controls for the 8 sets of stimuli, no such tendency was found for the 8 sets with the lowest experience factor. Rather than indicating that professional experience with wine-related compounds reflects generally superior sensory abilities, this suggests professional experience contributes to perceptual learning in odour identification⁽⁴⁾.

In the WINECAT study, although olfactory threshold or discrimination tests were not used, a validated smell test⁽⁵⁾ with common odorants, was used to compare performance of wine tasters with that of a control group. This study confirms previous evidence that olfactory performance is facilitated by perceptual learning. Although previous studies that compare wine experts with novices have found differences in odour discrimination, they have not found differences in odour identification. However, when comparing wine tasters with controls, Bende et al.⁽⁴⁾ did find that wine tasters were better at identifying wine related odours. We also found that wine tasters outperform controls in the identification of odours. These results would suggest that the ability to identify odours is related to perceptual learning, and that wine tasters have an acquired skill in

identifying odours related to wine, like those in our set of odours (aniseed, lemon, vanilla, rose, orange, banana, pineapple). Although controls experience these odours during their daily lives, they have not been formally trained in identifying them.

Another interesting finding in our study is that wine tasters described more odours as intense, but fewer odours as irritating when compared to controls. This could be explained by the more consistent use of verbal descriptions associated with formal wine training, or by a higher sensitization and level of tolerance in those subjects trained to detect small changes in odorants, and used to intense odours over prolonged periods. It could be also explained by functional changes mediated peripherally. Evidence has shown that repeated exposure to an odorant (androstenone) can increase the sensitivity of the olfactory epithelium to that odorant in genetically anosmic rats⁽²⁰⁾ and of olfactory receptor cells in salmon (phenyl ethyl alcohol)⁽²¹⁾.

The non superiority of wine tasters over controls on detection may be explained by the fact that wine tasters have no training in detection per se, implying that odour learning does not transfer from the olfactory task of identification to the detection of odours. An other hypothesis is that detection is purely sensorial and therefore not altered by training, while identification is a cognitively mediated task.

CONCLUSION

In conclusion, our study demonstrates that wine tasters are superior to a non-trained healthy population in their abilities to identify odours by name and to identify a specific odour among 4 possible choices. These cognitive abilities do not extend to sensorial smell detection. In addition, wine tasters perceive odours as intense and not irritating with more frequency than non-trained subjects.

There is an obvious need for well designed prospective, randomized studies, with validated smell tests, to compare olfactory functions in wine tasters with different levels of training, with those in healthy controls to determine the potential influence of perceptual learning and verbal skills in olfaction.

REFERENCES

1. Welge-Lüssen A, Husner A, Wolfensberger M, et al. Influence of simultaneous gustatory stimuli in orthonasal and retronasal olfaction. *Neurosci Lett* 2009; 454: 124-128.
2. Livermore A, Laing DG. Influence of training and experience on perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996; 22: 267-277.
3. Melcher J, Schooler J. The misremembrance of wines past: Verbal and perceptual expertise differentially mediate verbal overshadowing of taste memory. *J Mem Lang* 1996; 35: 231-245.
4. Bende M, Nordin S. Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiol Behav* 1997; 62: 1065-1070.
5. Cardesin A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006; 44: 83-89.
6. Jehl C, Royet J, Holley A. Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept Psychophys* 1995; 57: 1002-1011.
7. Rabin M. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys* 1988; 44: 532-540.
8. Rabin M, Cain WS. Determinants of measured olfactory sensitivity. *Percept Psychophys* 1986; 39: 281-286.
9. Lawless H. Olfactory psychophysics. In G. Beauchamp & L. Bartoshuk (Eds.). *Tasting and smelling*. San Diego Academic Press 1997: 125-174.
10. Berglund B, Lindvall T, Nordin S. Environmentally induced changes in sensory sensitivities. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 641: 304-321.
11. Gaskin JA, Robinson AM, Philpott CM, et al. Does odour cross contamination alter olfactory thresholds in certain odours?. *Rhinology* 2008; 46: 166-169.
12. Hummel T, Dalton P, Dilks DD. Effects of exposure to irritants. *Soc Neurosci Abstr* 1999; 25: 2187.
13. Hummel T, Guel H, Delank W. Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chem Senses* 2004; 29: 533-536.
14. Landis N, Stow NW, Lacroix JS, et al. Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology* 2009; 47: 454-459.
15. Solomon G. The psychology of novice and expert wine talk. *American Journal of Psychology* 1990; 103: 495-517.
16. Hughson AL, Boakes RA. Perceptual and cognitive aspects of wine expertise. *Aust J Psychol* 2001; 53: 103-108.
17. Parr W, Heatherbell D, White K. Demystifying Wine Expertise: Olfactory Threshold, Perceptual Skill and Semantic Memory in Expert and Novice Wine Judges. *Chem Senses* 2002; 27: 747-755.
18. Zamora M, Guirao M. Performance comparison between trained assessors and wine experts using specific sensory attributes. *J Sens Stud* 2004; 19: 530-545.
19. Hughson A, Boakes R. Passive perceptual learning in relation to wine: Short-term recognition and verbal description. *Q J Exp Psychol* 2009; 62: 1-8.
20. Wang H, Wysocki C, Gold G. Induction of olfactory sensitivity in mice. *Science* 1993; 260: 998-1000.
21. Nevitt G, Dittman A, Quinn T, Moody W. Evidence for a peripheral olfactory memory in imprinted salmon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4288-4292.

Joaquim Mullol
Rhinology Unit & Smell Clinic
Department of Otorhinolaryngology
Hospital Clínic i Universitari
c/ Villarroel, 170
Barcelona 08036
Spain

Tel: +34-932-279 872
Fax: +34-932-275 454
E-Mail: jmullol@clinic.ub.es

Estudio 3. Olfato en bronquiectasias y rinosinusitis crónica.

Guilemany JM, Mariño-Sánchez FS, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The importance of smell in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2011;105:44-9.



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



The importance of smell in patients with bronchiectasis

José Maria Guilemany^{a,e,*}, Franklin Santiago Mariño-Sánchez^a,
Joaquim Angrill^b, Isam Alobid^{a,e}, Silvia Centellas^{a,e}, Laura Pujols^{d,e},
Joan Berenguer^c, Manuel Bernal-Sprekelsen^{a,e}, César Picado^{b,d,e},
Joaquim Mullol^{a,d,e}

^a Rhinology Unit and Smell Clinic, Department of Otorhinolaryngology – Head & Neck Surgery, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Pneumology and Respiratory Allergy, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Department of Radiology, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^e CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

Received 14 June 2010; accepted 24 October 2010

KEYWORDS

Hyposmia;
Olfaction;
Bronchiectasis;
Chronic rhinosinusitis;
Nasal polyposis;
Smell disorders

Summary

Background: The aim of the study was to evaluate the sense of smell in patients with bronchiectasis.

Methods: Prospective controlled study was performed on 91 patients with bronchiectasis. Bronchiectasis patients were sub-classified depending on: the presence of chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyps, and the bronchiectasis ethiology. Olfactory function was evaluated by means of the Barcelona Smell Test (BAST-24) olfactometry for detection, identification, and forced choice for the first and fifth cranial nerve dependent odours in comparison to a group of 120 healthy volunteers.

Results: Most patients with bronchiectasis (80.2%) satisfied EP³OS criteria of chronic rhinosinusitis (CRS), and 26.4% presented nasal polyps (NP). Smell detection, identification, and forced choice tests were significantly ($p < 0.001$) worse in bronchiectasis patients than healthy controls for both the 1st and 5th CN. Among subgroups, patients with CRS presented a significant ($p < 0.05$) reduction in smell detection compared to both healthy controls and patients without CRS. Patients with both CRS and NP presented a significant ($p < 0.01$) reduction in both smell detection and forced choice compared to patients with CRS and without NP. Patients with bronchiectasis and primary humoral immunodeficiency had a poorer smell detection ($p < 0.001$) and forced choice ($p < 0.001$) compared with post-infective and idiopathic bronchiectasis patients.

* Corresponding author. Rhinology Unit & Smell Clinic, Department of Otorhinolaryngology – Head & Neck Surgery, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, c/Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain. Tel.: +34 932 279 872; fax: +34 932 275 454.
E-mail address: guilemany@gmail.com (J.M. Guilemany).

Conclusions: Patients with bronchiectasis have a moderate loss of smell with a higher impairment in patients with CRS, being maximal in patients with NP. Patients with immunodeficiency bronchiectasis showed high prevalence of CRS, and therefore marked impairment on the sense of smell. The mechanism could be explained through a mixed etiology (obstruction/inflammation).
© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Bronchiectasis is a chronic bronchial disease with a structural derangement of the bronchial wall, with permanent and irreversible destruction and dilatation, retained secretions, and recurrent infections which cause inflammation, obstruction, damage of the lower airway, significant impact on health care, and impairment of the quality of life (QoL).^{1–3} Bronchiectasis is a consequence of a variety of different diseases whereby infection and excessive mucous production appear to be the most important contributory factors. Although more than 50% of bronchiectasis cases are still considered idiopathic, the study of contributing potential causes may have important implications for the management of the disease.⁴

Supporting the "united airways" concept, we've demonstrated that almost three in four patients with BQ (77%) presented criteria for chronic rhinosinusitis (CRS), and one in four patients had nasal polyps (NP) at nasal endoscopy (25%).⁵ Our findings also suggest that patients with bronchiectasis should always be evaluated for CRS and NP, while patients with CRS and NP should also be assessed for lower airway diseases, including bronchiectasis.⁵ In addition, patients with bronchiectasis and CRS have worse pulmonary function and more bronchiectasis extension on HRCT scan.⁵ Also the presence of CRS has a negative impact on the QoL of patients with bronchiectasis^{6,7} and is associated to an increased bronchial colonisation with potentially pathological microbes.⁸

Alterations in olfaction in patients with bronchiectasis with or without sinonasal pathology have not yet been evaluated using subjective olfactometry. Several odour-identification tests have been developed for clinical use in different countries and cultures. However, due to the fact that the nature of odour identification is closely related to familiar and cultural aromatic items, this usually limits the use of olfactory tests to the country or region where they have been developed and validated. So far, the Barcelona Smell Test-24 (BAST-24),⁹ a smell test validated for the Spanish and Mediterranean population, has been used to evaluate the sense of smell in the healthy Spanish population,⁹ and the loss of smell in persistent allergic rhinitis¹⁰ patients, showing a link between the magnitude of smell disorders and the severity of allergic rhinitis.

The aim of this study was to assess the sense of smell in patients with bronchiectasis depending on: 1) the existence of CRS with/without NP, and 2) the etiology of bronchiectasis.

Materials and methods

Study population

Patients ($n = 91$) with idiopathic, post-infective, or primary humoral immunodeficiency (PHI) bronchiectasis in a stable

phase of their illness were included in this prospective controlled study from March 2007 to February 2009. Seventy-three patients fulfilled EP³OS criteria¹¹ for CRS (80.2%), and twenty-four had NP (26.4%).⁹ The control group consisted of 120 healthy, community volunteers of middle socioeconomic class from Barcelona in the same area as recruited patients. Individuals with neurodegenerative disorders such as Alzheimer and Parkinson diseases, and nasal disorders such as nasal polyps, chronic rhinosinusitis, or allergic rhinitis were excluded from the study. All olfactometries in healthy controls were performed before the cases.⁹

Design

As reported in the previous study,⁵ the diagnosis of bronchiectasis was performed on the basis of characteristic clinical symptoms and chest-CT scanning (Siemens Emotion Duo Two-slice 5 mm with high resolution slices 1 mm for pulmonary parenchyma). Stability of the bronchiectasis condition was assessed by a complete clinical evaluation, forced spirometry and, where necessary, chest radiology. Stable bronchiectasis condition was defined as the absence of fever, no impairment of airflow limitation, no increase in sputum overproduction or change in the macroscopic characteristics (purulence), and no increase in chronic cough. In summary, stable bronchiectasis showed no increase in respiratory symptoms or modifications in the treatment throughout the previous 6 weeks. Post-infective bronchiectasis was diagnosed when the patient reported a history of symptoms appearing immediately after a severe infection, such as pneumonia, tuberculosis or whooping cough. All patients were evaluated for serum immunoglobulins (Ig), IgG, IgA, IgM, and IgG subclasses (1–4) to discard PHI. Idiopathic bronchiectasis was diagnosed when known causes of bronchiectasis were ruled out. The Ethics Committee of our institution approved the study and signed informed consent was obtained from all patients.

Exclusion criteria were: hospitalization in the previous 2 months, use of antibiotics in the previous 4 weeks, pseudomonas colonisation, or presence of a serious concomitant illness.

To characterise the involvement of upper airway disease in patients with bronchiectasis, the following diagnostic outcomes and tools were used in the study: nasal symptom score, nasal endoscopy, sinonasal CT-scan (Siemens Somatom P4 Unislice 3 mm). Nasal congestion/obstruction/blockage, reduction or loss of the sense of smell, anterior rhinorrhea, post-nasal drip, facial pain/pressure, itching, and sneezing was scored using a Likert classification (0–3). Polyp size was scored from 0 to 3 for each nasal cavity using nasal endoscopy, following Lildholdt's classification.¹² A radiologist blindly staged sinus occupation for each patient, using CT scanning and the Lund–MacKay score system (0–24).¹³ Nasal function

was measured by rhinomanometry and acoustic rhinometry. Nasal and bronchial inflammation was evaluated by nasal and exhaled nitric oxide (NO), respectively. These results have already been published in a previous manuscript.⁵

Olfactometry

After a 4-week washout period for oral and intranasal steroids, all patients were analysed for smell disorders by means of BAST-24 olfactometry.^{9,10} Patients were single blinded to 20 odours for the 1st cranial nerve and 4 odours for the 5th cranial nerve. Briefly, as previously described, the smell test was performed in a quiet, noise isolated, well-ventilated room, with controlled humidity (40–70%) and temperature (21–23 °C). Neither the examiner nor the patients and controls were allowed to apply any perfumes, lotions, or creams beforehand. All the odorants were located in hermetic glass jars. Once opened, the odorant jars were randomly presented at 1 cm from the nose with no contact between the explorer's finger and patient's face. Patients were studied for the different smell characteristics: detection, identification, and forced choice (4 options).

Statistical analysis

Statistics were performed using SPSS for Windows (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA). All analyses were performed using two-tailed test significance at the *p* < 0.05 level. The data are presented as mean ± standard error of the mean (SEM). Comparisons for differences in olfactory detection, identification, and forced choice between groups were performed using Student's *t* test. Pearson correlation coefficients were used to examine the association between BAST-24 outcomes and nasal symptoms, nasal patency, sinonasal CT-scan, pulmonary HRCT scan, and nasal/exhaled NO.

Results

Demographic data

Among patients with bronchiectasis (*n* = 91); 59.3% (*n* = 54) were classified as post-infective bronchiectasis, 30.8% (*n* = 28) as idiopathic bronchiectasis, while 9.9% (*n* = 9) as bronchiectasis due to PHI. The mean age was 54.7 ± 1.6 years (ranging from 18 to 82 years), predominantly women (68.1%), 5.5% were current smokers and 23.1% were ex-smokers. The mean age at bronchiectasis diagnosis was 40.1 ± 2.1 years. Patients with CRS (38.4 ± 2 years), mainly with NP (36.2 ± 4.5 years) were diagnosed with bronchiectasis earlier than patients with no sinonasal pathology (46 ± 4 years). Patients with CRS, 69.8% of them being female, had a significant higher female ratio (2.3:1), this ratio was even higher in patients with CRS without NP (5.1:1), compared to patients with no CRS (1:1) or patients with CRS with NP (1:1). Most of BQ patients (80.2%) had CRS, while 26.4% had NP (Table 1). Interestingly, all patients with PHI bronchiectasis fulfilled EP³OS criteria¹¹ for CRS and 55.5% had NP at nasal endoscopy. No significant differences existed regarding the presence of CRS depending on smoking history.

Table 1 Demographic characteristics of bronchiectasis patients and healthy controls included in the study.

| | Healthy controls | Bronchiectasis patients | | Sinonasal disease | | | | Bronchiectasis ethiology | | | |
|--------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------|-----------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----|--|
| | | All patients | | No CRS | CRS | CRS without NP | CRS with NP | ID | PI | PHI | |
| | | | | | | | | | | | |
| Patients, <i>n</i> (%) | 120 | 91 | 18 (19.8) | 73 (80.2) | 49 (53.8) | 24 (26.4) | 28 (30.8) | 54 (59.3) | 9 (9.9) | | |
| Age, years (mean ± SEM) | 42 ± 1.7 | 54.7 ± 1.6* | 57.3 ± 3* | 53.6 ± 2* | 56.5 ± 2* | 49.3 ± 3.6* | 46.5 ± 3 | 58 ± 1* | 52.1 ± 6* | | |
| Bronchiectasis age diagnosis (years) | – | 40.1 ± 2.1 | 46 ± 4 | 38.4 ± 2 [†] | 40 ± 2.8 | 36.2 ± 4.5 [‡] | 39.5 ± 4 | 40 ± 3 | 41.2 ± 7 | | |
| Female (%) | 50 | 68.1 | 50 | 69.8 | 83.6 [†] | 50 [‡] | 71.4 | 68 | 55 | | |
| F/M ratio | 1:1 | 2.1:1 | 1:1 | 2.3:1 | 5.1:1 | 1:1 | 2.5:1 | 2.1:1 | 1.2:1 | | |
| Smoking habit (%) | 41.6 | 5.5* | 0* | 6.8* [†] | 8* [†] | 4.1* [‡] | 10.7* [‡] | 1.8* ^{†,Δ} | 11* [†] | | |
| Lung function | – | 82.5 ± 3 | 88 ± 6 | 82 ± 3 | 82 ± 4 | 81 ± 6 | 89.8 ± 5 | 81.3 ± 3 | 73.5 ± 11 ^{†,Δ} | | |
| FEV ₁ (%) | – | 92.1 ± 1.5 | 93.5 ± 3 | 92.1 ± 2 | 91.5 ± 2.2 | 92.5 ± 3.6 | 93.9 ± 3 | 92.5 ± 2 | 86 ± 7 | | |
| FEV ₁ /FVC (%) | – | – | – | – | – | – | – | – | – | | |

BQ, bronchiectasis; CRS, chronic rhinosinusitis; NP, nasal polyposis; ID, idiopathic; PI, post-infective; PHI, primary humoral immunodeficiency; SEM, standard error of the mean. Unpaired Student's *t* test: **p* < 0.05, compared to healthy controls. Unpaired Student's *t* test: [†]*p* < 0.05, compared to all patients with BQ. Unpaired Student's *t* test: [‡]*p* < 0.05, compared to patients with BQ without CRS. Unpaired Student's *t* test: ^Δ*p* < 0.05, compared to patients with CRS without NP. Unpaired Student's *t* test: ^{†,Δ}*p* < 0.05, compared to patients with idiopathic BQ.

Olfactory function

For the 1st cranial nerve (CN) odours, patients with bronchiectasis had worse scores ($p < 0.001$) in smell detection, identification, and forced choice compared to healthy controls. Curiously, patients with bronchiectasis without CRS had a poorer smell identification and forced choice ($p < 0.001$) compared to healthy controls. Patients with EP³OS criteria of CRS showed worse scores in smell detection ($p < 0.05$), but not in identification and forced choice than patients without CRS. In addition, patients with CRS with NP showed worse scores in smell detection ($p < 0.05$), and forced choice ($p < 0.05$) but not in identification compared to patients with CRS without NP (Fig. 1).

There was an inverse correlation between the symptom "loss of smell" score and smell identification ($R: -0.500$; $p < 0.001$) and forced choice ($R: -0.400$; $p < 0.001$) measured by BAST-24, and the "loss of smell" score and the anterior ($R: 0.400$; $p < 0.001$) and posterior ($R: 0.400$; $p < 0.001$) ethmoid sinus occupation by sinonasal CT-scan.

The smell identification ($R: 0.400$; $p < 0.001$) and forced choice ($R: 0.300$; $p < 0.05$) measured by BAST-24 had a direct correlation with the volume (0–6 cm) by acoustic rhinometry. Also the smell detection ($R: 0.300$; $p < 0.05$) and identification ($R: 0.350$; $p < 0.05$) by BAST-24 correlated with the level of nasal NO.

Patients with bronchiectasis and PHI had a poorer smell detection (DT: $69.4 \pm 15\%$; $p < 0.001$) and forced choice (FC: $36.6 \pm 9.8\%$; $p < 0.001$) compared with post-infective (DT: $97.1 \pm 1.7\%$, FC: $59.4 \pm 2.5\%$) and idiopathic (DT: $92.3 \pm 4\%$, FC: $58.7 \pm 5\%$) bronchiectasis (Fig. 2). This finding could be due to a higher prevalence of CRS with or without NP. Compared to patients with post-infective bronchiectasis, patients with PHI also had a higher "loss of smell" score (0.54 ± 0.1 vs. 1.5 ± 0.5 ; $p < 0.05$) and sinonasal CT-scan score (6.2 ± 0.5 vs. 9.8 ± 1.4 ; $p < 0.05$).

For the 5th CN, patients with bronchiectasis also had poorer scores for smell detection, identification, and forced choice compared to healthy controls (Table 2).

Discussion

This is the first study to describe in-depth the characteristics of olfactory dysfunction in patients affected by bronchiectasis. The major findings of the present study were: 1) there is a clear impairment of smell dysfunction in the detection, identification, and forced choice in bronchiectasis patients, compared to healthy controls; 2) the loss of smell detection and identification is particularly present in CRS patients, being higher in NP patients and in PHI bronchiectasis; 3) patients with BQ without CRS have normal values on smell detection but not on identification, and forced choice. In conclusion, these results strongly support the notion that suffering from bronchiectasis has a moderate impact on the sense of smell.

Among the most prevalent causes of smell disorders, we may include viral upper respiratory tract infection,^{14,15} and chronic sinonasal inflammatory diseases such as allergic rhinitis, CRS and NP. Patients with persistent allergic rhinitis (PER) have a moderate loss of smell with a higher impairment seen in those with self-reported hyposmia and

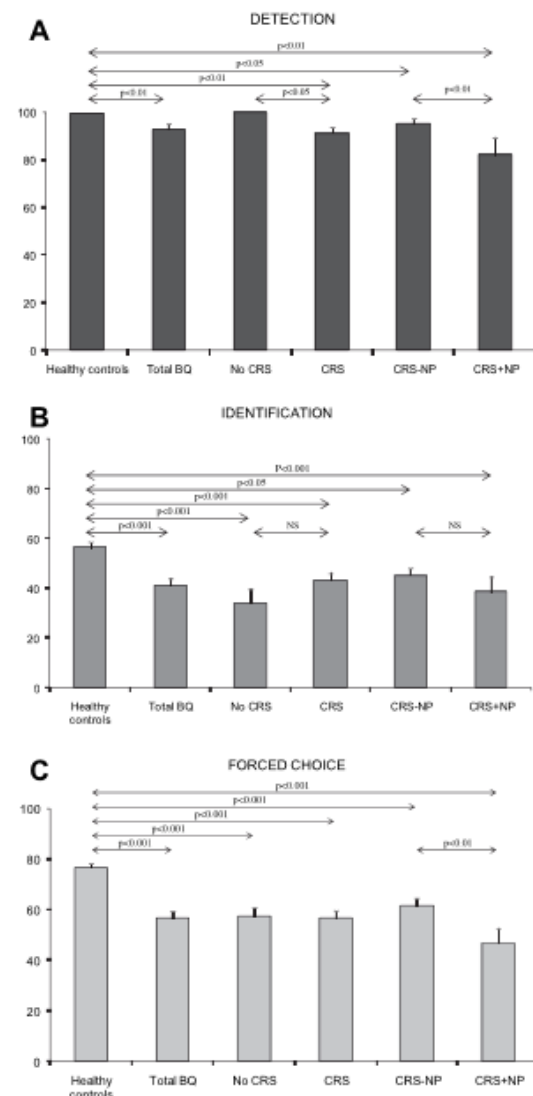


Figure 1 Olfactory function measurements by using BAST-24 for both the 1st cranial nerve on bronchiectasis patients with/without CRS and with/without NP and healthy controls for: A: smell detection, B: identification, and C: forced choice. Unpaired Student's *t* test was used.

moderate-to-severe PER.¹⁰ Patients with CRS with NP have an impaired sense of smell, while asthmatics and especially those with persistent asthma have an increased impact on the loss of smell. The loss of smell may be used as a clinical tool to identify both NP and asthma severity.¹⁶

Previous reports^{5–7} from our group have demonstrated that 77% of patients with post-infective/idiopathic bronchiectasis satisfied the EP³OS criteria¹¹ for CRS while moderate nasal polyps were found in 25% of patients at endoscopy. Nasal NO was significantly lower in patients with nasal polyposis than in those without it, and inversely correlated with the ostiomeatal complex occupancy. In the

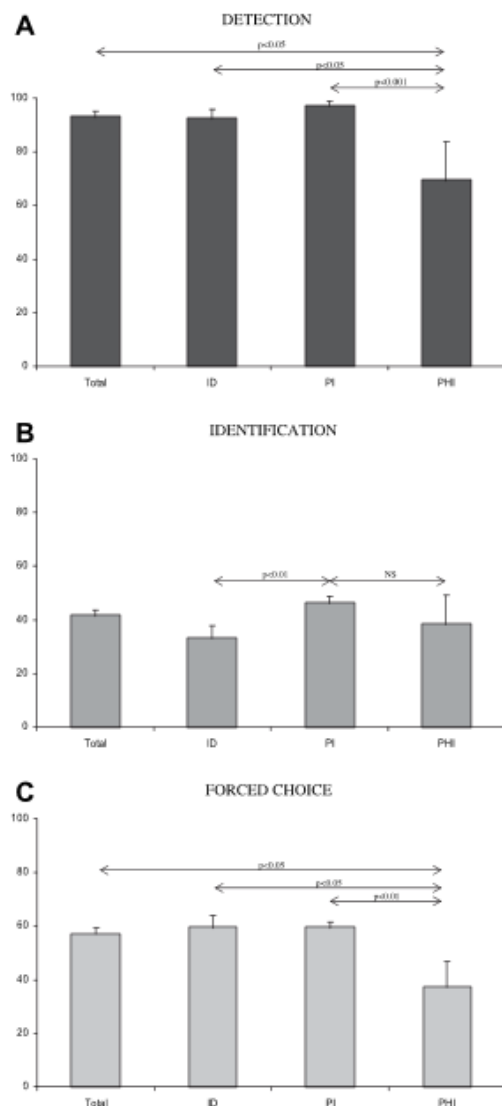


Figure 2 Olfactory function measurements by using BAST-24 for both the 1st cranial nerve depending on bronchiectasis etiology (ID: idiopathic, PI: post-infective, PHI: immunodeficiency) for: A: detection, B: identification, and C: forced choice. Unpaired Student's *t* test was used.

chest HRCT scan, patients with CRS showed higher extension of bronchiectasis than patients without CRS. Bronchiectasis has been associated with loss of smell particularly in patients with CRS and mainly in those with NP. The presence of this olfactory loss seems to be associated with the presence of severe CRS in patients with bronchiectasis. In addition, the presence of CRS in patients with bronchiectasis is related to a higher impact on QoL,^{6,7} a higher prevalence of potentially pathogenic microbial colonisation,⁸ and a greater extension of bronchiectasis.⁵ A potential limitation when assessing olfactory function bias could be possible, if patients considered loss of smell being causally related to their disease. This could lead some patients to over/understate their symptoms. Two potential causes may be involved in the pathogenesis of olfactory dysfunction in bronchiectasis: obstruction and inflammation. Furthermore, the present study has demonstrated that there is a close relationship between olfactory dysfunction (BAST-24), nasal obstruction (acoustic rhinometry), and nasal inflammatory changes (nNO). These results suggest that olfactory disorders in BQ patients may have a mixed etiology in which the main factors responsible are nasal obstruction and inflammation.

Classically, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and immunodeficiency bronchiectasis were more related to a higher prevalence of CRS.¹⁷ In this study, patients with PHI had a higher loss of smell, both by Likert scale and BAST-24 as well as a higher sinonasal CT-scan occupation, a higher bronchiectasis extension, and a tendency to poorer lung function.

No studies had previously investigated the sense of smell in patients with bronchiectasis by olfactometry. This is the first study to show a moderate impact of bronchiectasis on the sense of smell with a relationship between the severity of CRS and the loss of smell. It is also the first to show findings that suggest a mixed etiology (obstruction/inflammation) as an explanation for these smell disorders. Thus, a simple question to patients with bronchiectasis about their sense of smell may be a reasonable guide in defining the potential existence of CRS with/without nasal polyps in addition to defining patients with a higher severity of bronchiectasis.

In summary, CRS without or with nasal polyps, is the main cause of a partial or total loss of smell in a patient with bronchiectasis. The sinonasal CT-scan and the nasal symptoms will give us the diagnosis of CRS but to identify the presence of nasal polyps, nasal endoscopy is mandatory. In the clinical practice, an important number of patients with asthma or bronchiectasis are never diagnosed of their

Table 2 BAST-24 olfactometry outcomes in bronchiectasis patients and healthy controls depending on the existence of CRS with or without NP for the fifth cranial nerve.

| | Healthy controls N = 120 | Bronchiectasis (BQ) | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| | | Total N = 91 | No CRS N = 18 | With CRS N = 73 | CRS-NP N = 49 | CRS + NP N = 24 |
| Smell detection (%) | 98.3 ± 0.6 | 75.8 ± 2.3*** | 69.4 ± 6.5*** | 77.4 ± 2.4*** | 79.1 ± 2.4*** | 74 ± 5.3*** |
| Smell identification (%) | 62.7 ± 2.6 | 36 ± 3*** | 32 ± 7.7*** | 37 ± 3.2*** | 37.7 ± 4*** | 35.4 ± 5.8*** |
| Smell forced choice (%) | 46.9 ± 2.4 | 31.9 ± 2.6*** | 33.3 ± 5.3* | 31.5 ± 3*** | 32.6 ± 3.7** | 29.1 ± 4.9** |

BQ, bronchiectasis; CRS, chronic rhinosinusitis; NP, nasal polyposis; SEM, standard error of the mean. Unpaired Student's *t* test: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, compared to healthy controls.

associated sinonasal inflammatory disease. Thus, an alert symptom like "the loss of smell" may help respiratory physicians to refer the patients to an ENT specialist for further diagnose and management of CRS. This could also help respiratory physicians to prevent bronchiectasis exacerbations. Also, it is of essential importance to create multidisciplinary units (with the collaboration of respiratory physicians, allergologists, and ENT specialists) to improve the global management, care and follow-up of these patients.

Acknowledgements

José M^a Guilemany has been supported by the National Plan for Scientific Research, Development and Technologic Innovation (I+D+I), the financing of the Carlos III Health Institute – Health Research Fund (CM06/00071), and the Spanish Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head & Neck Surgery.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this article.

References

1. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1383–93.
2. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J* 2006;**36**:729–37.
3. Guilemany JM, Mullol J, Picado C. Relation between rhinosinusitis and bronchiectasis. *Arch Bronconeumol* 2006;**42**:135–40.
4. Angrill J, Agusti C, Torres A. Bronchiectasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001;**14**:193–7.
5. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Mullol J. United airway again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;**64**:790–7.
6. Guilemany JM, Alobid I, Angrill J, Ballesteros F, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The impact of bronchiectasis associated to sinonasal disease on quality of life. *Respir Med* 2006;**100**:1997–2003.
7. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Prades E, Roca J, Pujols L, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy* 2009;**64**:1524–9.
8. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Torres A. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;**57**:15–9.
9. Cardesin A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;**44**:83–9.
10. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009;**119**:233–8.
11. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;**(20)**:1–136.
12. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995;**20**:26–30.
13. Lund VJ, MacKay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;**31**:183–4.
14. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001;**111**:9–14.
15. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow Jr JB. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;**117**:519–28.
16. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Benítez P, Picado C, Mullol J. The impact of asthma severity on the sense of smell in patients with nasal polyposis. *Allergy* 2010;**65**(Suppl. 92):632.
17. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2008;**44**:629–40.

Estudio 4. CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos.

Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Centellas S, **Mariño FS**, Valero A, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The loss of smell in Persistent Allergic Rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO Study). *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 184-90.

Original Paper

International Archives of
**Allergy and
Immunology**

Int Arch Allergy Immunol 2012;158:184–190
DOI: [10.1159/000331329](https://doi.org/10.1159/000331329)

Received: November 29, 2010
Accepted after revision: July 29, 2011
Published online: January 26, 2012

The Loss of Smell in Persistent Allergic Rhinitis Is Improved by Levocetirizine due to Reduction of Nasal Inflammation but Not Nasal Congestion (the CIRANO Study)

José Maria Guilemany^{a, d} Alfons García-Piñero^{a, d} Isam Alobid^{a, d}
Silvia Centellas^{a, d} Franklin Santiago Mariño^a Antonio Valero^{b, d}
Manuel Bernal-Sprekelsen^{a, d} César Picado^{b–d} Joaquim Mullet^{a, c, d}

^aRhinology Unit and Smell Clinic, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, and

^bDepartment of Pneumology and Respiratory Allergy, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona,

^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and ^dCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

Key Words

Olfaction · Levocetirizine · Persistent allergic rhinitis

Abstract

Background: Persistent allergic rhinitis (PER) has a moderate impact on the sense of smell, but no controlled study has reported the effect of antihistamines on the loss of smell in patients with PER. **Methods:** Patients with PER and subjective loss of the sense of smell ($n = 27$) were included in this pilot randomised, double-blind, placebo-controlled study. Nasal symptoms, nasal endoscopy, skin prick test, acoustic rhinometry, peak nasal inspiratory flow, nasal nitric oxide (nNO), and olfactometry (Barcelona Smell Test-24; BAST-24) were performed and evaluated in all PER patients at baseline and after 7 and 30 days of treatment with levocetirizine 5 mg or placebo. **Results:** The study population was randomized into two homogeneous groups: levocetirizine ($n = 14$) and placebo groups ($n = 13$). The evolution of symptoms reflected the therapeutic effect of levocetirizine treatment on rhinorrhea, nasal itching, eye itching, sneezing, and the total symptoms score after 7 and 30 days. Significant improvement in loss of smell by a visual analog scale (VAS) was ob-

served after 7 days of levocetirizine treatment (7.2 ± 4.3 ; $p < 0.05$) compared to placebo (-9.4 ± 6.2). Improvement in smell identification by BAST-24 was strongly correlated ($r = 0.72$; $p < 0.05$) with smell improvement by VAS after 30 days. After 7 days of treatment with levocetirizine, the nNO values decreased (-494 ± 188) compared to placebo (155 ± 284 ppb; $p < 0.05$). **Conclusions:** The CIRANO study suggests that levocetirizine is effective on PER symptoms, including a transient improvement in loss of smell, and that this improvement concurs more with reduction of nasal inflammation than of nasal patency. Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

An estimated 5–30% of the general worldwide population suffers from allergic rhinitis (AR) [1]. AR is an inflammatory disease affecting the nasal mucosa with a considerable impact on the quality of life (QoL) (work,

J.M.G. and A.G.-P. contributed equally to this work as first authors.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
1018–2438/12/1582–0184\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/iaa

Correspondence to: Dr. José Maria Guilemany
Rhinology Unit and Smell Clinic, Department of Otorhinolaryngology,
Head and Neck Surgery, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona
c/ Villarroel, 170, ES–08036 Barcelona (Spain)
Tel. +34 932 279 872, E-Mail guilemany@gmail.com

school, and social life) of the sufferer. Classically, AR was divided into seasonal (SAR) and perennial (PAR). Nowadays, using ARIA criteria, AR is divided into persistent (PER) or intermittent AR (IAR) [2].

Although several studies have reported smell disorders associated with SAR [3–9], few studies have addressed the potential loss of smell in patients with PAR [8, 9]. It is well known that the association between AR and chronic rhinosinusitis seriously harms the sense of smell [10, 11]. Smell disorders are present in 21–23% of patients with AR [12, 13], but 31% of patients with AR have gustative upsets [13]. A study documented the moderate loss of smell (15%) after allergen exposure, with 70% nasal narrowing [3]. We recently published the first study using ARIA criteria in patients with PER, which concluded that this disease induces a moderate loss of smell, with a higher impairment in those with self-reported hyposmia (SRH) and moderate-to-severe PER [14].

Few controlled studies [6, 15], all done in SAR, have investigated the effect of antihistamines improving the sense of smell and nasal congestion in AR. Levocetirizine is a potent second generation nonsedative H₁-antagonist used in the treatment of AR and urticaria. The XPERT study demonstrated that levocetirizine improves nasal symptoms [16] and QoL [17] and reduces socioeconomic costs [18] in patients with PER, with an incidence of side effects similar to that of placebo. Compared to other anti-H₁, levocetirizine possesses a very favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with high selectivity for the H₁-receptor, a low volume of distribution, and virtually no liver metabolism or drug-to-drug interaction [19]. In patients with PAR, a randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing levocetirizine and loratadine demonstrated a significant improvement in nasal symptoms (83.8 vs. 66.7% of patients) compared to placebo [20]. To date, no controlled study has reported the effect of antihistamines on the sense of smell, nasal inflammation, and nasal congestion in patients with PER.

However, the nature of odor identification, closely related to familiar and cultural aromatic items, usually limits the use of olfactory tests to the country or region where they have been developed and validated. So far, the Barcelona Smell Test-24 (BAST-24) [21], a smell test validated for the Spanish and Mediterranean population, has been used to evaluate the loss of smell [14] in PER patients, showing a link between the magnitude of smell disorders and the severity of AR.

Material and Methods

Population and Design

Study Population

From a population of 49 patients with PER, 27 consecutive patients with SRH were included in this randomized, double-blind, placebo-controlled study. Inclusion criteria for the patients were a history of PER (at least 2 years), according to ARIA [2] duration and severity criteria, with SRH. Exclusion criteria were the existence of any nasal disease other than PER: IAR, acute or chronic rhinosinusitis, specific immunotherapy during the 3 years before the study, age under 18 years, pregnancy, antiallergic therapy at study entry, presence of parasitic infections, hyper eosinophilia syndrome, or refusal to consent.

Study Design

Patients with AR were evaluated for PER (symptoms present for more than 4 days a week and for more than 4 consecutive weeks) following ARIA guidelines [2]. The primary objective of this double-blind placebo-controlled trial was to assess the efficacy of 5 mg levocetirizine dihydrochloride tablets administered once daily at bedtime for 4 weeks compared to placebo to improve the sense of smell, by using the Barcelona Smell Identification Test (BAST-24), in PER patients. Secondary objectives were to assess the efficacy after 7 days of treatment and at the end of the treatment period (30 days) on nasal symptoms including loss of smell, as well as nasal permeability and patency [acoustic rhinometry, peak nasal inspiratory flow (PNIF) monitoring], nasal inflammation (nasal nitric oxide; nNO), QoL (Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; RQLQ), and safety after 4 weeks of levocetirizine or placebo treatment.

Nasal symptoms, nasal endoscopy, skin prick test, acoustic rhinometry, PNIF, nNO, and olfactometry (BAST-24) were performed and evaluated in all PER patients. Patients were allowed to use nasal saline washes during a 4-week washout period for oral and intranasal steroids, a 2-week period for antileukotrienes, and 7 days for antihistamines. The Ethics Committee of our institution approved the study, and signed informed consent was obtained from all patients.

Outcome Assessment

Allergy Study

Skin prick tests were performed using commercial extracts against the main airborne allergens present in our geographic area.

Nasal Endoscopy

Mucopurulent discharge from the middle meatus, edema/mucosal obstruction primarily in the middle meatus, and nasal polyps were evaluated for exclusion criteria.

Nasal Symptoms

Loss of the sense of smell and the global rhinitis score (GRS) were assessed using a visual analog scale (VAS; 0–10 cm). In addition, nasal congestion, rhinorrhea, nasal and eye itching, sneezing, and the Total 4 Symptoms Score (T4SS; sneezing, rhinorrhea, nasal and ocular pruritus) were assessed using a Likert scale (0–3). All symptoms were assessed at baseline and after 7 and 30 days of treatment.

Table 1. Demographic data on PER patients with SRH

| | All patients | Placebo | Levocetirizine, 5 mg |
|---------------------------|--------------|----------------|----------------------|
| Patients, n (%) | 27 (100) | 13 (48.1) | 14 (51.9) |
| Mean age \pm SEM, years | 31.9 \pm 2 | 32.6 \pm 2.8 | 31.1 \pm 2.9 |
| Females, n (%) | 13 (48.1) | 6 (46.2) | 7 (50) |
| PER severity | | | |
| Mild, n (%) | 4 (14.8) | 3 (23.0) | 1 (7.1) |
| Moderate/severe, n (%) | 23 (85.2) | 10 (77.0) | 13 (92.9) |

Olfactory Function

Olfactometry was assessed at baseline and after 7 and 30 days of treatment by means of the BAST-24 [21] using 20 odors for the olfactory nerve. The smell test was performed in a quiet, noise-isolated, well-ventilated room with controlled humidity (40–70%) and temperature (21–23°C). All of the odorants were located in hermetic glass jars. The explorer and the patients did not wear perfumes, lotions, or creams on the day of the examination. The odorant jar had to stay at 1 cm from the nose and there was no contact between the explorer's finger and the patient's face.

Nasal Function

Nasal airflow was monitored (at baseline, 7 and 30 days) by peak nasal inspiratory flow (PNIF). The test was repeated 3 times and the best result was reported. Using acoustic rhinometry, the nasal volume from 0 to 6 cm (V_{0-6}) and the minimum cross-sectional area (MCA), assessed at baseline and after 7 and 30 days of treatment, were measured from each nasal cavity within the distance of 6 cm from the nostrils. The test was repeated 3 times, and the mean of MCA and volume (V_{0-6}) of the nasal cavities were calculated [22].

Nasal Inflammation

nNO was used as a noninvasive marker of upper airway inflammation [23]. nNO was assessed at baseline and after 7 and 30 days of treatment. A nasal sample was obtained from one nostril using a negative pressure pump with a flow rate of 3 liters/min. Patients were instructed to blow up their cheeks to elevate the mouth pressure in order to lift up the palate and isolate the nasal cavity from the rest of respiratory system. nNO was measured when the levels reached plateau values.

Quality of Life

The RQLQ is a disease-specific, validated, and reproducible instrument for evaluating QoL on the basis of how symptoms and treatments affect each patient's physical, social, and emotional well-being. It includes 28 items distributed in 7 domains. All items are scored ranging from 0 (no impairment) to 6 (major impairment). The RQLQ was assessed at baseline and after 7 and 30 days of treatment. A reduction in score of 0.5 or greater was considered clinically important [24]. The differences between baseline and 7 days (Δ_{0-7}) and 30 days (Δ_{0-30}) were calculated for all of the measurements between levocetirizine and placebo.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS for Windows (SPSS 11.0; Chicago, Ill., USA). All analyses were performed using two-tailed tests with significance at the $p < 0.05$ level, and data are presented as means \pm SEM. Descriptive analysis was carried out for the demographic characteristics, and a comparative analysis between groups was performed using the χ^2 test. Comparative intergroup and intragroup analyses were performed using nonparametric tests: Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used for paired and unpaired samples, respectively.

Results

Allergy Study

All patients diagnosed with PER and SRH had a positive skin prick test to house dust mites (100%). Other allergen positivities were present against animal dander (30.7%) and pollens (27%).

Demographic Data

A total of 27 patients (13 women, mean age 31.9 \pm 2 years) were enrolled into this study from January 2005 to February 2007. Most of them (23 patients, 85.2%) were classified as having moderate/severe PER, while only 4 patients (14.8%) were classified as having mild PER. The study population was randomized into two groups: the group treated with levocetirizine 5 mg consisted of 14 patients (7 women, mean age 31.1 \pm 2.9 years) and the placebo group consisted of 13 patients (6 women, mean age 32.6 \pm 2.8 years). The two groups were homogeneous in terms of their demographic characteristics as summarized in table 1.

Nasal Symptoms

Compared to placebo, treatment with levocetirizine induced significant ($p < 0.05$) improvement in nasal itching (at 7 days) and sneezing (at 30 days) (table 2), and on T4SS (at 7 days) (fig. 1a) and the GRS (at 7 and 30 days) (fig. 1b).

Olfactory Function

Significant improvement in loss of smell by VAS was observed with levocetirizine (7.2 \pm 4.3; $p < 0.05$) compared to placebo (-9.4 \pm 6.2) after 7 days but not 30 days (fig. 2). Although patients treated with levocetirizine scored better on smell detection, identification, and forced choice by BAST-24 than those treated with placebo after 7 days, the differences did not reach statistical significance (table 3). However, smell identification by BAST-24 and loss of smell by VAS after 30 days were strongly correlated ($r = 0.72$; $p < 0.05$).

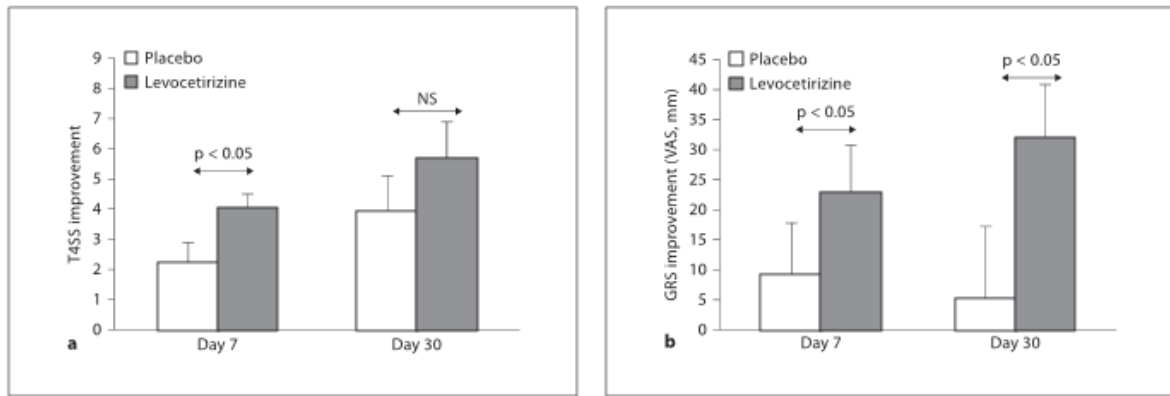


Fig. 1. Effect of levocetirizine 5 mg on nasal symptoms in PER patients. Improvement of the T4SS at 7 days (a) and the GRS after 7 and 30 days (b). $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

Table 2. Effect of levocetirizine and placebo on nasal symptoms in PER patients

| Symptoms | Time | Placebo | Levocetirizine 5 mg |
|------------------|-----------------|------------|---------------------|
| Nasal congestion | B | 2.5 ± 0.1 | 2.4 ± 0.2 |
| | Δ_{0-7} | -0.4 ± 0.2 | -0.5 ± 0.3 |
| | Δ_{0-30} | -0.8 ± 0.3 | -0.8 ± 0.4 |
| Rhinorrhea | B | 2.1 ± 0.2 | 2.5 ± 0.2 |
| | Δ_{0-7} | -0.7 ± 0.2 | -1 ± 0.2 |
| | Δ_{0-30} | -1.1 ± 0.3 | -1.1 ± 0.3 |
| Nasal itching | B | 1.9 ± 0.3 | 2.4 ± 0.2 |
| | Δ_{0-7} | 0.2 ± 0.2 | -0.9 ± 0.2* |
| | Δ_{0-30} | -0.6 ± 0.3 | -1.2 ± 0.2 |
| Eye itching | B | 1.6 ± 0.3 | 1.1 ± 0.3 |
| | Δ_{0-7} | -0.7 ± 0.2 | -0.5 ± 0.2 |
| | Δ_{0-30} | -1 ± 0.4 | -0.5 ± 0.1 |
| Sneezing | B | 1.5 ± 0.2 | 2.5 ± 0.2 |
| | Δ_{0-7} | -0.3 ± 0.2 | -1 ± 0.2 |
| | Δ_{0-30} | -0.4 ± 0.3 | -1.4 ± 0.3* |

B = Baseline; Δ = symptom differential (between baseline and 7 or 30 days).

* $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

Nasal Function

After 7 days, there was an improvement, although without statistical significance, in nasal patency monitored by either PNIF or acoustic rhinometry (MCA, volume 0–6) in patients treated with levocetirizine 5 mg compared to placebo (table 4).

Nasal Nitric Oxide

In PER patients, at baseline, the nNO values were higher ($1,467.5 \pm 235$ ppb) than the normal values [23]. The nNO values decreased after 7 days of treatment with levocetirizine (-494 ± 188) compared to placebo (155 ± 284 ppb; $p < 0.05$) (fig. 3). Similar results were obtained after 30 days but without reaching statistical significance. After 7 days, nNO levels were correlated ($r = 0.66$; $p < 0.05$) with smell identification by BAST-24.

Quality of Life

After 7 days, the evolution of QoL showed an improvement with levocetirizine 5 mg compared to placebo ($p = 0.06$) in eye symptoms and emotional function (table 5). After 30 days, the improvement of activities on the RQLQ was correlated with the improvement of the loss of smell by VAS ($r = 0.66$; $p < 0.05$). Improvement in the RQLQ was also correlated with improvement of smell identification by BAST-24 ($r = 0.78$; $p < 0.01$).

Safety Evaluations

Both groups had similar safety profiles. No relevant adverse events due to the treatment were reported during the study.

Discussion

This study is the first to describe the improvement in the sense of smell in patients with PER after levocetirizine treatment compared to placebo. The major findings of

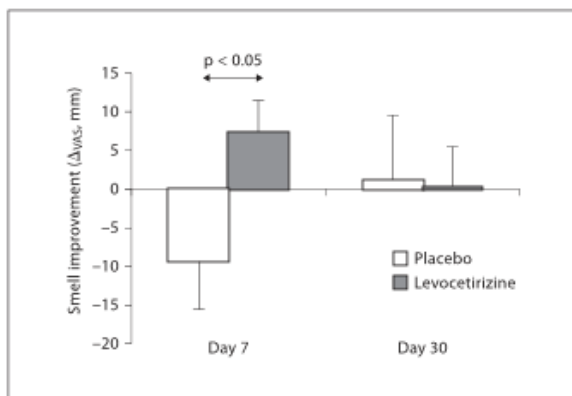


Fig. 2. Effect of levocetirizine 5 mg on the loss of smell in PER patients. Improvement of smell by VAS after 7 and 30 days. $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

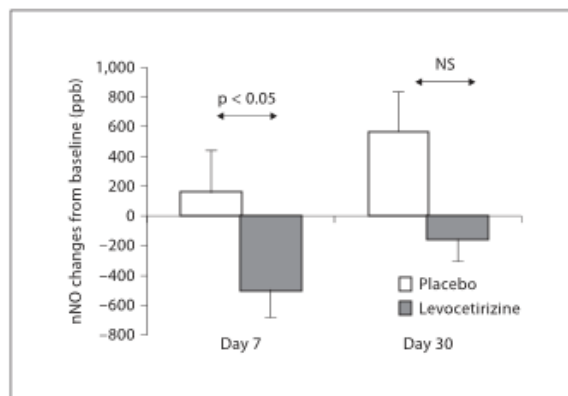


Fig. 3. Effect of levocetirizine 5 mg on nasal inflammation in PER patients. Improvement of nNO levels (ppb) after 7 and 30 days. $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

Table 3. Effect of levocetirizine compared to placebo on the sense of smell by BAST-24 in PER patients

| BAST-24 | Time | Placebo | Levocetirizine 5 mg |
|----------------|-------------------|-------------|---------------------|
| Detection | B | 97.3 ± 1.9 | 99.2 ± 0.7 |
| | Δ ₀₋₇ | +0.9 ± 0.6 | +0.4 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₃₀ | +1 ± 0.6 | +0.5 ± 0.4 |
| Identification | B | 37 ± 5.6 | 43.1 ± 5 |
| | Δ ₀₋₇ | +1.3 ± 5.4 | +11.2 ± 5.2 |
| | Δ ₀₋₃₀ | +7.5 ± 7 | +3.6 ± 3.1 |
| Forced choice | B | 67.3 ± 4.9 | 67.7 ± 5.2 |
| | Δ ₀₋₇ | +6.4 ± 6 | +1.7 ± 2.2 |
| | Δ ₀₋₃₀ | +11.5 ± 4.2 | +2.7 ± 3.6 |

B = Baseline; Δ = smell differential (between baseline and 7 or 30 days).
 $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

Table 4. Effect of levocetirizine compared to placebo on nasal function in PER patients

| Nasal patency test | Time | Placebo | Levocetirizine 5 mg |
|---|-------------------|--------------|---------------------|
| PNIF, l/min | B | 89.7 ± 11.4 | 87.8 ± 12.6 |
| | Δ ₀₋₇ | +11.4 ± 5.7 | +20 ± 11.1 |
| | Δ ₀₋₃₀ | +22.6 ± 10.1 | +20.4 ± 12.8 |
| Acoustic rhinometry MCA, cm ² | B | 1.2 ± 0.4 | 0.7 ± 0.1 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.13 ± 0.14 | +0.43 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.31 ± 0.27 | -0.01 ± 0.02 |
| Volume 0-6, cm ³ | B | 11.9 ± 1 | 11.8 ± 2.1 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.6 ± 1.3 | +1.68 ± 2.3 |
| | Δ ₀₋₃₀ | +1.53 ± 1.1 | +1.08 ± 1 |

B = Baseline; Δ = smell differential (between baseline and 7 or 30 days); MCA = minimum cross-sectional area.
 $p < 0.05$, compared to placebo (Mann-Whitney test).

the present study in PER patients were: (1) levocetirizine improves the loss of smell by VAS, but not by BAST-24, after 7 days of treatment; (2) levocetirizine improves nasal itching, sneezing, and the GRS score after 7 and 30 days of treatment; (3) levocetirizine improves nasal inflammation (nNO) after 7 days of treatment; (4) levocetirizine improves QoL in PER at 7 days, and (5) the improvement of smell by levocetirizine correlated with the decrease in nasal inflammation but not with the improvement of nasal obstruction.

These results support the hypothesis that levocetirizine, in addition to nasal symptoms and QoL, is also able to improve temporarily the loss of smell in PER patients, with assessment of the sense of smell by VAS being more sensitive to changes than subjective olfactometry (BAST-24).

Few studies have previously reported smell disorders in patients with SAR [3-9] and PAR [8, 9] linked to inflammation and not to nasal obstruction. Using ARIA criteria, we demonstrated in a previous study that PER

Table 5. Effect of levocetirizine compared to placebo on QoL in PER patients

| RQLQ domains | Time | Placebo | Levocetirizine 5 mg |
|----------------------|-------------------|-------------|--------------------------|
| Activity limitations | B | 4.3 ± 0.4 | 4.7 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.5 ± 0.4 | -1.6 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -1.2 ± 0.6 | -2 ± 0.6 |
| Sleep problems | B | 2.8 ± 0.4 | 3 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.16 ± 0.3 | -1 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -1.1 ± 0.3 | -1.7 ± 0.3 |
| General symptoms | B | 2.8 ± 0.4 | 3 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.12 ± 0.3 | -0.9 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.36 ± 0.3 | -1 ± 0.3 |
| Practical problems | B | 4.2 ± 0.5 | 3.8 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.36 ± 0.2 | -1 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -1.36 ± 0.5 | -1.25 ± 0.6 |
| Nasal symptoms | B | 3.7 ± 0.4 | 4.1 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.3 ± 0.4 | -1 ± 0.4 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.9 ± 0.5 | -1.45 ± 0.5 |
| Eye symptoms | B | 2.2 ± 0.5 | 1.8 ± 0.5 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.3 ± 0.3 | -1.8 ± 0.7 [†] |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.4 ± 0.4 | -1.9 ± 0.7 |
| Emotional function | B | 2.4 ± 0.4 | 2.2 ± 0.3 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.1 ± 0.3 | -0.65 ± 0.2 [†] |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.2 ± 0.3 | -1 ± 0.4 |
| Total | B | 3.2 ± 0.3 | 3.2 ± 0.2 |
| | Δ ₀₋₇ | -0.3 ± 0.2 | -0.9 ± 0.2 |
| | Δ ₀₋₃₀ | -0.8 ± 0.3 | -1.3 ± 0.4 |

B = Baseline; Δ = differential quality of life (between baseline and 7 or 30 days).

[†] p = 0.06, compared to placebo (Mann-Whitney test).

induces a moderate loss of smell [14]. However, patients with PER and SRH were mainly linked to moderate-severe disease. Thus, a simple question about the patient's sense of smell may be a reasonable guide in defining the severity of PER.

Levocetirizine is a potent H₁-receptor antagonist with proven efficacy in both SAR and PAR, as well as in PER. In the XPERT [16–18] study, a 6-month, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of 551 patients with PER who received levocetirizine (5 mg/day) or placebo, levocetirizine significantly improved nasal and ocular symptoms from the first week, while nasal congestion only improved after 5 weeks of treatment. Our study also showed that levocetirizine significantly improved nasal itching, sneezing, the total symptoms score, and the GRS by VAS. As in the XPERT study, our data did not show an

improvement in nasal congestion after 1 month of treatment with levocetirizine.

A recent study (ACCEPT-2) [25] demonstrated that desloratadine was effective in reducing the total symptom burden and individual symptom scores associated with PER, with a safety profile similar to that of placebo, as has been shown before for IAR (ACCEPT-1) [26]. Improvements were also noted in various measures of QoL (RQLQ) and school/work productivity. In opposition to our data, the ACCEPT-2 study showed an improvement in nasal congestion after 29 days of treatment with desloratadine. In PER patients, rupatadine and cetirizine were also significantly more effective than placebo on nasal symptoms at 4 and 8 weeks, but only rupatadine showed significant differences with placebo on nasal symptoms at 12 weeks [27]. A significant relief of nasal obstruction was not observed for any of the active treatments when compared to placebo.

In our study, levocetirizine improved the loss of smell by VAS but not by BAST-24. In spite of the sample size, it is clear that loss of smell by VAS is more sensitive than the BAST-24 in detecting an improvement in the sense of smell.

The pathogenesis of olfactory dysfunction in AR is not fully understood. Patients with AR have shown a close correlation between the loss of smell and inflammatory markers such as eosinophilic cationic protein (ECP) [5] and blood eosinophils [12]. In fact, treatment with intranasal steroids improves the loss of smell in AR patients [15]. A previous study [14] suggested that the loss of smell in PER patients may have a mixed etiology in which two main factors may be responsible, nasal obstruction and nasal inflammation. In the present study, the olfactory improvement after levocetirizine seems to be more related to anti-inflammatory changes measured by nNO than to nasal patency changes. The small number of patients in this pilot study could be the reason for the lack of significance in nasal patency. However, there were strong correlations between the improvement of smell identification by BAST-24 and the improvement of loss of smell by VAS, QoL by RQLQ, and nasal inflammation by nNO. In PER patients, this is the first study to demonstrate the anti-inflammatory effect of levocetirizine in nasal inflammation measured by a noninvasive technique (nNO). No permeability changes measured by PNIF and acoustic rhinometry were observed in the group of levocetirizine compared to placebo.

In the XPERT study [17], treatment with levocetirizine significantly improved the RQLQ overall score from week 1 to 6 months, compared to placebo. Analyses of the

RQLQ individual domain scores showed that activities, practical problems, nasal symptoms, and eye symptoms were the most impaired. In our study we did not find this improvement in the RQLQ overall score after levocetirizine treatment and we only found an improvement in eye symptoms and emotional function after 1 month with levocetirizine treatment.

In conclusion, the CIRANO study shows that levocetirizine is effective against PER symptoms including the improvement of the sense of smell. The study also sug-

gests that the temporary improvement of loss of smell after levocetirizine treatment is linked to changes in nasal inflammation but not nasal patency and occurs mainly in the early stages of treatment.

Acknowledgment

This work was financially supported by UCB Pharma.

References

- ▶1 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, ISAAC Phase Three Study Group: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–743.
- ▶2 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al: ARIA update (in collaboration with GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8–160.
- ▶3 Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, Swift D, Doty R, Dhong HJ, Kennedy DW: Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:811–818.
- ▶4 Hinriksdottir I, Murphy C, Bende M: Olfactory threshold after nasal allergen challenge. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997;59:36–38.
- ▶5 Klimek L, Eggers G: Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:158–164.
- ▶6 Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG: Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:39–49.
- ▶7 Simola M, Malmberg H: Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:190–194.
- ▶8 Moll B, Klimek L, Eggers G, Mann W: Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:297–301.
- ▶9 Apter AJ, Mott AE, Frank ME, Clive JM: Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:311–316.
- ▶10 Apter AJ, Gent JF, Frank ME: Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005–1010.
- ▶11 Cowart BJ, Flynn-Rodden K, Mc Gready SL: Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:747–751.
- ▶12 Rydzewski B, Pruszewicz A, Sulkowski WJ: Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:323–326.
- ▶13 Higo R, Ichimura K, Ota Y, Ishizuka T, Shimazaki Y: Investigation of 'anosmic zones' associated with nasal allergy (in Japanese). *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1996;99:1648–1652.
- ▶14 Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J: Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009;119:233–238.
- ▶15 Hilberg O: Effect of terfenadine and budesonide on nasal symptoms, olfaction, and nasal airway patency following allergen challenge. *Allergy* 1995;50:683–688.
- ▶16 Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, Van Hammée G, XPERT Study Group: Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:838–844.
- ▶17 Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hammée G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, XPERT Study Group: Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med* 2006;100:1706–1715.
- ▶18 Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, van den Akker-van Marle ME, Van Ganse E, Bachert C, XPERT study group: Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy* 2005;60:788–794.
- ▶19 Devalia JL, De Vos C, Hanotte F, Baltes E: A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001;56:50–57.
- ▶20 Stübner P, Ziegelmayer R, Horak F: A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit – the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin* 2004;20:891–902.
- ▶21 Cardesin A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J: Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83–89.
- ▶22 Serrano C, Valero A, Bartra J, Torrego T, Mullol J, Picado C: Effects on nasal nitric oxide production of 2 mechanisms of vasoconstriction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:337–340.
- ▶23 Valero A, Serrano C, Valera JL, Barberá A, Torrego A, Mullol J, Picado C: Nasal and bronchial response to exercise in patients with asthma and rhinitis: the role of nitric oxide. *Allergy* 2005;60:1126–1131.
- ▶24 Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ: Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:843–845.
- ▶25 Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, Fokkens WJ, Ring J, Keith P, Lorber R, Zuberbier T, ACCEPT-2 study group: Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis: a GA²LEN study. *Int Arch Allergol Immunol* 2010;153:395–402.
- ▶26 Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, Fokkens WJ, Ring J, Keith P, Lorber R, Zuberbier T, ACCEPT-1 study group: Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA²LEN study. *Allergy* 2009;64:1516–1523.
- ▶27 Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, Mola O, Izquierdo I, international Rupatadine study group: A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63:924–931.

Estudio 5. Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo.

Alobid I, Enseñat J, **Mariño-Sánchez F**, de Notaris M, Centellas S, Mullol J, Bernal-Sprekelsen M. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularised septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery* 2013; 72: 540-6.

RESEARCH—HUMAN—CLINICAL STUDIES

Impairment of Olfaction and Mucociliary Clearance After Expanded Endonasal Approach Using Vascularized Septal Flap Reconstruction for Skull Base Tumors

Isam Alobid, MD, PhD^{‡§¶}
 Joaquim Enseñat, MD, PhD^{§||}
 Franklin Mariño-Sánchez, MD, PhD^{‡¶}
 Matteo de Notaris, MD, PhD^{§||}
 Silvia Centellas, RN[‡]
 Joaquim Mollo, MD, PhD^{‡¶*}
 Manuel Bernal-Sprekelsen, MD, PhD^{‡§*}

[‡]Rhinology Unit and Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; [§]Skull Base Unit, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^{||}Neurosurgery Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; [¶]Clinical and Experimental Respiratory Immunology, IDIBAPS, Catalonia, Spain

*These authors have contributed equally to this article.

Correspondence:

Isam Alobid, MD, PhD,
 Rhinology Unit and Smell Clinic,
 Department of Otorhinolaryngology,
 Hospital Clinic, Universitat de
 Barcelona, c/ Villarroel, 170,
 Barcelona 08036, Spain.
 E-mail: isamobid@hotmail.com

Received, June 11, 2012.

Accepted, November 27, 2012.

Published Online, December 14, 2012.

Copyright © 2012 by the
 Congress of Neurological Surgeons

BACKGROUND: Endoscopic skull base surgery is now the preferred treatment option to remove skull base tumors.

OBJECTIVE: To evaluate the patient's sense of smell and mucociliary clearance time (MCT) after skull base surgery.

METHODS: Patients with pituitary adenoma underwent a transnasal transsphenoidal endoscopic approach (TTEA group, n = 36), whereas patients with other benign parasellar tumors underwent an expanded endonasal approach (EEA group, n = 14) with a vascularized septal flap. Assessment of symptoms (Visual Analogue Scale), olfactometry (Barcelona Smell Test, BAST-24), and MCT (saccharin test) were performed before and 3 months after surgery.

RESULTS: Before surgery, patients reported poorer BAST-24 scores on detection, identification, and forced choice than the healthy population, but both study groups had similar sinonasal symptoms, BAST-24, and MCT scores. After surgery, no changes in symptom scores (Visual Analogue Scale) were observed except for the loss of smell (26.7 ± 30.5 mm, $P < .05$) and posterior nasal discharge (29.7 ± 30.3 mm, $P < .05$) compared with baseline (5.2 ± 11.3 , 19.1 ± 25.3 , respectively). EEA patients reported higher loss of smell and posterior nasal discharge compared with TTEA. TTEA and EEA groups had similar scores on postoperative BAST-24. After surgery, however, patients showed prolonged saccharin test (15.6 ± 10.8 min, $P < .05$) compared with baseline (8.4 ± 4.4 min). In addition, EEA patients reported longer MCT than TTEA patients.

CONCLUSION: EEA but not TTEA has a short-term (3 months) negative impact on patient's olfaction and mucociliary clearance. Patients should be informed about smell loss as a consequence of skull base surgery to prevent legal claims. Likewise, further research and some modifications on reconstruction flaps are encouraged to avoid damaging the olfactory neuroepithelium.

KEY WORDS: Mucociliary clearance, Olfaction, Pituitary adenoma, Sinonasal symptoms, Skull base, Smell test

Neurosurgery 72:540–546, 2013

DOI: 10.1227/NEU.0b013e318282a535

www.neurosurgery-online.com

The transnasal transsphenoidal endoscopic approach (TTEA) to the sella turcica and the expanded endonasal approach (EEA) to the skull base are techniques that have undergone much

development over the past several years. To reduce the high rate of cerebrospinal fluid leaks, a broad vascularized septal flap (VSF) based on the posterior nasoseptal artery has been formally described for closure of skull base defects and to provide a healthy nasal microenvironment.¹ Recent advances in the treatment of skull base tumors have had a major positive impact on the long-term survival of patients.² Likewise, transnasal surgery has the potential to impair normal physiological processes, including olfaction, and consequently can negatively impact the patient's quality of life.^{3,4}

ABBREVIATIONS: BAST-24, Barcelona Smell Test; EEA, expanded endonasal approach; ESS, endoscopic sinus surgery; MCT, mucociliary clearance time; TTEA, transnasal transsphenoidal endoscopic approach; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS, Visual Analogue Scale; VSF, vascularized septal flap

The olfactory neuroepithelium is located in the upper recesses of the nasal cavities within the cribriform plate and sectors of the superior turbinate, middle turbinate, and septum. Loss of olfaction can result in hazardous events such as cooking-related accidents, the inability to detect fires or gas leaks, or ingestion of rotting food or toxic substances.⁵ Yet the impact of the TTEA and EEA on olfaction remains unknown.

The TTEA to the sella requires resection of the posterior aspect of the septum to gain optimum exposure to the sella. Although this is only 1 area in which olfactory neuroepithelium resides, it has no clinically significant effect on olfaction.⁶ Nevertheless, EEA might increase the damage to olfactory neuroepithelium owing to middle turbinate resection and VSF reconstruction.⁷

Nasal morbidity such as crusting and discharge are the most common postoperative symptoms following TTEA or EEA especially after VSF. Denuded mucosal surfaces, resulting from harvesting the VSF, are usually left to heal by secondary intention, prolonging postoperative septal remucosalization, which promotes nasal crust formation.⁸

Mucociliary clearance time (MCT) is the key defense mechanism in the upper airways, because the removal of debris-laden mucus in the sinuses completely depends on MCT. So far, the way in which the nasal MCT is regulated remains unknown.⁹ Ciliary beat frequency and physical properties of the mucus layer are 2 important factors that influence MCT effectivity. MCT can be affected by environmental heat, moisture, trauma, smoking, viral infections, chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, adenoid hypertrophy, septum deviation, surgery, cystic fibrosis, chronic bronchitis, and asthma.¹⁰

Given that the approach requires resection of structures with known contributions to sense of smell and mucociliary transport, the goal of this study was to determine whether the expanded surgical approach had any effect on sinonasal symptoms, olfaction, and MCT. To our knowledge, this is the first prospective study to evaluate olfactory outcomes and MCT in EEA with VSF reconstruction for benign tumors in comparison with standard pituitary surgical approaches.

MATERIALS AND METHODS

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients older than 18 years with pituitary or skull base tumors were included in this study. Patients with chronic rhinosinusitis and/or nasal polyposis, allergic rhinitis, intranasal drug abusers, nasal surgery, and past history of preexisting subjective smell disturbance were excluded.

Study Population

Sixty-two patients diagnosed with pituitary or skull base tumors and scheduled to undergo surgery between 2009 and 2011 were enrolled in this prospective study. Twelve patients were excluded from this study for different reasons: reoperation ($n = 4$), malignancies ($n = 5$), nasal polyposis ($n = 2$), and previous anosmia ($n = 1$). Finally, 50 patients met the inclusion criteria (66% female, mean age 47.7 ± 15.5 years, ranging from 22 to 82 years). Patients with pituitary adenoma (TTEA group, $n = 36$),

with either functioning ($n = 23$) (growth hormone-secreting, $n = 9$; adrenocorticotropic hormone-secreting, $n = 6$; and prolactin-secreting surgically treated, $n = 8$) or nonfunctioning ($n = 13$) adenoma, underwent tumor resection by TTEA and middle turbinate preservation, whereas patients with other benign parasellar tumors underwent EEA with VSF reconstruction (EEA group, $n = 14$; macroadenoma = 3, meningioma = 4, craniopharyngioma = 3, Rathke cleft cyst = 1, chordoma = 3). The EEA group included 9 left-sided and 5 right-sided VSFs depending on septum deviation and tumor localization. VSF was performed by using low-power cutting cautery, with care being taken to leave 1 cm below the cribriform plate along the flap length to preserve olfactory neuroepithelium. Nasal endoscopy was performed by the same otorhinolaryngologist for all patients before and after surgery to ensure consistency in the evaluation of mucosa aspect, crusting, synechiae formation, and remucosalization. The Ethics Committee of Hospital Clínic de Barcelona approved the study, and signed informed consent was obtained from all patients.

Study Design

Assessment of sinonasal symptoms (Visual Analogue Scale, VAS), sense of smell (Barcelona Smell Test, BAST-24), and MCT (saccharin test) were performed on all patients before and 3 months after surgery. Ohashi et al¹¹ reported that complete recovery of the nasal mucosa after trauma may occur after a postoperative period of 5 days if basal cells and basement membrane remain intact. When the entire nasal mucosa was mechanically damaged, regenerative stratified epithelium covered the defect in 1 week, new ciliated cells appeared in 3 weeks, and complete regeneration was observed at 6 weeks. Furthermore, Ginzel and Illum¹² reported that prolonged MCT was normalized 3 months after septoplasty. Based on these findings, the authors decided to wait at least 3 months for full recovery of nasal mucosa to evaluate postoperative symptoms, sense of smell, and nasal MCT.

Surgical Procedures

Transnasal Transsphenoidal Endoscopic Approach

The middle turbinate was gently deflected laterally to allow posterior access. The nasal mucosa overlying the anterior sphenoid wall and vomer was cauterized before the sphenoid sinus was opened. After wide removal of the anterior wall of the sphenoid sinus, the mucosa of the sinus was removed to prevent postoperative bleeding and late mucocele formation. The dura of the sella was adequately exposed to remove the tumor. A vascularized flap was not used, and postoperative nasal packing was not routinely used.

Expanded Endonasal Approach

Middle turbinectomy was usually performed in the majority of patients, and resection of the posterior third of the superior turbinate was needed, in some cases, to improve accessibility to the tumor. The posterior part of the septum was then drilled out, and a wide sphenoidotomy and ethmoidectomy were later performed to identify anatomical landmarks within the sphenoid bone. In fact, the exposure through an extended approach was "tailored" depending on surgical pathway, type, tumor size and shape, and relationship with the surrounding neurovascular structures. The anatomical limits of the surgical box were definitively established by using the micro-Doppler probe and the intraoperative navigation system.

The VSF was designed according to the size and shape of the anticipated defect. Two parallel incisions using a cutting cautery on a low-power setting were performed following the sagittal plane of the septum. One

ALOBID ET AL

incision followed the maxillary crest and nasal floor, whereas a parallel incision followed a line 1 cm below the superior aspect of the septum (olfactory sulcus). These parallel incisions were joined anteriorly by a vertical incision. Posteriorly, the superior incision was extended laterally to cross the rostrum of the sphenoid sinus. The inferior incision extended following the edge of the posterior septum and, then, laterally crossing the posterior choana just below the floor of the sphenoid sinus. The elevation of the mucoperichondrium and mucoperiosteum proceeded in an anterior to posterior direction while the neurovascular pedicle was preserved. We usually store the flap in the nasopharynx or maxillary sinus depending on the tumor localization.

Reconstruction was key to prevent complications mostly related to postoperative cerebrospinal fluid leakage. One single large layer of dural substitute was positioned in the extradural space between the dura and the surrounding bone to provide a watertight closure. Then the vascularized mucosal flap was used to cover the skull base reconstruction and the previously denuded surrounding bone. Anterior nasal packing was maintained 24 to 48 hours after surgery.

Study Outcomes

Sinonasal Symptoms

Patients were asked to evaluate sinonasal symptoms (nasal obstruction, facial pain or pressure, anterior and posterior discharge, sneezing, itching, and smell loss) by using the VAS (0-100 mm). The disease severity classification of the European Position Paper on Rhinosinusitis was used to score VAS smell loss (mm) (0 = no smell change, 0-30 = mild hyposmia, 31-70 = moderate hyposmia, >70 = severe hyposmia).¹³

Barcelona Smell Test

Twenty-four odors are used in the BAST-24: (a) 20 odors to assess the first cranial nerve (olfactory): banana, gasoline, lemon, rose, onion, smoked, anise, coconut, vanilla, melon, mandarin, bitter almond, pineapple, cheese, strawberry, mushroom, eucalyptol, clove, turpentine, and peach; and (b) 4 odors to assess the fifth cranial nerve (trigeminal): formol, vinegar, ammonia, and mustard. After being exposed for 5 seconds to an odorant, patients were asked to answer a number of questions: (1) to test smell detection, "Did you smell anything?"; (2) to test smell identification, "Did you recognize this odor?"; and (3) to test smell forced choice, "Which of these four odors did you smell?" The healthy control group consisted of 100 age-sex-matched healthy volunteers without subjective olfactory disturbance or nasosinus disease, and with a mean age of 42 ± 16 years (ranging from 21 to 85 years).¹⁴ The control group belonged to the same geographic area and socioeconomic class as the patient population.

Mucociliary Clearance Time

The nasal MCT was studied by using the method described by Anderson et al.¹⁵ The method is simple, noninvasive, and economical, and it yields reproducible results. MCT was done at normal room temperature, and patients were told to sit comfortably with their heads in a slightly extended position. Patients were told not to bend forward and not to sniff, inhale, or exhale forcefully and to avoid nasal manipulation during the test. At first, nasal secretions were aspirated and then a 1-mm particle of saccharin was placed on the floor of the nose about 1 cm posterior to the anterior end of the inferior turbinate. The time in minutes required by the individual to perceive the sweet taste was noted. The patients were asked to report any change in taste and were not

told that they would perceive a sweet taste. A previous study demonstrated that, in patients without septum deviation, MCT was similar on both sides. However, concave-side septal mucosa seems to impair mucociliary transport, presumably owing to ciliary loss, increased inflammation, and decreased density of the seromucous glands.¹⁶ For all these reasons, the nasoseptal flap was obtained from the wider nasal cavity, including the nasal floor mucosa, and the MCT test was performed on the same side of the septal flap.

Statistical Analysis

The data are presented as mean \pm standard deviation. Student *t* test was used to compare outcomes with those of the healthy population and between TTEA and EEA groups. Pearson correlation coefficients were used to examine the association between the loss of smell by using BAST-24 and sex, age, nasal symptoms, and MCT. A *P* value of less than .05 was considered statistically significant.

RESULTS

Panhypopituitarism was preoperatively present in 3/36 patients (8.3%) and in 4 additional patients (12.1%) as a consequence of surgery (one or more pituitary deficiencies). At the latest follow-up revision after surgery, most of the patients with nonfunctioning tumors (12/13) and most of the patients with acromegaly (8/9) experienced complete remission. All patients with Cushing disease also presented hormonal resolution. No further negative effect of panhypopituitarism or hypothyroidism on olfactory function was observed.

Mean time to septum remucosalization for the EEA group with VSF was 87 ± 14 days, and the mean time to absence of crusting was longer (99 ± 16 days; range, 75-121 days, *P* < .05) than the TTEA group (45 ± 13 days; range, 32-78 days). Mild synechiae without subjective breathing difficulties was present in 8% postoperatively, with no significant differences between both groups. No further effects of sex or age on study scores were found.

Sinonasal Symptoms

At baseline, patients reported mild sinonasal symptoms with no differences between EEA and TTEA groups or between functioning and nonfunctioning adenomas (Table 1). After surgery, all patients showed similar VAS symptom scores, with the exception of smell loss and posterior nasal discharge.

Before surgery, moderate-to-severe smell loss (VAS > 30 mm) was reported in 6% of the TTEA and 0% of the EEA group. After surgery, 23% of TTEA and 50% of EEA patients reported moderate-to-severe smell loss. Patients showed a poorer sense of smell after surgery compared with baseline, with EEA patients reporting a higher smell loss in comparison with the TTEA group (Figure 1).

Before surgery, moderate-to-severe posterior nasal discharge (VAS > 30 mm) was reported in 8% of the TTEA and 7% of the EEA group. After surgery, moderate-to-severe posterior nasal discharge was present in 27% of the TTEA group and 65% of the EEA group after surgery. EEA patients reported more posterior nasal discharge in comparison with the TTEA group (Figure 2).

TABLE 1. Sinonasal Symptoms Scores by Visual Analogue Scale (0-100 mm)

| | Nasal Obstruction | Facial Pain/Pressure | Nasal Discharge | Sneezing | Nasal Itching |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|-------------|---------------|
| Baseline | | | | | |
| All patients (n = 50) | 22.1 ± 24.2 | 5.8 ± 14.9 | 15.3 ± 23.4 | 16.1 ± 19.4 | 8.1 ± 14.6 |
| TTEA (n = 36) | 21.6 ± 24.1 | 7.1 ± 17.2 | 15.8 ± 24.9 | 14.5 ± 19.8 | 8.1 ± 14.6 |
| Nonfunctioning adenoma (n = 13) | 12.8 ± 18.5 | 0.8 ± 1.5 | 14.3 ± 16.3 | 19.3 ± 21.9 | 12.5 ± 19.3 |
| Functioning adenoma (n = 23) | 28.3 ± 27.7 | 10.3 ± 20.9 | 21.1 ± 30.1 | 13.7 ± 19.2 | 8.2 ± 13.4 |
| EEA (n = 14) | 23.1 ± 25.4 | 2.5 ± 5.2 | 14.1 ± 20.1 | 20.1 ± 18.2 | 18.4 ± 21.6 |
| 3 months after surgery | | | | | |
| All patients (n = 50) | 21.7 ± 24.2 | 9.9 ± 18.9 | 17.3 ± 21.7 | 18.8 ± 22.5 | 11.2 ± 17.6 |
| TTEA (n = 36) | 23.1 ± 24.1 | 8.8 ± 18.3 | 14.7 ± 19.9 | 20.1 ± 24.5 | 11.1 ± 18.6 |
| Nonfunctioning adenoma (n = 13) | 22.5 ± 20.2 | 1.4 ± 2.9 | 10.6 ± 19.7 | 18.6 ± 24.4 | 11.1 ± 20.1 |
| Functioning adenoma (n = 23) | 25.5 ± 28.2 | 13.1 ± 22.6 | 20.8 ± 20.1 | 23.7 ± 23.8 | 12.5 ± 18.6 |
| EEA (n = 14) | 17.9 ± 25.2 | 12.8 ± 21.1 | 23.9 ± 25.5 | 15.8 ± 16.5 | 11.6 ± 15.3 |

No significant differences were observed between the transnasal transsphenoidal endoscopic approach (TTEA) and the expanded endonasal approach (EEA) or between functioning and nonfunctioning groups.

No significant differences were observed on sense of smell and posterior discharge by VAS between functioning and nonfunctioning adenoma.

No significant correlation was found between nasal obstruction and MCT or BAST-24.

Barcelona Smell Test

At baseline, patients from both study groups, with no differences between them on BAST-24, reported poorer scores on smell detection (95.2 ± 9.5%, *P* < .01), identification (23.1 ± 22.3%, *P* < .001), and forced choice (55.2 ± 26.6%, *P* < .001) than the healthy general population (99.2 ± 1.5%, 54.7 ± 4.9%, 72.2 ± 6.8%, respectively). After surgery, patients showed no significant changes in smell detection (94.2 ± 9.9%), identification (20.9 ± 20.2%), and forced choice (61.5 ± 19.9%) in comparison with baseline. In addition, no significant differences were found between EEA and TTEA groups (Figure 3) or between functioning and nonfunctioning adenoma on BAST-24 outcomes after surgery (Table 2). However, there was a significant

correlation between the self-reported loss of smell and detection score by BAST-24 (*R*: 0.46; *P* < .05), showing that VAS is more sensitive to changes than subjective olfactometry (BAST-24).

Mucociliary Clearance Time

At baseline, no significant differences on the saccharin test were found between TTEA and EEA groups (Figure 4). After surgery, however, all patients showed longer MCT (*P* < .01) than at baseline. In addition, patients from the EEA group reported a longer MCT (*P* < .01) than the TTEA group as well as more crusting and posterior nasal discharge. No differences on MCT between functioning and nonfunctioning adenoma were observed either before (9.3 ± 3.5 min, 7.9 ± 5.4 min) or after (11.4 ± 8.4 min, 14.6 ± 5.7 min, respectively) surgery.

Study Limitations

The main limitations of the study are (1) although the small sample of EEA patients made it difficult to draw strong conclusions,

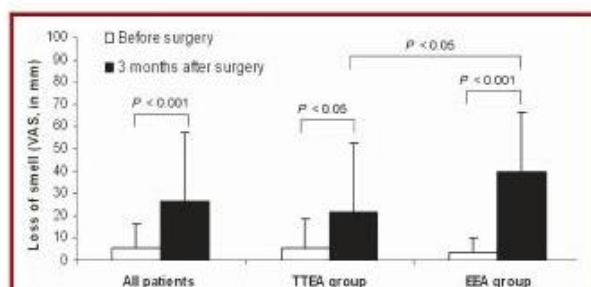


FIGURE 1. The effect of surgery on the loss of smell with the use of the Visual Analogue Scale (VAS). Effect of the transnasal transsphenoidal endoscopic approach (TTEA) in comparison with the expanded endonasal approach (EEA).

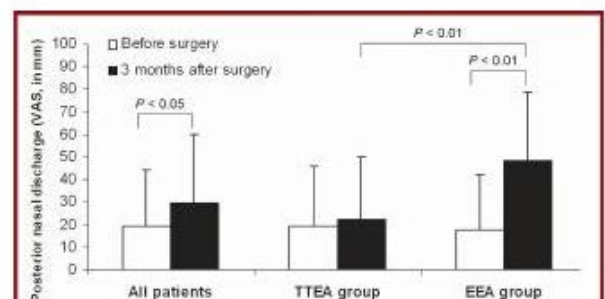


FIGURE 2. The effect of surgery on posterior nasal discharge with the use of the Visual Analogue Scale (VAS). Effect of transnasal transsphenoidal endoscopic approach (TTEA) in comparison with the expanded endonasal approach (EEA).

ALOBID ET AL

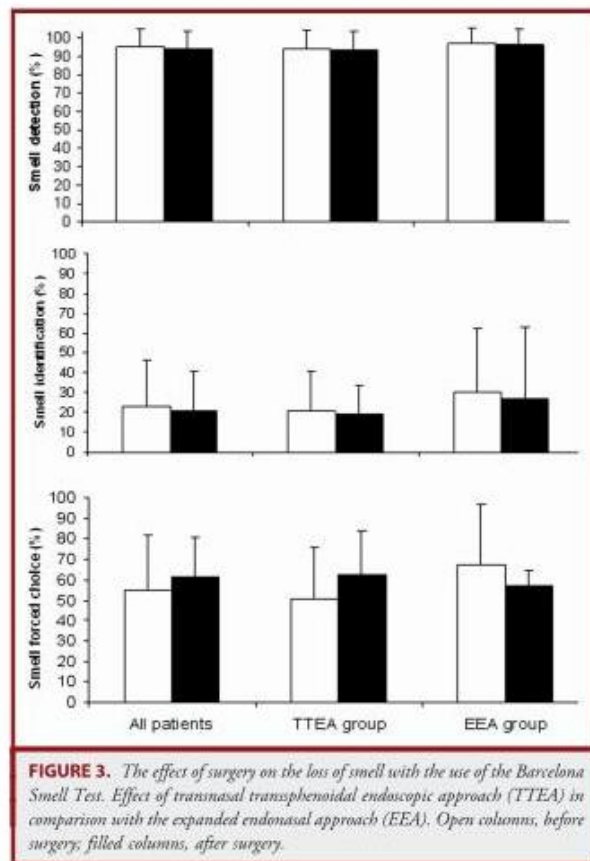


FIGURE 3. The effect of surgery on the loss of smell with the use of the Barcelona Smell Test. Effect of transnasal transphenoidal endoscopic approach (TTEA) in comparison with the expanded endonasal approach (EEA). Open columns, before surgery; filled columns, after surgery.

this novel study does reveal important insights focusing on postoperative MCT and olfaction alterations; (2) the studied group was heterogeneous, including patients with all types of adenomas and skull base tumors; (3) BAST-24 does not incorporate the Odor Detection Threshold test, which could also be useful to measure olfactory acuity; and (4) although the present study is limited to 3

months postoperative follow-up, a longer follow-up will be done and data analyzed.

DISCUSSION

The main findings of our study are as follows: EEA but not TTEA has a short-term (3 months) negative impact on patients' MCT and loss of smell as measured by VAS but not by olfactometry (BAST-24). EEA patients reported more nasal discharge. This could be due to VSF and long crusting time. Functioning tumors had no further negative effect on sense of smell and MCT in comparison with nonfunctioning tumors.

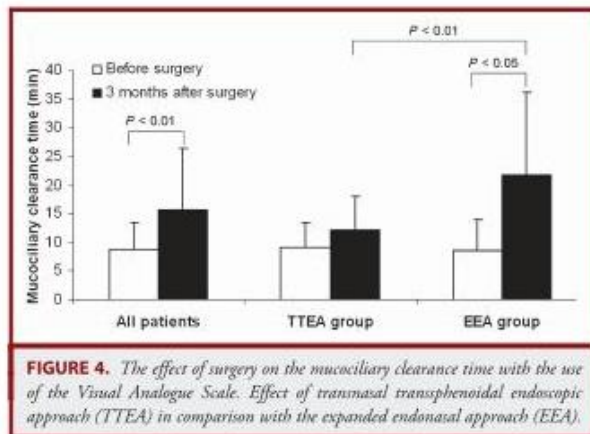
Sinonasal symptoms following endoscopic sinus surgery (ESS) have been studied extensively in chronic rhinosinusitis. Olfactory function measured by Sniffin' Sticks test improved significantly 3.5 months after surgery in those patients who received ESS, but no significant increase was found in patients treated with nasal septum surgery. These results may not apply to endoscopic skull base surgery because of the use of more aggressive techniques and the absence of inflammatory mucosa.¹⁷ de Almeida et al⁸ demonstrated that nasal crusting (98%) and discharge (46%) were the most common postoperative symptoms, with longer times for complex cases but not for patients with VSF or fat grafts. The majority of patients experienced no change in the sense of smell; only 7.9% had a decrease in the ability to smell after surgery.

Many previous studies relied on self-reporting of olfactory deficits, and no objective measures were used to determine olfactory function. Kennedy et al¹⁸ showed that the sublabial transeptal transphenoidal approach resulted in olfactory changes in 1.5% to 12% of patients, likely because of injury to the cartilaginous septum and inflammation of the olfactory cleft. Ikeda et al¹⁹ similarly demonstrated an objective decrease of olfactory function in 12% of patients undergoing the sublabial transeptal approach. Zada et al²⁰ retrospectively reported a moderate-to-severe impairment of olfaction in 9% of patients after microscopic TTEA. Dusick et al²¹ retrospectively showed that 10.4% of patients reported a moderate-to-severe impairment of olfaction. Higgins et al²² mentioned a 2% to 12% incidence of

TABLE 2. Sense of Smell Scores by Visual Analogue Scale (0-100 mm) and BAST-24 Outcomes^a

| | Smell Loss (VAS), mm | Barcelona Smell Test (BAST-24) | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|
| | | Detection, % | Identification, % | Forced Choice, % |
| Baseline | | | | |
| Nonfunctioning adenoma (n = 13) | 4.9 ± 7.3 | 97.0 ± 6.3 | 25.5 ± 20.2 | 49.5 ± 26.2 |
| Functioning adenoma (n = 23) | 6.2 ± 11.1 | 93.7 ± 11.2 | 24.3 ± 27.8 | 55.3 ± 24.3 |
| 3 months after surgery | | | | |
| Nonfunctioning adenoma (n = 13) | 26.5 ± 35.3 ^b | 94.5 ± 11.3 | 14.5 ± 11.3 | 61.1 ± 25.7 |
| Functioning adenoma (n = 23) | 24.6 ± 29.1 ^b | 92.7 ± 10.4 | 30 ± 24.4 | 64.1 ± 16.3 |

^aBAST-24, Barcelona Smell Test; VAS, Visual Analogue Scale.
^bp < .05 between baseline and 3 months after surgery.



anosmia and hyposmia in patients treated by the transeptal approach. Koren et al²³ found hyposmia and anosmia in 10% of patients who had undergone TTEA. Tan and Jones²⁴ reported 4% of patients with hyposmia. Our study reported 12% of anosmia, in line with other studies (VAS > 70). In addition, our study demonstrated that VAS is more sensitive to smell changes than subjective olfactometry (BAST-24) as we have previously reported in patients with persistent allergic rhinitis.^{25,26}

Only 2 studies have investigated the effect of endoscopic skull base surgery on olfaction by using subjective olfactometry. Harta et al⁶ studied 45 patients after endoscopic pituitary tumor resection with the use of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). A transient difference was found between preoperative and 1-month UPSIT scores. At 3 months, no clinically significant difference was found on repeat olfactory testing. They concluded that, although the transnasal endoscopic approach to the sella removes structures known to contribute to olfactory function, it has no clinically significant effect on olfaction. In this study, the impact of VSF on olfaction was not investigated. Rotenberg et al⁷ studied 17 patients with pituitary tumors after TTEA and VSF. With the use of UPSIT, all patients were tested as being hyposmic 6 months postoperatively, and all of them reported olfactory loss. Although this study had a small sample size and no non-VSF group was included, it raised the question as to whether there is any value in raising a VSF for all cases of pituitary surgery. Our results partially agree with those of Rotenberg, although we only performed VSF for EEA and not for pituitary surgery.

Another study investigated the impact of microsurgery on the sense of smell. Actor et al²⁷ retrospectively analyzed 96 patients who underwent transnasal transphenoidal microsurgery. Olfactory performance was assessed by using the Sniffin' Sticks test and/or the Zürcher Geruchstest. After surgery, 49% of patients improved, 35% deteriorated, and 16% presented with unchanged olfactory performance.

Mucociliary transport is the physiological process that depends on the number of cilia and the beat frequency. To our knowledge,

no further studies have investigated the impact of VSF on MCT. Different studies have concluded that septoplasty improves reduced MCT and that the effect of nasal surgery on nasal mucociliary activity may be more accurately evaluated in the third rather than in the first postoperative month.^{10,28} David et al²⁹ reported that, if septoplasty surgery is successfully performed, nasal MCT significantly improves. They also found that there is no significant difference in MCT between the obstructed nasal cavity and the opposite side of the deviated septum. Shone et al³⁰ showed that MCT in nasal cavity improved after septoplasty and ESS for nasal polyposis. Studies with septal perforation patients elicited that the regeneration duration of a total layer injury of the nasal mucosa continues up to 3 months.³¹ Recently, Caicedo-Granados et al³² described an innovative technique that improves the remucosalization of the VSF donor site with a local contralateral septal mucosal flap. Patients also reported less nasal crusting and better nasal airway.

As a result, we have recently included the possibility of permanent changes in smell to the standard informed consent for these procedures when informing patients scheduled to undergo expanded endoscopic skull base surgery.

Further research on olfactory neuroepithelium and modifications on reconstruction flaps should be encouraged to prevent smell loss and alteration of mucociliary transport. The superior nasal septum incorporates part of the olfactory innervation system, so preservation of most of the cephalic strip of septal mucosa may preserve the olfactory epithelium and its function. Our group is currently investigating the impact of a modified Hadad flap with the use of a superior incision 2 to 2.5 cm below the olfactory sulcus (using microscissors instead of electrocautery) while lateralizing the inferior incision toward the inferior meatus. Thus, a large flap is obtained without damaging the olfactory neuroepithelium.

CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study to investigate the effect of skull base surgery by using VSF on olfaction and MCT in comparison with standard surgical pituitary approaches. Expanded skull base surgery with VSF reconstruction has a short-term (3 months) negative impact on patients' olfaction and MCT. In addition, patients undergoing EEA with VSF reported more nasal discharge and longer crusting time. Functioning tumors have no further negative effect on MCT and loss of smell than nonfunctioning tumors. Patients should be informed about smell loss as a consequence of endoscopic skull base surgery to prevent future legal claims. Likewise, further research and some modifications on reconstruction flaps are encouraged to avoid damaging the olfactory neuroepithelium.

Disclosures

The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article. This study was presented as an oral presentation at the European Rhinologic Society meeting, Toulouse, France, June 17 to 21, 2012.

ALOBID ET AL

REFERENCES

- Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1882-1886.
- Lund VJ, Stansberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010;(22):1-143.
- Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3364-3369.
- Pant H, Bhatki AM, Snyderman CH, et al. Quality of life following endonasal skull base surgery. *Skull Base*. 2010;20(1):35-40.
- Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:423-452.
- Hart CK, Theodosopoulos PV, Zimmer LA. Olfactory changes after endoscopic pituitary tumor resection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(1):95-97.
- Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2011;121(8):1611-1613.
- de Almeida JR, Snyderman CH, Gardner PA, Carrau RL, Vesca AD. Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery: a prospective cohort study. *Head Neck*. 2011;33(4):547-551.
- Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol*. 1983;96(1-2):167-173.
- Karaman M, Tek A. Deleterious effect of smoking and nasal septal deviation on mucociliary clearance and improvement after septoplasty. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):2-7.
- Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Furuya H. Regeneration of nasal mucosa following mechanical injury. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;486:193-201.
- Ginzel A, Illum P. Nasal mucociliary clearance in patients with septal deviation. *Rhinology*. 1980;18(4):177-181.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
- Cardestin A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44(1):83-89.
- Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(3):301-305.
- Jang YJ, Myong NH, Park KH, Koo TW, Kim HG. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(4):421-424.
- Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szwedzinska M, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up [published online ahead of print]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012.
- Kennedy DW, Cohn ES, Papel ID, et al. Transphenoidal approach to the sella: the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope*. 1984;94(8):1066-1074.
- Ikeeda K, Watanabe K, Suzuki H, et al. Nasal airway resistance and olfactory acuity following transphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhinol*. 1999;13(1):45-48.
- Zada G, Kelly D, Cohan P, et al. Endonasal transphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg*. 2003;98(2):350-358.
- Dusick J, Esposito F, Mattozo C, et al. Endonasal transphenoidal surgery: the patient's perspective—survey results from 259 patients. *Surg Neurol*. 2006;65(4):332-342.
- Higgins TS, Courtemanche C, Karakla D, et al. Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *Am J Rhinol*. 2008;22(6):649-652.
- Koren I, Hadar T, Rappaport ZH, Yaniv E. Endoscopic transnasal transphenoidal microsurgery versus the sublabial approach for the treatment of pituitary tumors: endonasal complications. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1838-1840.
- Tan LK, Jones RA. Nasal complications of the direct transnasal approach to the pituitary fossa. *Br J Neurosurg*. 1995;9(6):739-742.
- Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope*. 2009;119(2):233-238.
- Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(2):184-190.
- Actor B, Samdici J, Prömmel P, Holzmann D, Bernays RL. Olfactory improvement in acromegaly after transnasal transphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E10.
- Ulusoy B, Arbag H, Sari O, Yondenli F. Evaluation of the effects of nasal septal deviation and its surgery on nasal mucociliary clearance in both nasal cavities. *Am J Rhinol*. 2007;21(2):180-183.
- David B. The nasal septum. In: Alan GK, ed. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1987:157-158.
- Shone GR, Yardley MP, Knight LC. Mucociliary function in the early weeks after nasal surgery. *Rhinology*. 1990;28(4):265-268.
- Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):73-78.
- Caicedo-Granados E, Carrau R, Snyderman CH, et al. Reverse rotation flap for reconstruction of donor site after vascular pedicled nasoseptal flap in skull base surgery. *Laryngoscope*. 2010;120(8):1550-1552.

Resumen de los artículos

Estudio 1. OLFCAT – Olfato en la población de Catalunya.

Con el propósito de investigar las características del sentido del olfato en la población general, la prevalencia de la disfunción olfativa y sus factores de riesgo asociados, se realizó un estudio transversal poblacional, distribuyendo cuatro odorantes microencapsulados (rosa, plátano, almizcle y gas) y dos cuestionarios (olfacción de olores y características socio-demográficas) a través de 250.000 ejemplares del diario El Periódico de Catalunya. Se analizaron 9.348 encuestas, de las 10.783 recogidas, provenientes de lectores de todas las edades y género.

RESULTADOS: el perfil de estudio fue una mujer de 43 años de edad, con nivel educativo medio-alto, residente en ciudad. La función olfativa se consideró normal en el 80,6% de la población para la detección, el 56% para el reconocimiento/memoria y el 50,7% para la identificación forzada. En consecuencia, la prevalencia de disfunción olfatoria fue del 19,4% para la detección (0,3% de anosmia, 19,1% de hiposmia), el 43,5% para el reconocimiento (0,2% de anosmia, 43,3% de hiposmia) y el 48,8% para la identificación forzada (0,8% de anosmia, 48% de hiposmia). El olfato fue peor ($p < 0,0001$) en los hombres que en las mujeres para todas las edades. Hubo una disminución significativa de la detección olfativa relacionada con el aumento de edad, aunque el reconocimiento/memoria y la identificación forzada olfativa aumentaron progresivamente desde la infancia hasta la cuarta década de vida, manteniéndose después y disminuyendo a partir de la sexta década de la vida. Los factores de riesgo para la anosmia fueron: sexo masculino, historia de pérdida del olfato y una pobre autovaloración del olfato para la detección; bajo nivel educativo, pobre autovaloración del olfato y embarazo para el reconocimiento; y edad avanzada, pobre autovaloración del olfato e historia de traumatismo craneal para la identificación olfativa. El tabaco y la exposición a sustancias nocivas fueron factores de protección leve para la pérdida del reconocimiento olfativo.

Estos resultados sugieren que el sentido del olfato es mejor en las mujeres que en los hombres y que existe un proceso de aprendizaje durante la vida con deterioro olfativo en edades

avanzadas. Adicionalmente, la pobre autovaloración del olfato, historia de pérdida del olfato, los traumatismos craneales y el embarazo son factores de riesgo potenciales para la pérdida del olfato.

Estudio 2. WINECAT – Olfato en los enólogos.

Con el propósito de comparar las habilidades olfativas, tanto sensoriales como cognitivas, de los catadores de vino profesionales (enólogos) con la población general sana, se realizó un estudio en el que se comparó la olfatometría (BAST-24) en un grupo de 21 enólogos y profesores de la Escuela de Enología de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona con un grupo control de 40 voluntarios sanos, registrando la detección, el reconocimiento/memoria, la intensidad, la irritabilidad, la frescura, el placer y la identificación forzada de 20 odorantes.

RESULTADOS: los catadores de vino y controles sanos obtuvieron resultados similares en la detección olfativa (100% y 99±1%, respectivamente), aunque los catadores de vino obtuvieron una mejor puntuación en el reconocimiento/memoria (72±17%, $p<0.05$) y en la identificación forzada (85±11%, $p<0,05$) en comparación con los controles sanos (63±20% y 74±11%, respectivamente). Adicionalmente, los catadores de vino describieron más olores como intensos (80±13%, $p<0,05$) y menos olores como irritantes (18±12%; $p<0,05$) que los controles sanos (57±17% y 37±12%, respectivamente). Los catadores de vino no mostraron diferencias significativas en la percepción de frescura (45±16%) o el placer (63±12%) cuando se compararon con los voluntarios sanos (42±19% y 58±16%, respectivamente).

Estos resultados sugieren que los catadores de vino tienen mejores habilidades olfativas cognitivas (probablemente vinculados al entrenamiento olfativo) pero no sensoriales que la población sana no entrenada.

Estudio 3. Olfato en bronquiectasias y rinosinusitis crónica.

Con el propósito de evaluar el sentido del olfato en pacientes con bronquiectasias, se realizó un estudio prospectivo controlado en 91 pacientes con bronquiectasias estables, subclasificados en función de la presencia de la rinosinusitis crónica, con o sin poliposis nasal, y la etiología de las bronquiectasias. Se valoró la función olfativa mediante la olfatometría BAST-24 para determinar la detección, el reconocimiento/memoria y la identificación forzada para los olores dependientes del primer y quinto par craneal (BAST-24) en comparación con un grupo de 120 voluntarios sanos.

RESULTADOS: la mayoría de los pacientes con bronquiectasias (80,2%) cumplieron criterios de rinosinusitis crónica (RSC) y el 26,4% presentaron criterios de poliposis nasal (PN). El desempeño en las pruebas de detección, reconocimiento/memoria e identificación forzada fue significativamente peor ($p < 0,001$) en los pacientes con bronquiectasias que en los controles sanos, tanto para el primer como para el quinto par craneal. Entre los subgrupos, los pacientes con RSC presentaron una reducción significativa ($p < 0,05$) de la detección olfativa en comparación con los controles sanos y los pacientes sin RSC. Los pacientes con RSC y PN presentaron una disminución significativa ($p < 0,01$) en la detección e identificación forzada en comparación con los pacientes con RSC sin PN. Los pacientes con bronquiectasias secundarias e inmunodeficiencia humoral primaria tuvieron peor detección olfativa ($p < 0,001$) e identificación forzada ($p < 0,001$) en comparación con pacientes con bronquiectasias posinfecciosas e idiopáticas.

Estos resultados sugieren que la RSC, y sobre todo la PN, es la causa principal de la pérdida total o parcial del olfato en pacientes con bronquiectasias.

Estudio 4. CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos.

Con el propósito de evaluar la eficacia de la levocetirizina dihidrocloruro (comprimidos de 5 mg) administrada una vez al día al acostarse durante 4 semanas en comparación con

placebo para mejorar el sentido del olfato, en pacientes con rinitis alérgica persistente (PER) y pérdida subjetiva del olfato, se realizó un estudio prospectivo, doble-ciego, aleatorizado, en el que se incluyeron 27 pacientes con PER, y se evaluaron los síntomas nasales, las pruebas alérgicas cutáneas, la endoscopia nasal, la rinometría acústica, el flujo pico inspiratorio nasal (FPIN), el óxido nítrico nasal (ONn) y la olfatometría (BAST-24), al inicio del estudio y después de 7 y 30 días de tratamiento con levocetirizina (n=14) o placebo (n=13).

RESULTADOS: se observó una mejoría significativa de la pérdida del olfato, medida con escala visual analógica (EVA), después de 7 días de tratamiento con levocetirizina ($7,2 \pm 4,3$ cm; $p < 0,05$) en comparación con el placebo ($-9,4 \pm 6,2$ cm). Así mismo, la mejoría de la identificación olfativa por BAST-24 presentó una fuerte correlación ($r = 0,720$; $p < 0,05$) con la mejoría del olfato por EVA después del 30 días de tratamiento. Después de 7 días de tratamiento con levocetirizina, los valores de ONn también disminuyeron (-494 ± 188 ppb) en comparación con placebo (155 ± 284 ppb; $p < 0,05$). No obstante, la mejoría de la permeabilidad nasal medida por FPIN y rinometría acústica no fue estadísticamente significativa entre levocetirizina y placebo.

Estos resultados sugieren que la levocetirizina es efectiva para tratar la pérdida del olfato de la rinitis alérgica persistente, mayoritariamente en casos de enfermedad moderada o grave, correspondiendo esta mejoría en mayor medida a una disminución de la inflamación nasal que a un aumento de la permeabilidad nasal.

Estudio 5. Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo.

Con el propósito de evaluar el sentido del olfato de los pacientes sometidos a cirugía de base de cráneo, se realizó un estudio prospectivo con 26 pacientes con adenoma pituitario, sometidos a un abordaje transnasal transesfenoidal endoscópico (ATTE), y 14 pacientes con otros tumores benignos paraselares, intervenidos mediante un abordaje endoscópico endonasal extendido (AEEE) con un colgajo septal vascularizado (CSV). Se evaluaron la intensidad de los

síntomas (mediante EVA), la olfatometría subjetiva (BAST-24) y el tiempo de transporte mucociliar (TMC), mediante la prueba de la sacarina, antes y 3 meses después de la cirugía.

RESULTADOS: antes de la cirugía, los pacientes mostraron peores resultados en la detección, reconocimiento/memoria e identificación forzada olfativa en comparación con la población sana, mientras que ambos grupos presentaban puntuaciones similares de síntomas nasosinusales, BAST-24 y TMC. Después de la cirugía, no se observaron cambios en las puntuaciones de síntomas, a excepción de una mayor pérdida del olfato ($26,7 \pm 30,5$ mm, $p < 0,05$) y una rinorrea posterior aumentada ($29,7 \pm 30,3$ mm, $p < 0,05$) en comparación con el valor basal pre-quirúrgico ($5,2 \pm 11,3$ mm y $19,1 \pm 25,3$ mm, respectivamente). Los pacientes del grupo AEEE presentaron una mayor pérdida del olfato y rinorrea posterior por EVA en comparación con el grupo ATTE. Ambos grupos obtuvieron puntuaciones similares en la olfatometría posoperatoria. Después de la cirugía, sin embargo, los pacientes mostraron una mayor prolongación del TMC ($15,6 \pm 10,8$ min, $p < 0,05$) en comparación con el valor basal ($8,4 \pm 4,4$ min). Además, se observaron tiempos más prolongados de TMC en los pacientes sometidos a un AEEE en comparación a los sometidos a ATTEA.

Estos resultados sugieren que el abordaje quirúrgico tipo AEEE, pero no el ATTE, tiene un impacto negativo a corto plazo (3 meses) sobre el sentido del olfato y la TMC en los pacientes intervenidos de tumores de base de cráneo.

4. Discusión

4. Discusión

El sentido del olfato tiene una importancia significativa para el ser humano. Su pérdida acarrea potenciales riesgos para la nutrición (Croy I, 2014) y la seguridad (Haxel B, 2012), y afecta la calidad de vida considerablemente (Nordin S, 2011). La prevalencia de la alteración olfativa y los factores asociados de riesgo en la población general no han sido bien establecidos. También existen numerosas dudas en cuanto a su funcionamiento, la fisiopatología de su pérdida, y por lo tanto, los posibles tratamientos.

Para una mejor comprensión de la epidemiología, etiología, factores asociados, y posibilidades terapéuticas de la pérdida del olfato, se realizaron 5 estudios relacionados con el sentido del olfato para la presente tesis doctoral:

- A. Un estudio sobre la epidemiología del olfato y los factores de riesgo asociados a su pérdida en la población de Cataluña (Estudio 1, OLFACAT).
- B. Un estudio sobre la influencia del entrenamiento olfativo y la experiencia en el sentido del olfato (Estudio 2, WINECAT).
- C. Dos estudios sobre el impacto de la la patología nasal y sinusal en la pérdida del olfato
 - Uno sobre la importancia del olfato en pacientes con bronquiectasias y rinosinusitis crónica (Estudio 3, Rinosinusitis Crónica)
 - Otro sobre la importancia del olfato en la rinitis alérgica y su mejoría con antihistamínicos (Estudio 4, CIRANO).
- D. Un estudio sobre una causa yatrogénica (cirugía endoscópica nasosinusal) de pérdida olfato en pacientes con tumores de base de cráneo (Estudio 5, Cirugía Endoscópica).

1. Epidemiología y factores asociados a la pérdida del sentido del olfato

Los hallazgos más importantes del Estudio 1 (OLFACAT) permitieron dilucidar algunas cuestiones pertinentes a la epidemiología, factores de riesgo y protectores de la pérdida del olfato.

La prevalencia global de disfunción olfatoria en el caso de detección fue de 19,4 %, con una pérdida total del olfato (anosmia) de 0,3 %. A pesar de esta alta prevalencia de deterioro olfativo, sólo el 6,9 % de los sujetos consideró tener un sentido del olfato pobre o muy pobre.

El Estudio 1 (OLFACAT) estima que 1,2 millones de catalanes adultos, 7,7 millones de españoles y más de 82 millones de ciudadanos de la UE sufren algún tipo de disfunción olfativa, de los cuales 20.000 catalanes, 120.000 españoles y 1,5 millones de ciudadanos de la UE tienen una pérdida total del sentido del olfato.

Brämerson et al. (2004) describieron una prevalencia general de deterioro olfativo de 19,1% en una población sueca que era muy similar a la nuestra (19,4 %). Esta prevalencia es considerablemente mayor que la auto-percepción de pérdida del olfato en el NGSS (1,4 %) (Wysocki CJ, 1989) y en nuestro propio estudio, donde el 6,9% de los participantes consideraron tener un sentido del olfato pobre o muy pobre, lo que sugiere una baja sensibilidad para la evaluación subjetiva de la pérdida de olfato. El hecho de que muchas personas pueden no ser conscientes de su disfunción olfativa, especialmente las personas mayores y/o personas que viven solas, implica un mayor riesgo tanto para los problemas nutricionales (Davis L, 1992) como para la seguridad de cara a un potencial incendio doméstico o fuga de gas (Chalke HD, 1957).

Envejecimiento

En el Estudio 1 (OLFACAT) se observó un descenso significativo de la detección olfativa en relación a la edad para ambos sexos. Sin embargo, las habilidades cognitivas (reconocimiento/memoria e identificación forzada) se incrementaron y/o mantuvieron hasta la sexta década de la vida, y disminuyeron a partir de entonces.

En concordancia con estos resultados, otros estudios epidemiológicos anteriores han indicado que la capacidad de detección olfativa se deteriora con el envejecimiento, incluso en individuos sanos (Doty RL, 1997) y desde la segunda a la octava década de vida (Doty RL, 1984). Nuestros resultados también están en la misma línea de los estudios NGSS (Wysocki CJ, 1989) y otros en los que la disminución de la percepción del olfato con la edad es universal en todos los sujetos, independientemente del origen de los odorantes, las variables medidas o la diversidad cultural (Wysocki CJ, 1989; Larson M, 2004). Con respecto a las funciones olfatorias cognitivas (memoria e identificación), observamos un aumento en el rendimiento durante las primeras décadas de la vida, llegando a un máximo entre la tercera y quinta década, con una posterior disminución a partir de la sexta. Larsson et al. (2004) describieron como el incremento de la edad se asocia con una mayor capacidad para identificar el olor de plátano (amilacetato). El Estudio 1 (OLFACAT), en concordancia con los hallazgos del NGSS (Wysocki CJ, 1989), encontró no sólo una mayor capacidad para reconocer e identificar el plátano, sino también para la rosa y el gas, que se incrementan progresivamente hasta la quinta década de la vida, para disminuir a partir de entonces. Debido al hecho de que la exposición repetida a odorantes y el entrenamiento olfativo pueden aumentar las habilidades de identificación olfativa sin modificar la detección olfativa, como se demuestra en el Estudio 2 (WINECAT), estos hallazgos podrían ser explicados por la adquisición de habilidades cognitivas olfatorias con la experiencia a lo largo de la vida.

La mejoría de las habilidades para la identificación olfativa con la edad, pero no para la detección, podría ser explicada por la adquisición de habilidades cognitivas a través de la experiencia y el aprendizaje. Entre los posibles mecanismos propuestos para explicar la pérdida olfativa relacionada con la edad está la sustitución del neuroepitelio olfatorio por epitelio respiratorio causado por enfermedad o exposición a contaminantes (Nakashima T, 1984), la calcificación de la lámina cribiforme (Krmptotic-Nemanic J, 1969), la atrofia de los bulbos olfatorios (Rombaix P, 2006), la disminución del número de glomérulos/células mitrales en el

tracto olfatorio (Meisami E, 1998), y/o la pérdida de volumen en el lóbulo temporal (Jernigan TL, 2006).

Género

De manera similar a otros estudios previos (Wysocki CJ, 1989; Brämerson A, 2004; Murphy C, 2002), en el Estudio 1 (OLFACAT) las mujeres tuvieron un mejor desempeño en las tareas olfativas en comparación con los hombres del mismo grupo de edad, así como una mejor auto-percepción del sentido del olfato. Esta diferencia de género se mantuvo a lo largo de todo el ciclo de vida, y aumentó considerablemente después de la séptima década de la vida. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias de género en la detección e identificación olfativas, aunque las mujeres hayan sido ligeramente mejores (Larsson M, 2000). Hay que señalar que a pesar de que los porcentaje de identificación olfativa correcta (54,1% en las mujeres, el 44,3% en los hombres) son inferiores a los encontrados en el estudio de validación del "Barcelona Smell Test - BAST-24" (Cardesín 2006), en el cual basamos el presente estudio, una posible explicación podría ser que el Estudio 1 (OLFACAT) se realizó en la población general, que incluye sujetos sanos y enfermos, mientras que en el estudio de validación del BAST-24 todos los participantes eran sanos.

Embarazo/Menstruación

Curiosamente, en el Estudio 1 (OLFACAT) se observó que el embarazo, pero no la menstruación, se asoció con la falta de reconocimiento/memoria de los olores. Los cambios en la percepción del olor durante el embarazo se han investigado en estudios pequeños con resultados controvertidos (Wohlgemuth C, 2008), relacionando la disfunción olfativa más con cambios en la sensibilidad nasal que con la percepción olfativa real (Nordin S, 2004). Claramente, pero no de forma significativa, nuestro estudio mostró que las mujeres tenían un mayor riesgo de anosmia de reconocimiento/memoria durante el embarazo (n=125, OR=6,94).

Antecedente de pérdida del olfato

Además del género masculino y el envejecimiento, en el Estudio 1 (OLFACAT) observamos que el antecedente de pérdida del olfato transitoria durante más de una semana se asociaba a un deterioro en la detección olfativa, el reconocimiento/memoria y la identificación forzada de los olores. Sabemos que la disfunción olfativa postviral es una de las causas más frecuentes de pérdida del olfato y cuya recuperación espontánea podría tardar hasta dos años (Rombaux P, 2006; Welge-Lüssen A, 2006).

Traumatismo Craneal

Por otra parte, los participantes de la encuesta del Estudio 1 (OLFACAT) con antecedentes de traumatismo craneal tenían un mayor riesgo de anosmia en la identificación forzada. Una de las principales causas de disfunción olfatoria, que afecta a todas las edades, es la lesión por traumatismo cerebral, secundaria a un daño parcial o total de los bulbos y tractos olfatorios. Esto podría implicar lesiones en los lóbulos frontal y temporal, ya que la anosmia generalmente se correlaciona con la gravedad del traumatismo (Sigurdardottir S, 2010).

Tabaquismo

Los estudios sobre el impacto del tabaquismo en el sentido del olfato no son concluyentes, especialmente cuando se consideran diferentes cualidades olfativas. Algunos estudios han descrito los efectos adversos sobre la detección, la identificación y la intensidad de la percepción para algunos olores (Murphy C, 2002; Frye RE, 1990; Vennemann MM, 2008) mientras que otros no han encontrado diferencias en la detección o la discriminación de olores (Landis BN, 2004; Nordin S, 2004; Hubert HB, 1980). En el Estudio 1 (OLFACAT) observamos que fumar podría ser un factor protector leve, pero significativo para las habilidades cognitivas olfativas. Una explicación para este hallazgo contradictorio podría ser la activación de un subtipo selectivo de receptores nicotínicos en el bulbo olfatorio. Por ejemplo, en trastornos neurodegenerativos tales como la Enfermedad de Parkinson (EP), la pérdida olfativa es considerada como un síntoma temprano que se correlaciona con la progresión de la enfermedad

(Haehner A, 2009). Además de la actual evidencia que sugiere el efecto protector del tabaquismo en la EP, estudios recientes sugieren que la terapia con agonistas del receptor de nicotina median la mejora de la memoria olfativa en ratas (Rushforth SL, 2010) y podría retrasar el progreso de la neurodegeneración en la EP (Shimohama S, 2009). Sin embargo, aún se necesitan estudios epidemiológicos y fisiopatológicos que tomen en cuenta las diferentes cualidades olfativas (detección, memoria e identificación) para esclarecer el efecto del tabaco en el sentido del olfato.

Efecto de la educación, la experiencia y el entrenamiento olfativo sobre el sentido del olfato

Otro hallazgo interesante en el Estudio 1 (OLFACAT) fue que las habilidades olfativas se correlacionaron positivamente con un nivel de la educación superior a la educación primaria. Se sabe que la identificación olfativa y la memoria semántica comparten el mismo dominio (Larsson M, 1997), y que el nivel educativo es uno de los indicadores predictivos más importantes del deterioro cognitivo con la edad, con déficits cognitivos que ocurren antes y de manera más intensa en personas con un bajo nivel educativo (Ardila A, 2000). Desde el punto de vista olfativo, la educación y el entrenamiento pueden contribuir al desarrollo de un amplio repertorio de estrategias cognitivas para ayudar al rendimiento de tareas de memoria verbal, tales como la identificación de olores (Angel I, 2010).

Estos hallazgos concuerdan con los resultados del Estudio 2 (WINECAT), donde se compararon las habilidades olfativas de enólogos con las de controles sanos no entrenados mediante una olfatometría que había sido validada previamente para esta población. En nuestro estudio los enólogos tuvieron una mayor capacidad para identificar (no así para detectar), correctamente los olores que la población sana no entrenada.

Numerosos estudios han descrito como la capacidad de discriminación olfativa mejora rápidamente con la exposición repetida a diferentes odorantes (Jehl C, 1995). Robin et al. (1988) describieron una mejoría en la discriminación olfativa después de que los sujetos fueron

entrenados durante una hora, pero sin observar mejoría de la discriminación de olores no usados en el entrenamiento.

Ante la exposición repetida a 4 odorantes, Rabin et al. (1986) observaron también que los umbrales de detección pueden disminuir progresivamente. Sin embargo, algunos autores han descrito como la sensibilidad a los olores disminuye con la exposición repetida a dichos olores por vía orthonasal o retronasal, tomando un tiempo considerable (latencia) recuperar totalmente la sensibilidad olfativa una vez retirado el olor (Lawless H, 1997; Berglund B, 1992; Gaskin JA, 2008; Hummel T, 1999).

En un estudio reciente, Hummel et al. evaluaron el impacto de la exposición a altas concentraciones de olores ambientales sobre la función olfativa en general, comparando de 58 empleados de perfumerías con controles que trabajaban en ambientes menos olorosos, emparejándolos por edad y sexo (Hummel, 2004). No encontraron ninguna diferencia entre los grupos en la identificación o en los umbrales olfativos, aunque los sujetos que trabajaban en perfumerías tuvieron un desempeño mejor rendimiento en la discriminación supraumbral de los olores. Estos hallazgos sugieren que la exposición a los olores produce un aumento en la capacidad de discriminación olfativa.

Recientemente se ha observado que el entrenamiento con odorantes puede mejorar la función olfativa en pacientes con hiposmia postinfecciosa (Damm M, 2013; Konstantinidis I, 2013; Geißler K, 2013), por Enfermedad de Parkinson (Haehner A, 2013) o de diversas etiologías (Hummel T, 2009). Este es un importante hallazgo clínico debido a que una cuarta parte de los pacientes que consultan a una clínica del olfato, piensan que su enfermedad no ha sido manejada correctamente (Landis N, 2009), y además porque sugiere que el sentido del olfato podría tener la capacidad plástica de cambiar y recuperarse.

La mayoría de los estudios acerca del olfato de los enólogos comparan sujetos con diferentes niveles de experiencia o formación, confirmando que los expertos en vino pueden llevar a cabo en un nivel superior a los novatos las tareas de discriminación, reconocimiento, o

descripción correcta de una muestra de vino. En 1990, Salomón sugirió que la superioridad de los expertos en vinos podría estar basada en un uso más consistente de las descripciones verbales (Solomon G, 1990). Sin embargo, un estudio posterior demostró que los catadores de vino son mejores para discriminar entre vinos, incluso en ausencia de las habilidades lingüísticas asociadas con la formación oficial en enología (Hughson AL, 2001). Estos hallazgos fueron corroborados posteriormente por Parr et al. mediante la comparación de 11 enólogos expertos y 11 novatos (Parr W, 2002). Los umbrales de detección de alcohol n-butílico no difirieron entre grupos, pero los expertos mostraron una discriminación olfativa superior en comparación con los novatos para los olores correspondientes al vino. Sin embargo, los expertos no fueron superiores en la identificación olfativa; ni experiencia afecta a la consistencia de etiquetado del vino olores pertinentes. A pesar de que no encontraron correlación entre el reconocimiento del olor y la consistencia de identificación del vino por cualquiera de los participantes (expertos o principiantes), se observó una tendencia hacia la superioridad de los novatos que puede haber sido significativa si la muestra hubiese sido mayor, lo que sugiere que la habilidad verbal puede incluso interferir con rendimiento olfativo en jueces expertos del vino (Parr W, 2002). Para reducir al mínimo las ventajas de los expertos y mejorar la medición sensorial y el rendimiento de los no expertos, Zamora et al. utilizaron una lista de descripciones generadas por evaluadores entrenados, para comparar el desempeño de los expertos del vino y sujetos entrenados en análisis sensorial, pero con poca experiencia en la cata de vinos (Zamora M, 2004). Observaron que el panel entrenado alcanzó un nivel más alto de consenso, mientras que los expertos en vino pudieron discriminar mejor entre los atributos y fueron mejores en términos de replicación (Zamora M, 2004). En un estudio reciente, se demostró que la experiencia no ligada a educación también puede mejorar las capacidades de reconocimiento del vino (Hughson A, 2009).

Hasta llegar a nuestra investigación, sólo un estudio había comparado el sentido del olfato entre enólogos y controles no entrenados para la detección olfativa de odorantes relacionados y no relacionados al vino (Bende M, 1997). Utilizaron eugenol ("clavo") y citral

("limón") en un ejercicio en el que los participantes debían discriminar entre eugenol y una mezcla de eugenol con citral en concentraciones crecientes. Se observó que los enólogos requirieron una concentración de citral menor para identificar la mezcla. Cuando se midieron los umbrales absolutos para n-butanol, los enólogos mostraron resultados similares al grupo de no expertos. Los enólogos sí que se desempeñaron significativamente mejor en la identificación de 16 odorantes con respecto a los controles. Sin embargo, este efecto fue predominantemente debido a unos pocos olores (limón, naranja, canela, lila), así que los autores calcularon un "factor de experiencia" para determinar hasta qué punto estos olores estaban relacionados con la experiencia del vino, y encontraron que dicho factor se correlacionó significativamente con el número de respuestas correctas en los enólogos expertos. Parece entonces lógico esperar que, en un nivel elemental, los expertos muestren una mayor precisión en la identificación de componentes. Esta hipótesis se confirma por el hallazgo de que cuando los expertos y los novatos fueron sometidos a 16 olores y, a continuación, después de cada olor, se les pedía identificar la respuesta correcta en una lista de cuatro alternativas, los expertos mostraron una mayor precisión en la tarea. Si bien hubo una tendencia a que los enólogos superaran a los controles en el conjunto de los 8 odorantes con mayor "factor de experiencia", no se encontró tal tendencia en el conjunto de los 8 odorantes con menor "factor de experiencia". Estos hallazgos sugieren que las habilidades superiores de los enólogos, en lugar de reflejar capacidades sensoriales superiores, indican que la experiencia profesional contribuye al aprendizaje perceptivo en la identificación olfativa.

En el Estudio 2 (WINECAT), aunque no utilizamos pruebas de discriminación o umbral olfativo, usamos una prueba de olfato (olfatometría BAST-24) validada previamente para la población estudiada, que incluye olores habituales, para comparar el rendimiento de los enólogos con el de los controles no entrenados. Este estudio confirma la evidencia previa de que el desempeño olfativo es facilitado por el aprendizaje perceptivo. Aunque estudios previos que comparan enólogos expertos y novatos, han encontrado diferencias en la discriminación de

olores, no las han encontrado en la identificación olfativa. Sin embargo, cuando Bende et al. compararon los enólogos con controles, observaron que los enólogos eran mejores en identificar los olores relacionados con el vino (Bende, 1997). Estos resultados sugieren que la habilidad para identificar olores está relacionada con el aprendizaje perceptivo y que los enólogos poseen una habilidad adquirida para identificar olores relacionados con el vino, como los presentes en nuestra olfatometría (anís, vainilla, rosa, naranja, plátano, piña). Aunque los controles están expuestos a estos olores durante la vida cotidiana, no han sido entrenados formalmente para identificarlos.

Otro hallazgo interesante del Estudio 2 (WINECAT) es que los catadores de vino describen más olores como intensos pero menos olores como irritantes en comparación al grupo control. Esto podría deberse al uso más consistente de las descripciones verbales asociados a la formación en enología o a una mayor sensibilización y nivel de la tolerancia en sujetos entrenados para detectar pequeños cambios en la composición de los odorantes. Esto también podría ser explicado por cambios periféricos funcionales. Se ha demostrado que la exposición repetida a un odorante (androsteno) puede incrementar la sensibilidad a dicho odorante en el neuroepitelio olfatorio de ratas genéticamente anósmicas (Wang H, 1993) y de los receptores olfatorios en el salmón (Nevitt G, 1994) (fenil-etil-alcohol).

La falta de superioridad de los enólogos sobre los controles en la detección olfativa puede explicarse por el hecho de que los enólogos no tienen formación en la detección por sí misma, lo que implica que el aprendizaje olfativo no se transfiere desde la tarea de identificación a la detección de olores. Otra hipótesis es que la detección es puramente sensorial y por lo tanto no se alterada con el entrenamiento, mientras que la identificación es una tarea cognitiva susceptible de ser mejorada con el aprendizaje.

2. Alteración del olfato en la patología inflamatoria crónica de la vía aérea

A. Rinosinusitis Crónica

La patología inflamatoria de la vía aérea superior constituye una de las principales causas de pérdida del olfato. La rinosinusitis crónica (RSC) con poliposis nasal grave tiene por lo general un impacto negativo sobre la función olfativa (Alobid I, 2010), sin embargo, en el Estudio 1 (OLFACAT) no identificamos la RSC como un factor de riesgo para la pérdida del olfato. Este hallazgo controvertido también ha sido descrito en otros estudios (Nordin S, 2004) y podría deberse bien a naturaleza leve de la enfermedad o a errores de auto-diagnóstico entre los participantes.

Actualmente las alteraciones de las vías aéreas superiores e inferiores se consideran una misma entidad conocida bajo el concepto de “una vía aérea, una enfermedad”. Así se ha observado que a mayor afectación pulmonar en enfermedades como el asma, fibrosis quística, discinesia pulmonar primaria o bronquiectasias pulmonares, existe mayor afectación también de la vía aérea superior (RSC con o sin poliposis nasal) (Fokkens WJ, 2012).

El Estudio 3 (rinosinusitis crónica) fue el primer estudio que describió en profundidad las características de la disfunción olfativa en pacientes afectados de bronquiectasias (BQ) y patología nasosinusal asociada. En este estudio se observó un claro deterioro de la función olfativa en la de la función olfatoria de los pacientes con BQ en comparación con controles sanos, particularmente en los pacientes con rinosinusitis crónica (RSC), siendo mayor en los pacientes con poliposis nasal (PN) y en los pacientes con bronquiectasias por inmunodeficiencia humoral primaria (IHP).

Estos resultados apoyan firmemente la idea de que las bronquiectasias y la patología nasosinusal asociada, tienen un impacto moderado en el sentido del olfato.

Se sabe que los pacientes con RSC y PN pueden tener una disfunción olfativa y que los asmáticos, sobre todo aquellos con asma persistente, tienen un mayor impacto en la pérdida

del olfato. La pérdida del olfato puede ser utilizada como una herramienta clínica para identificar tanto la PN como la gravedad del asma (Alobid I, 2010). Estudios previos de nuestro grupo (Guilemany JM, 2006, 2009) han demostrado que el 77% de los pacientes con bronquiectasias post-infecciosas o idiopáticas cumple los criterios EPOS para el diagnóstico de RSC, observando poliposis nasal en la endoscopia en el 25% de los pacientes. El óxido nítrico nasal (ONn) fue significativamente menor en los pacientes con poliposis nasal que en aquellos sin ella, y estaba inversamente correlacionado con la ocupación del complejo ostiomeatal. En la TC de tórax se observó que los pacientes con RSC tenían una mayor extensión de las bronquiectasias que los pacientes sin RSC. Las bronquiectasias se han asociado con la pérdida del sentido del olfato, particularmente en pacientes con RSC y sobre todo en aquellos con PN. La presencia de esta pérdida olfativa parece estar asociada con la presencia de RSC grave en pacientes con bronquiectasias. Adicionalmente, la presencia de RSC en los pacientes con bronquiectasias se relaciona con un mayor impacto en su calidad de vida (Guilemany JM, 2006) una mayor prevalencia de colonización microbiana potencialmente patógena (Angrill J, 2002), y una extensión mayor de las bronquiectasias (Guilemany JM, 2009).

Dos causas potenciales pueden estar involucrados en la patogénesis de la disfunción olfatoria en los pacientes con bronquiectasias: la obstrucción y la inflamación nasal. El presente estudio demuestra que existe una estrecha relación entre la disfunción olfativa (BAST-24), la obstrucción nasal (rinomanometría acústica) y los cambios inflamatorios nasales (ONn). Estos resultados sugieren que los trastornos olfativos en los pacientes con BQ pueden tener una etiología mixta en la que los principales factores responsables son tanto la obstrucción nasal como la inflamación nasosinusal.

Clásicamente, la fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria y las bronquiectasias por inmunodeficiencia estaban relacionadas con una mayor prevalencia de RSC (Vendrell M, 2008). En el Estudio 3 (rinosinusitis crónica), los pacientes con IHP tuvieron una mayor pérdida del olfato, tanto por la escala Likert como por la olfatometría BAST-24, así como un mayor ocupación

nasosinusal en la TC, una mayor extensión de las bronquiectasias y una tendencia a una peor función pulmonar.

Ningún estudio había investigado previamente el sentido del olfato en los pacientes con bronquiectasias usando la olfatometría. El Estudio 3 (rinosinusitis crónica) es la primera investigación que demuestra un impacto moderado de las bronquiectasias en el sentido del olfato con una correlación entre la gravedad de la RSC y la pérdida del olfato. También es el primero en mostrar resultados que sugieren una etiología mixta (obstrucción + inflamación) como una explicación para estos trastornos del olfato. Por lo tanto, una simple pregunta a los pacientes con bronquiectasias acerca de su sentido del olfato puede ser una guía razonable para definir la posible existencia de RSC con/sin PN además de identificar a los pacientes con una mayor gravedad de las bronquiectasias.

En resumen, la RSC con o sin PN, es la principal causa de pérdida parcial o total del olfato en los pacientes con bronquiectasias. La TC nasosinusal y los síntomas nasales nos darán el diagnóstico de RSC, pero para evaluar la presencia de pólipos nasales, la endoscopia nasal es obligatoria (Fokkens WJ, 2012). En la práctica clínica, un importante número de pacientes con asma y/o bronquiectasias nunca son diagnosticados de su enfermedad inflamatoria nasosinusal asociada. Por lo tanto, un síntoma de alerta como "la pérdida del olfato" puede ayudar a los médicos a derivar a los pacientes a un especialista otorrinolaringólogo para un mejor diagnóstico y manejo de su RSC. Esto podría también ayudar a los médicos a prevenir las exacerbaciones respiratorias de los pacientes con BQ.

Todo esto conlleva además la necesidad de crear unidades multidisciplinarias, con la colaboración de los neumólogos, alergólogos y otorrinolaringólogos, para mejorar el manejo global, la atención y el seguimiento de estos pacientes.

B. Rinitis alérgica

Diversos estudios han descrito que la RA grave tiene un impacto moderado en la pérdida del olfato (Apter AJ, 1999; Guilemany JM, 2009), y algunos estudios han investigado la mejoría del olfato con el tratamiento antihistamínicos (Meltzer EO, 1998; Hilberg O, 1995) en la RA.

El Estudio 4 (CIRANO) fue el primero en describir la mejoría del sentido del olfato en pacientes con rinitis alérgica persistente (PER) tras el tratamiento con levocetirizina en comparación con el placebo. En dicho estudio la levocetirizina mejoró la pérdida del olfato medida por escala visual analógica, el picor nasal, los estornudos, la puntuación de la escala global de síntomas de rinitis (EGSR) y la calidad de vida después del tratamiento.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que la levocetirizina, además de los síntomas nasales y de la calidad de vida, también es capaz de mejorar temporalmente la pérdida del olfato en pacientes con PER, siendo la evaluación del sentido del olfato por EVA más sensible a los cambios que la olfatometría subjetiva (BAST-24).

Pocos estudios han descrito anteriormente los trastornos del olfato en pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE) (Meltzer EO, 1998; Simola M, 1998; Moll B, 1998; Apter AJ, 1995) y rinitis alérgica perenne (RAP) (Moll B, 1998; Apter AJ, 1995) vinculados a la inflamación y no a la obstrucción nasal. Utilizando los criterios ARIA (Bousquet J, 2008), nuestro grupo demostró en un estudio anterior que la PER induce una pérdida del olfato moderada (Guilemany JM, 2009-B). Sin embargo, la auto-percepción subjetiva de hiposmia esta asociada principalmente a la PER moderada-grave. Por lo tanto, una simple pregunta sobre el sentido del olfato puede ser una guía razonable en la definición de la gravedad de la PER.

La levocetirizina es un agonista inverso de los receptores H₁ con eficacia probada tanto en RAE como en RAP, así como en PER. En el estudio XPERT (Bachert C, 2004), un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con 6 meses de seguimiento de pacientes con PER (n=551) que recibieron levocetirizina (5 mg/día) o placebo. La levocetirizina mejoró

significativamente los síntomas nasales y oculares desde la primera semana, mientras que la congestión nasal sólo mejoró después de 5 semanas de tratamiento. En nuestro estudio la levocetirizina también mejoró significativamente el prurito nasal, los estornudos, la puntuación total de los síntomas y la EGSR medida por EVA desde la primera semana de tratamiento. Al igual que en el estudio XPERT, nuestros datos no muestran una mejoría de la congestión nasal después de un mes de tratamiento con levocetirizina.

A diferencia de nuestros resultados, un estudio reciente (ACCEPT-2) (Bousquet J, 2010) observó una mejoría en la congestión nasal después de 29 días de tratamiento con desloratadina. En los pacientes con PER, la rupatadina y cetirizina también fueron significativamente más efectivos que el placebo en los síntomas nasales a la cuarta y octava semana de tratamiento, pero sólo la rupatadina produjo diferencias significativas en los síntomas nasales en la décimo segunda semana.

En el Estudio 4 (CIRANO), la levocetirizina mejoró la pérdida del olfato medida por EVA, pero no por olfatometría (BAST-24). A pesar del tamaño de la muestra, es evidente que la valoración de la disfunción olfativa mediante EVA es más sensible que la olfatometría para detectar una mejoría en el sentido del olfato.

La patogénesis de la disfunción olfativa en la rinitis alérgica (RA) no ha sido establecida profundamente. Los pacientes con RA han demostrado una estrecha correlación entre la pérdida del olfato y los marcadores inflamatorios tales como proteína catiónica eosinofílica (Klimek L, 1997) y los eosinófilos en sangre (Rydzewski B, 2000). De hecho, el tratamiento con corticoides intranasales mejora la pérdida del olfato en pacientes con RA (Hilberg O, 1995). En un estudio previo de nuestro grupo (Guilemany JM, 2009-B) se sugiere que la pérdida del olfato en pacientes con PER puede tener una etiología mixta en la que dos factores principales pueden ser responsables: la obstrucción nasal y la inflamación nasosinusal. En el Estudio 4, la mejoría olfativa tras levocetirizina parece estar más relacionada con los cambios antiinflamatorios medidos por ONn que por cambios de permeabilidad nasal. El pequeño número de pacientes en

este estudio piloto podría ser la razón de la falta de significación en la permeabilidad nasal. Sin embargo, hubo una fuerte correlación entre la mejoría de la identificación del olor por BAST-24, la mejoría de la pérdida del olfato por EVA, y la disminución de la inflamación nasal por ONn. En los pacientes con PER, el Estudio 4 (CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos) es el primero que demuestra el efecto antiinflamatorio de la levocetirizina medido por una técnica no invasiva (ONn). No se observaron cambios en la permeabilidad medidos por flujo pico inspiratorio nasal (FPIN) ni rinometría acústica en el grupo de levocetirizina en comparación con el placebo.

3. Alteración del olfato en pacientes intervenidos de cirugía de base de cráneo por vía endoscópica nasal.

Dado que en los abordajes endoscópicos para la resección de tumores de base de cráneo es posible la afectación total o parcial del neuroepitelio o las vías olfatorias, bien sea por la resección del tejido olfatorio o por inflamación secundaria a la intervención, cabe la posibilidad de que exista un impacto negativo sobre la función olfatoria en estos pacientes tras la cirugía.

Los síntomas nasosinuales después de la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) han sido ampliamente estudiados en la RSC. La función olfativa medida por la prueba “*Sniffin’ Sticks test*” mejora significativamente 3,5 meses después de la cirugía en los pacientes sometidos a CENS, pero no en aquellos sometidos a septoplastia (Schriever VA, 2012). Estos resultados pueden no ser aplicables a la cirugía endoscópica de base de cráneo, debido a la utilización de técnicas más agresivas y la ausencia de mucosa inflamatoria. En un estudio reciente, Almeida et al. (2011) demostraron que la formación de costras nasales (98%) y la rinorrea (46%) son los síntomas postoperatorios más frecuentes, con períodos de duración más prolongados para los casos complejos, pero no para los pacientes con CSV o injertos de grasa. La mayoría de los pacientes no experimentó ningún cambio en el sentido del olfato; sólo un 7,9% presentaba una disminución en la capacidad olfativa después de la cirugía.

En el Estudio 5 (cirugía endoscópica) el abordaje endonasal extendido (AEE), pero no el abordaje transnasal transefenoidal endoscópico (ATTE), tuvo un impacto negativo a corto plazo (3 meses) en el transporte mucociliar (TMC) y la pérdida del olfato medida por EVA.

Muchos estudios anteriores se basaron en la auto-valoración del olfato y en medidas no objetivas para determinar la función olfativa. Kennedy et al. observaron que el abordaje sublabial transeptal transefenoidal producía alteraciones olfativas en el 1,5 al 12% de los pacientes, probablemente debido a la lesión del septo cartilaginoso y la inflamación de la hendidura olfativa (Kennedy, 1984). Igualmente, Ikeda et al. evidenciaron una disminución de la función olfativa en el 12% de los pacientes sometidos al abordaje sublabial transeptal (Ikeda, 1999). Zada et al. observaron en un estudio retrospectivo un deterioro moderado-grave del sentido del olfato en el 9% de los pacientes después de un ATTE (Zada, 2003). Dusick et al. realizaron otro estudio retrospectivo donde evidenciaron que 10,4% de los pacientes referían una pérdida moderada del olfato (Dusick, 2006). Higgins et al. encontraron un 2-12% de incidencia de anosmia e hiposmia en pacientes intervenidos mediante el abordaje transeptal (Higgins, 2008). Koren et al. observaron hiposmia y anosmia en el 10% de los pacientes que se habían sometido a un ATTE (Koren, 1999). Por su parte, Tan y Jones encontraron un 4% de pacientes con hiposmia (Tan y Jones, 1995). En el Estudio 5 (Olfato tras cirugía endoscópica de base de cráneo) observamos un 12% de anosmia, en concordancia con otros estudios previos (EVA>70). Además, nuestro estudio demostró que también aquí la EVA es más sensible a las alteraciones del olfato que la olfatometría subjetiva (BAST-24) como se mencionó en el Estudio 4 (CIRANO – Olfato en la rinitis alérgica y efecto de los antihistamínicos).

Hasta ahora sólo dos estudios habían investigado el efecto de la cirugía endoscópica de la base del cráneo en el olfato usando la olfatometría. Hart et al. estudiaron 45 pacientes después ser sometidos a una resección endoscópica de un tumor de pituitaria usando el Test de UPSIT (Hart, 2010). Observaron una diferencia transitoria entre las puntuaciones de la olfatometría preoperatoria y al primer mes postoperatorio. A los 3 meses postoperatorios, no

encontraron diferencias significativas en las pruebas de función olfativa. Llegaron a la conclusión de que, aunque el abordaje endoscópico transnasal de la silla turca elimina estructuras que son conocidas por contribuir a la función olfativa, no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el sentido del olfato. En ese estudio, sin embargo, el impacto del CSV en el olfato no se investigó. Rotenberg et al. estudiaron 17 pacientes con tumores de hipófisis después de ATTE y CSV (Rotenberg, 2011). Todos los pacientes referían pérdida del olfato. Usando la olfatometría UPSIT, se detectó hiposmia en todos ellos. A pesar de que la muestra era pequeña y que no se incluyó ningún grupo sin CSV, este estudio plantea la cuestión de si hay una necesidad real de realizar un CSV en todas las cirugías de hipófisis. Nuestros resultados concuerdan parcialmente con los de Rotenberg, aunque sólo se realizó CSV para los AEE y no para la cirugía hipofisaria.

Otro estudio investigó el impacto de la microcirugía en el sentido del olfato. Actor et al. realizaron un análisis retrospectivo de 96 pacientes que se sometieron a una microcirugía transnasal transesfenoidal (Actor, 2010). El sentido del olfato se evaluó mediante la prueba *Sniffin' Sticks Test* y/o la prueba *Zürcher Geruchstest*. Después de la cirugía, el 49% de los pacientes mejoraron, el 35% empeoraron, y el 16% no presentó cambios de la función olfativa.

Para entender los mecanismos involucrados, debe estimularse la realización de nuevos estudios sobre el neuroepitelio olfatorio, así como la modificación de los colgajos de reconstrucción de los abordajes endoscópicos de la base del cráneo anterior, para prevenir la pérdida del sentido del olfato. La parte superior del septo nasal contiene parte del sistema de inervación sensorial olfativa, así que respetando una franja cefálica de la mucosa septal se podría preservar el neuroepitelio olfatorio y su función. Nuestro grupo está actualmente investigando el impacto de un colgajo de Hadad modificado utilizando una incisión superior 2-2,5 cm por debajo del surco olfatorio (con micro tijeras en lugar de electrocauterización), extendiendo lateralmente la incisión inferior hacia el meato inferior. De esta manera, posiblemente pueda obtenerse un colgajo grande sin dañar el neuroepitelio olfatorio.

5. Conclusiones

6. Conclusiones Finales

1. Existe una alta prevalencia de hiposmia (19%) y anosmia (0,3%) en la población general, aunque sólo el 7% de los sujetos considera tener un sentido del olfato pobre.
2. La capacidad de detección olfativa se deteriora progresivamente a lo largo de la vida, pero las habilidades cognitivas olfativas se incrementan con la experiencia adquirida en las primeras décadas de la vida para posteriormente decaer a partir de la sexta década de vida.
3. El sentido del olfato de las mujeres es superior al de los hombres para todas las edades.
4. El embarazo, el sexo masculino, la mala auto-valoración del olfato, un bajo nivel educativo y el envejecimiento son factores de riesgo para la pérdida del sentido del olfato; mientras que la exposición a sustancias tóxicas y fumar son factores protectores moderados.
5. Gracias al entrenamiento y la experiencia, los enólogos poseen una mayor capacidad de identificación, pero no de detección, olfativa que las personas no entrenadas.
6. Existe un claro deterioro de la función olfativa en los pacientes con bronquiectasias en comparación con controles sanos, particularmente en los pacientes afectados de rinosinusitis crónica, poliposis nasal e inmunodeficiencia humoral primaria.
7. La levocetirizina mejora la pérdida del olfato medida por EVA en pacientes con rinitis alérgica persistente después de 7 días de tratamiento gracias a la disminución de la inflamación nasal.
8. El abordaje endonasal extendido, pero no el abordaje transnasal transesfenoidal endoscópico, tiene un impacto negativo a corto plazo (3 meses) en el sentido del olfato de los pacientes sometidos a cirugía de base de cráneo.

7. Bibliografía

6. Bibliografía

- Abolmaali ND, Kühnau D, Knecht M, Köhler K, Hüttenbrink KB, Hummel T. Imaging of the Human Vomeronasal Duct. *Chem Senses* 2001;26:35-39.
- Actor B, Sarnthein J, Prömmel P, Holzmann D, Bernays RL. Olfactory improvement in acromegaly after transnasal transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2010;29:E10.
- Ahlstrom R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T. A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *Am J Otolaryngol* 1987;8:1-6.
- Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life. Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60:452-458.
- Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, Picado C, Mullol J. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 2014;124:50-56.
- Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Benitez P, Picado C, Mullol J. The impact of asthma severity on the sense of smell in patients with nasal polyposis. *Allergy* 2010;65:632.
- Alobid I, S Cardelús, P Benítez, S Centellas, J Berenguer, C Picado, M Bernal-Sprekelsen, J Mullol. The impact of asthma severity on the sense of smell in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Rhinology* 2011;49:519-524.
- Altundag A1, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, Hummel T. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *J Craniofac Surg* 2014;25:359-362.
- Amoores JE, Venstrom D, Davis AR. Measurement of specific anosmia. *Percept Mot Skills* 1968;26:143-164.
- Amoores JE, Venstrom D. Sensory analysis of odor qualities in terms of stereochemical theory. *J Food Sci* 1966;31:118-128.
- Andersen I, Lundquist G, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:301-305.
- Angel L, Fay S, Bouazzaoui B, Baudouin A, Isingrini M. Protective role of educational level on episodic memory aging: an event-related potential study. *Brain Cognit* 2010;74:312-323.
- Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Torres A. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15-9.

- Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005-1010.
- Apter AJ, Mott AE, Frank ME, Clive JM. Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:311-316.
- Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosselli M, Gómez C. Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15:495-513.
- Auffermann H, Mathe F, Gerull G, Mrowinski D. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:6-10.
- Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, Van Hammée G, XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:838-844.
- Axel R. The molecular logic of smell. *Sci Am* 1995;273:154-159.
- Barnett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair--what can it achieve?. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:152-161.
- Baron RA. Olfaction and human social behaviour: Effects of a Pleasant Scent on Attraction and Social Perception. *Pers Soc Psychol Bull* 1981;7:611-616.
- Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJG, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1424-1431.
- Bende M, Nordin S. Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiol Behav* 1997;62:1065-1070.
- Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, Picado C, Mullol J. A short course of oral prednisone followed by long term intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. Comparative study of various methods of assessment. *Laryngoscope* 2006;116:770-775.
- Berglund B, Lindvall T, Nordin S. Environmentally induced changes in sensory sensitivities. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 641:304-321.
- Berglund B, Nordin S. Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem senses* 1992;17:291-306. Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M, Brown KS. Olfactory sensitivity in humans: genetic versus environmental control. *Science* 1980;208:607-609.

- Binet A (1893). Mnemonic Virtuosity: A study of chessplayers. *Genet Psychol Mono* 1966;74:127-162.
- Bitter T, Bruderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects—a voxel-based morphometry study. *Brain Research* 2010;1347:42–47.
- Blomqvist EH, Bramerson A, Stjarne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 2004;42:189-194.
- Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne PI. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:224-228.
- Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, Fokkens WJ, Ring J, Keith P, Lorber R, Zuberbier T, ACCEPT-2 study group. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis: a GA2LEN study. *Int Arch Allergol Immunol* 2010;153:395-402.
- Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, van den Akker-van Marle ME, Van Ganse E, Bachert C, XPERT study group: Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy* 2005;60:788-794.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8-160.
- Boyd O. Captopril induced taste disturbance. *Lancet* 1993;342:304.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004;114:733-737.
- Bramerson A, Nordin S, Bende M. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol* 2007;127:167-174.

- Bramerson A, Nyman J, Nordin S, Bende M. Olfactory loss after head and neck cancer radiation therapy. *Rhinology* 2013;51:206-209.
- Briner HR, D. Simmen. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999;37:145-148.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-187.
- Buck LB. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 2000;100:611-618.
- Burdach, KJ, Doty RL. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol Behav* 1987;41:353-356.
- Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol* 1983;4:252-256.
- Cain WS, Gent JF. Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1991;17:382-391.
- Cain WS, Stevens JC, Nickou CM, Giles A, Johnston I, García-Medina MR. Life-span development of odor identification, learning, and olfactory sensitivity. *Perception* 1995;24:1457-1472.
- Cain WS. Odor Identification by Males and Females - Predictions Vs Performance. *Chem Senses* 1982;7:129-142.
- Cain WS. To know with the nose: Keys to odor identification. *Science* 1979;203:467-70.
- Caldas AS, Facundes VL, Cunha DA, Balata PM, Leal LB, da Silva HJ. Gustatory and olfactory dysfunction in laryngectomized patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:546-554.
- Callahan CD, Hinkebein JH. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *J Head Trauma Rehabil* 2002;17:251-256.
- Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J: Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-89.
- Carpenter AB, Malcolm B. Neuroanatomía. Fundamentos. 1a ed. Buenos Aires: *Panamericana*; 1996. p347.
- Carroll B, Richardson JT, Thompson P. Olfactory information processing and temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1993;22:230-243.

- Caruso S, Grillo C, Agnello C, Maiolino L, Intelisano G, Serra A. A prospective study evidencing rhinomanometric and olfactometric outcomes in women taking oral contraceptives. *Hum Reproduc* 2011;16:2288-2294.
- Chalke HD, Dewhurst JR. Accidental coal-gas poisoning. *BMJ* 1957;2:915-917.
- Chen S, Tan HY, Wu ZH, Sun CP, He JX, Li XC, Shao M. Imaging of olfactory bulb and gray matter volumes in brain areas associated with olfactory function in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Radiol* 2014;83:564-570.
- Cherian S, Wai Lam Y, McDaniels I, Struziak M, Delay RJ. Estradiol rapidly modulates odor responses in mouse vomeronasal sensory neurons. *Neuroscience* 2014;269C:43-58.
- Chiu SC, Hung HS, Lin SZ, Chiang E, Liu DD. Therapeutic potential of olfactory ensheathing cells in neurodegenerative diseases. *J Mol Med* 2009;87:1179-1189.
- Chopra A, Baur A, Hummel T. Thresholds and chemosensory event-related potentials to malodors before, during, and after puberty: Differences related to sex and age. *Neuroimage* 2008;40:1257-1263.
- Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2006;44:78-82.
- Cometto-Muniz JE, Abraham MH. Human olfactory detection of homologous n-alcohols measured via concentration-response functions. *Pharm Biochem Behav* 2008;89:279-291.
- Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, Rozzini L. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2013;28:391-399.
- Costanzo RM, Yagi S. Olfactory epithelial transplantation: possible mechanism for restoration of smell. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:54-57.
- Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security - a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol* 2013;92:292-294.
- Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis B, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS ONE* 2012;7:e33365.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses* 2014;39:185-194.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas O, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2013; 124:826-831.

- Dartigues JF, Foubert-Samier A, Helmer C. Relationship between educational level and dementia: social factor and age-related chronic disease. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013;61:S195-S198.
- Davis L. Practical aspects of nutrition of the elderly at home. En: Munro H, Schlierf G, eds. *Nutrition in the Elderly*. Nestle Nutrition Workshop Series, vol. 29. New York, NY: Raven Press; 1992. p. 203-209.
- Davis RG. Acquisition of verbal associations to olfactory stimuli of varying familiarity and to abstract visual stimuli. *J Exp Psychol: Human Learn Mem* 1975;104:134-142.
- de Almeida JR, Snyderman CH, Gardner PA, Carrau RL, Vescan AD. Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery: a prospective cohort study. *Head Neck* 2011;33:547-551.
- de Haro i Licer J, Alobid I, Molina C, Centellas S. Trastornos del olfato. Diagnóstico y tratamiento. En: Mullol I Miret J, Monserrat I Gili J.R, eds. *Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal*. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 497-507.
- de Haro J. Olfación: Anatomía y Fisiología. *Rev Rinol* 2002;1:11-17.
- de Haro J. Olfación: Patología y Diagnóstico. *Rev Rinol* 2002;2:21-29.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-528.
- Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, de Leon MJ, Doty RL, Stern Y, Pelton GH. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2008;64:871-879.
- Doty RL, Bromley SM. Abnormalities of smell. En: Gleeson M, Burton MJ, Jones NS, Watkinson JC, eds. *Scott Brown's Otorhinolaryngology-head and neck surgery 7th edition*. Londres: *Hodder Arnold*. 2008; p. 1660–1676.
- Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 2014;5:1-20.
- Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD Jr, Reyes P, Kurland LT. Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics* 1991;46:S47-S51.
- Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.

- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Smell Test: A rapid quantitative of olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-178.
- Doty RL. A review of olfactory dysfunction in man. *Am J Otolaryngol* 1979;1:57-79.
- Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:527-552.
- Doty RL. Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste. *Chem Senses* 1997;22:565-586.
- Doty RL. The Olfactory System and Its Disorders. *Semin Neurol* 2009;29:74-81.
- Dusick J, Esposito F, Mattozo CA, Chaloner C, McArthur DL, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective—survey results from 259 patients. *Surg Neurol* 2006;65:332-342.
- Engen T, Bosack TN. Facilitation in olfactory detection. *J Comp Physiol Psychol* 1969;68:320-326.
- Engen T, Gilmore MM, Mair RG. Odor Memory. Smell and Taste in Health and Disease. Getchell TV. 1a ed. New York: *Raven Press*; 1991: p. 315-328.
- Enriquez K, Lehrer E, Mullol J. The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:34-41.
- Farbman I. Developmental Neurobiology of the Olfactory System. Smell and Taste in Health and Disease. 1a ed. New York: *Raven Press*; 1991: p. 19-34.
- Ferris AM, Duffy VB. Effect of olfactory deficits on nutritional status. Does age predict persons at risk? *Ann N Y Acad Sci* 1989;561:113-123.
- Fiser DJ, Borotski L. Anosmia after administration of influenza vaccine. *Med Pregl* 1979;32:455-457.
- Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2012;23:1-298.
- Fordyce ID. Olfaction tests. *Brit J Industr Med* 1961;18:213-215.
- Fortin A, Lefevre MB, Ptito M. Traumatic brain injury and olfactory deficits: the tale of two smell test. *Brain Injury* 2010;24:27-33.
- Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:231-238.

- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990; 263: 1233-1236.
- Fusari A, Ballesteros S. Identification of odors of edible and nonedible stimuli as affected by age and gender. *Behav Res Meth* 2008;40:752-759.
- Fusari A, Molina JA. Sense of smell, physiological ageing and neurodegenerative diseases: II. Ageing and neurodegenerative diseases. *Rev Neurol* 2009;49:363-369.
- Gaga M, Vignola AM, Chanez P. Upper and lower airways: similarities and differences. En: Wallaert B, Chanez P, Godard P, eds. The nose and lung diseases. *Eur Respir Mon* 2001;6:10-5.
- Gaines AD. Anosmia and hyposmia. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:185-189.
- Garetier M, Barberot C, Chinellato S, Commandeur D, Le Bivic T, Bonne L, Marianowski R, Nonent M, Rousset J. Clinical-radiological correlation after functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinuitis: interest of a sinonasal arial volumetry. *Rhinology* 2013 Jun;51:162-170.
- Gaskin JA, Robinson AM, Philpott CM, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. Does odour cross contamination alter olfactory thresholds in certain odours?. *Rhinology* 2008;46:166-169.
- Gawel R. The use of language by trained and untrained experienced wine tasters. *J Sens Stud* 1997;12:267-284.
- Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 271:1557-1562.
- Gelstein S, Yeshurun Y, Rozenkrantz L, Shushan S, Frumin I, Roth Y, Sobel N. Human tears contain a chemosignal. *Science* 2011;331:226-230.
- Gilad Y, Lancet D. Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Mol Biol Evol* 2003;20:307-314.
- Ginzl A, Illum P. Nasal mucociliary clearance in patients with septal deviation. *Rhinology*. 1980;18(4):177-181.
- Glaser O. Hereditary deficiencies in the sense of smell. *Science* 1918;48:647-648.
- Gonzalez-Kristeller DC, Gutiyama LM, Campos AH, Soares FA, Brentani H, Malnic B. Odorant receptor genes are expressed in olfactory neuroblastoma. *Genet Mol Res* 2013;12:3479-3487.
- Gottfried JA. Smell: Central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:44-69.

- Gudziol H, Graul J, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Ability of smelling is reduced reversibly by acute smoking and permanently by chronic smoking. *Laryngorhinootologie* 2013;92:663-666.
- Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, Joraschky P, Hummel T. Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite—a cross-sectional cohort study. *J Sex Med* 2009;6:1924-1929.
- Guilemany JM, Alobid I, Angrill J, Ballesteros F, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The impact of bronchiectasis associated to sinonasal disease on quality of life. *Respir Med* 2006;100:1997-2003.
- Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Picado C, Mullol J. Una vía aérea, una enfermedad: Rinosinusitis y bronquiectasias. *Rev Rinol* 2007;7(2):36-40.
- Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Mullol J. United airway again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;64:790-797.
- Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009;119:233-238.
- Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, Mintz A. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116:1882-1886.
- Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:1115-1126.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:490-4.
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. A Clinical Approach Towards Smell Loss in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2013. DOI: 10.3233/JPD-130278 (en prensa). ACTUALIZAR
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1773-1779.
- Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8:e61680.
- Hart CK, Theodosopoulos PV, Zimmer LA. Olfactory changes after endoscopic pituitary tumor resection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(1):95-97.

- Havlicek J, Roberts SC. MHC-correlated mate choice in humans: A review. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:497-512.
- Haxel B, Nisius A, Fruth K, Mann W, Muttray A. Deficits in medical counseling in olfactory dysfunction. *HNO* 2012;60:432-438.
- Hayes JE, Jinks AL. Evaluation of smoking on olfactory thresholds of phenyl ethyl alcohol and n-butanol. *Physiol Behav* 2012;107:1777-1780.
- Hellings PW, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, Gerth van Wijk R, Gevaerts P, Guilemany J, Kalogjera L, Lund VJ, Mullol J, Passalacqua G, Toskala E, van Drunen CM. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2012;50:339-352.
- Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 1994;11:318-77.
- Henning H. Der Geruch. Leipzig, Alemania: *Johann Ambrosius Barth*; 1916.
- Hertz RS, Cupchick GC. The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem Senses* 1995;20:517-528.
- Higgins TS, Courtemanche C, Karakla D, Strasnick B, Singh RV, Koen JL, Han JK. Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *Am J Rhinol* 2008;22:649-652.
- Hilberg O. Effect of terfenadine and budesonide on nasal symptoms, olfaction, and nasal airway patency following allergen challenge. *Allergy* 1995;50:683-688.
- Hill J, Elliott C, Colquhoun I. Audiological, vestibular and radiological abnormalities in Kallman's syndrome. *J Laryngol Otol* 1992;106:530-534.
- Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:128-133.
- Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:716-722.
- Hong SC, Holbrook EH, Leopold DA, Hummel T. Distorted olfactory perception: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2012;132:S27-31.
- Hu MT, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, Talbot K, Ebmeier KP, Mackay CE, Ben-Shlomo Y. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord* 2014;29:351-359.

- Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M, Brown KS. Olfactory sensitivity in human: genetic versus environmental control. *Science* 1980;9:607-609.
- Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauquie`re F. Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex* 2001;11:619-627.
- Hufnagl B, Lehrner J, Deecke L. Development of a questionnaire for the assessment of self reported olfactory functioning. *Chem Senses* 2003;28:E27.
- Hughes JR, Andy OJ. The human amygdala. I. Electrophysiological responses to odorants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:428-443.
- Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG. Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric* 2002;5:140-150.
- Hughson AL, Boakes RA. Passive perceptual learning in relation to wine: short-term recognition and verbal description. *Q J Exp Psychol* 2009;62:1-8.
- Hughson AL, Boakes RA. The knowing nose: the role of knowledge in wine expertise. *Food Qual Prefer* 2002;13:463-472.
- Hummel T, Dalton P, Dilks DD. Effects of exposure to irritants. *Soc Neurosci Abstr* 1999;25:2187.
- Hummel T, Guel H, Delank W. Olfactory sensitivity of subjects working in odorous environments. *Chem Senses* 2004;29:533-536.
- Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. Examination of the sense of smell. *HNO* 2007;55:827-837.
- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076-2080.
- Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 2005;112:669-676.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the 'Sniffin' Sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:237-243.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009;119:496-499.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Vendrell P, Bargallo N, Zarei M, Tolosa E. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities

- in central olfactory areas: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Mov Disord* 2010;25:1888-1894.
- Iglesias G. El olfato del perro. Buenos Aires: Magin Producciones & Market Consulting; 1997. Disponible en [URL:http://www.foyel.com/cartillas](http://www.foyel.com/cartillas).
 - Ikeda K, Watanabe K, Suzuki H, Oshima T, Tanno N, Shimomura A, Sunose H, Takasaka T, Ikeda H, Yoshimoto T. Nasal airway resistance and olfactory acuity following transsphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhinol* 1999;13:45-48.
 - Jafek BW, Gordon AS, Moran DT, Eller PM. Congenital anosmia. *Ear Nose Throat J* 1990;69:331-337.
 - Jang YJ, Myong NH, Park KH, Koo TW, Kim HG. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:421-424.
 - Jehl C, Royet J, Holley A. Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept Psychophys* 1995;57:1002-1011.
 - Jernigan TL Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* 2001;22:581-594.
 - Jiang RS, Chai JW, Chen WH, Fuh WB, Chiang CM, Chen CC. Olfactory bulb volume in Taiwanese patients with posttraumatic anosmia. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:582-584.
 - Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Schaal B. Pleasure for visual and olfactory stimuli evoking energy-dense foods is decreased in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2010;180:42-47.
 - Jousain P, Giboreau A, Fontas M, Laville M, Hummel T, Souquet PJ, Bensafi M. Cisplatin chemotherapy induces odor perception changes in bronchial cancer patients. *Lung Cancer* 2013;82:168-170.
 - Joyner RE. Effect of cigarette smoking on olfactory acuity. *Arch Otolaryngol* 1964;80:576-79.
 - Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ: Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:843-845.
 - Kallman FJ, Schoenfeldt WA, Karrer SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944;48:203-236.
 - Karstensen HG, Tommerup N. Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clin Genet* 2012;81:210-215.

- Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, Nibu K. Functional MRI of regional brain responses to 'pleasant' and 'unpleasant' odors. *Acta Otolaryngol* 2009;S562:85-90.
- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology* 2007;45:273-280.
- Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, Prokopakis E, Danielides G, Velegarakis SG, Livaditis M, Danielides V. Improvement of olfactory function for quality of life recovery. *Laryngoscope* 2013;123:E10-E16.
- Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:417-423.
- Kennedy DW, Cohn ES, Papel ID, Holliday MJ. Transsphenoidal approach to the sella: the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 1984;94:1066-1074.
- Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Jousain P, Le Goff G, Ziessel A, Chastrette M, Mandairon N, Didier A, Rouby C, Bensafi M. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Scientific Reports* 201;1:206.
- Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000;110:1071-1077.
- Kim BY, Kang SG, Kim SW, Hong YK, Jeun SS, Kim SW, Kim HB, Kim M, Maeng JH, Lee DC, Cho JH, Park YJ. Olfactory changes after endoscopic endonasal transsphenoidal approach for skull base tumors. *Laryngoscope* 2014. DOI: 10.1002/lary.24674 (En prensa). ACTUALITZAR
- Klimek L, Eggers G: Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:158-164.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222-226.
- Koelega HS, Koster EP. Some experiments on sex differences in odor perception. *Ann NY Acad Sci* 1974;237:234-246.
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL. Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:83-88.
- Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 2006;44:135-139.

- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013;123:E85-E90.
- Koren I, Hadar T, Rappaport ZH, Yaniv E: Endoscopic transnasal transsphenoidal microsurgery versus the sublabial approach for the treatment of pituitary tumors: endonasal complications. *Laryngoscope* 1999;109:1838-1840.
- Krmptotic-Nemanic J. Presbycusis, presbystasis, and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Otolaryngol* 1969;67:217-223.
- Kurtz DB, Zhao K, Hornung DE, Scherer P. Experimental and numerical determination of odorant solubility in nasal and olfactory mucosa. *Chem Senses*. 2004;29:763-773.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004;114:1764-1769.
- Landis N, Stow NW, Lacroix JS, Hugentobler M, Hummel T. Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology* 2009;47:454-459.
- Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, Swift D, Doty R, Dhong HJ, Kennedy DW: Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:811-818.
- Langman L. Embriología médica. 1ª ed. Buenos Aires: Panamericana;1982:336-338.
- Larsson M, Bäckman L. Age-related differences in episodic odour recognition: the role of access to specific odour names. *Memory* 1997;5:361-378.
- Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55: 304-310.
- Larsson M, Nilsson L, Olofsson J, Nordin S. Demographic and Cognitive Predictors of Cued Odor Identification: Evidence from a Population-based Study. *Chem Senses* 2004; 29: 547-554.
- Laska M, Seibt A, Weber A. Microsmatic primates revisited: Olfactory sensitivity in the squirrel monkey. *Chem Senses* 2000;25:47-53.
- Lawless H. Descriptive analysis of complex odors: reality, model or illusion? *Food Qual Prefer* 1999;10:325-332.
- Lawless H. Olfactory psychophysics. En: G. Beauchamp & L. Bartoshuk (Eds.). Tasting and smelling. *San Diego Academic Press* 1997:125-174.
- Le Floch JP, Le Lièvre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:934-937.

- Lee EY, Eslinger PJ, Du G, Kong L, Lewis MM, Huang X. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014. DOI 10.1002/mds.25829 (en prensa). ACTUALITZAR
- Leopold DA, Hornung DE, Schwob JE. Congenital lack of olfactory ability. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:229-236.
- Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope* 1988;98:1232-1238.
- Levetau J. Le codage du message olfactif et la discrimination qualitative et quantitative des odeurs au niveau du bulbe olfactif et des aires retrobulaires. *Cahiers d'ORL* 1980;15:125-129.
- Levin HS, High WM, Eisenberg HM. Impairment of olfactory recognition after closed head injury. *Brain* 1985;108:579-591.
- Li C, Yousem DM, Doty RL, Kennedy DW. Neuroimaging in patients with olfactory dysfunction. *Am J Roentgenol* 1994;162:411-418.
- Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;105:140-143.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(6):595-600.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebocontrolled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995;20:26-30.
- Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:139-144.
- Liu G, Zhang H. Ultrastructural changes of olfactory epithelium of the patients with olfactory disorder caused by common cold. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42:826-829.
- Livermore A, Laing DG. Influence of training and experience on perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996;22:267-277.
- Lund VJ, MacKay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183e4.
- Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P, Beal T, Beham A, Bernal-Sprekelsen M, Braun H, Cappabianca P, Carrau R, Cavallo L, Clarici G, Draf W, Esposito F, Fernandez-Miranda J, Fokkens W, Gardner P, Gellner V, Hellquist H, Hermann P, Hosemann W, Howard D, Jones N, Jorissen M, Kassam A, Kelly D, Kurschel-Lackner S, Leong S, McLaughlin N, Maroldi R, Minovi A, Mokry M, Onerci M, Ong YK, Prevedello D, Saleh H,

- Sehti DS, Simmen D, Snyderman C, Solares A, Spittle M, Stamm A, Tomazic P, Trimarchi M, Unger F, Wormald PJ, Zanation A. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010;22:1-143.
- Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2000;45:1823-1831.
 - Ma M. Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2007;42:463-480.
 - Malnic B. Searching for the ligands of odorant receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35:175-181.
 - Maresh AG., Gil DR, Whitman M, Greer C. Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb—implications for odor processing. *PLoS ONE* 2008;3. ??????
 - Mariño-Sánchez FS, Alobad I, RusieckaM, Guilemany JM, Mullol J. Influencia del entrenamiento y la experiencia sobre el sentido del olfato. *Rev Rinol* 2010;10:25-31.
 - Martin JH. Neuroanatomía. 2ª Ed. Madrid: *Prentice Hall*; 1998: p. 240-241.
 - Martinez BA, Cain WS, de Wijk RA, Spencer DD, Novelly RA, Sass KJ. Olfactory functioning before and after temporal lobe resection for intractable seizures. *Neuropsychology* 1993;7:351-363.
 - Martínez-Capoccioni G, Alobid I. Métodos de exploración objetiva del olfato. *Rev Rinol* 2012;12:29-39.
 - McBurney DH, Levine JM, Cavanaugh PH. Psychophysical and social ratings of human body odor. *Pers Soc Psychol Bull* 1976;3:135-138.
 - McConnell RJ, Menendez CE, Smith FR, Henkin RI, Rivlin RS. Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. *Am J Med* 1975;59:354-364.
 - McCurdy PR. Parenteral iron therapy. II. A new iron-sorbitol citric acid complex for intramuscular injection. *Ann Int Med* 1964;61:1053-1064.
 - Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. Human Olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann NY Acad Sci* 1998;855:708-715.
 - Melcher J, Schooler J. The misremembrance of wines past: Verbal and perceptual expertise differentially mediate verbal overshadowing of taste memory. *J Mem Lang* 1996;35:231-245.

- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, Bachert C, Baraniuk J, Baroody FM, Benninger MS, Brook I, Chowdhury BA, Druce HM, Durham S, Ferguson B, Gwaltney JM, Kaliner M, Kennedy DW, Lund V, Naclerio R, Pawankar R, Piccirillo JF, Rohane P, Simon R, Slavin RG, Togias A, Wald ER, Zinreich SJ. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
- Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone fuorate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:39-49.
- Meredith M. Human Vomeronasal Organ Function: a critical Review of Best and Worst. *Chem Senses* 2001;26:433-445.
- Mergler D, Beauvais B. Olfactory threshold shift following controlled 7-hour exposure to toluene and/or xylene. *Neurotoxicology* 1992;13:211-215.
- Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 2001;127:497-503.
- Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, Kolsi N, Mnif H, Chakroun A, Charfeddine I, Boudawara T, Ghorbel A. Primary sinonasal meningioma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:47-50.
- Moll B, Klimek L, Eggers G, Mann W. Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:297-301.
- Mombaerts P. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science* 1999;286:707-711.
- Moncrieff RW. Smoking: its effect on the sense of smell. *Am Perfumer* 1957;60:40-43.
- Morgan CD, Nordin S, Murphy C. Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:793-803.
- Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease-a pilot study. *J Neural Transm* 2005;112:1363-1370.
- Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F. El olfato: un sentido para el diagnóstico clínico. *Rev Rinol* 2011;11:29-32.
- Mullol J, Mariño-Sánchez F, Alobid I. Clinical Examination and Differential Diagnosis in Rhinology. En: Georgalas C, Fokkens VL, eds. Rhinology and skull base surgery. From the Lab to the Operating Room: an evidence-based approach. Stuttgart: *Thieme Medical Publishers Inc.* 2013; p. 130-151.

- Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP, Lasker BR. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;11:465-469.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288: 2307-2312.
- Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:547-550.
- Nakashima T, Kimmelman CP, Snow IB. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 1984;110:641-646.
- Nevitt G, Dittman A, Quinn T, Moody W. Evidence for a peripheral olfactory memory in imprinted salmon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4288-4292.
- Nguyen AD, Shenton ME, Levitt JJ. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a review of neuroanatomy and psychophysiological measurements. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18:279-292.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huizen C. SNC. Sinopsis y atlas del sistema nervioso central humano. 1ª ed. Madrid: AC; 1985. p. 1987.
- Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjarne P, Ehnhage A. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol* 2011;131:826-832.
- Nordin S, Broman DA, Bringlöv E, Wulff M. Intolerance to ambient odors at an early stage of pregnancy. *Scand J Psychol* 2007;48:339-343.
- Nordin S, Broman DA, Olofsson JK, Wulff M. A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women. *Chem Senses* 2004;29:391-402.
- Nordin S, Murphy C. Impaired sensory and cognitive olfactory function in questionable Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1996;10,113-119.
- Nordin S. Sensory perception of food and ageing. En: MM Raats, W van Staveren, L de Groot, eds. Food for the ageing population. Cambridge: Woodhead Publishing; 2009. pp. 73-94.
- Norès JM, Biacabe B, Bonfils P. Olfactory disorders and general pathology. Analysis and review of the literature]. *Rev Med Interne* 2000;21:95-104.
- Nosulia EV, Kim IA, Borisenko GN, Chernykh NM, Shpakova EA. Olfactory dysfunction encountered in the practical work of the otorhinolaryngologist: the analysis of

- symptoms of different pathological conditions and in the pregnant women. *Vestn Otorinolaringol* 2013;4:72-77.
- Obando A, Alobid I, Gastón F, Berenguer J, Marin C, Mullol J. Should postviral anosmia be further investigated? *Allergy* 2009;64:1556-1557.
 - Obrebowski A, Obrebowska-Karsznia Z, Gawlinski M. Smell and taste in children with simple obesity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55:191-196.
 - Odeigah PG. Smell acuity for acetone and its relationship to taste ability to phenylthiocarbamide in a Nigerian population. *East Afr Med J* 1994;71:462-466.
 - Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Furuya H. Regeneration of nasal mucosa following mechanical injury. *Acta Otolaryngol* 1991;486:193-201.
 - Orhan KS, Karabulut B, Keles N, Deger K. Evaluation of Factors Concerning the Olfaction Using the Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:240-246.
 - Palouzier-Paulignan B, Lacroix MC, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, Julliard AK, Tucker K, Fadool DA. Olfaction under metabolic influences. *Chem Senses* 2012;37:769-797.
 - Pant H, Bhatki AM, Snyderman CH, Vescan AD, Carrau RL, Gardner P, Prevedello D, Kassam AB. Quality of life following endonasal skull base surgery. *Skull Base* 2010;20:35-40.
 - Parr W, Heatherbell D, White K. Demystifying wine expertise: Olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chem Senses* 2002;27:747-755.
 - Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 2014;27:54-60.
 - Peñaflo ER, Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Trastornos del olfato asociados a la exposición de sustancias tóxicas, medicamentos y drogas. *Rev Rinol* 2009;9:20-25.
 - Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lötsch J, Skarke C, Frölich L. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry* 2003;160:1995-2002.
 - Philpott CM, Conboy P, Al-Azzawi F, Murty G. Nasal physiological changes during pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:343-351.
 - Pinto JM, Thanaviratnanich S, Hayes MG, Naclerio RM, Ober C. A genome-wide screen for hyposmia susceptibility Loci. *Chem Senses* 2008;33:319-329.
 - Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.

- Popp R, Sommer M, Müller J, Hajak G. Olfactometry in fMRI studies: odor presentation using nasal continuous positive airway pressure. *Acta Neurobiol Exp* 2004;64:171-176.
- Porter J, Craven B, Khan RM, Chang SJ, Kang I, Judkewitz B, Volpe J, Settles G, Sobel N. Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nat Neurosci* 2007;10:27-29.
- Prehn-Kristensen A, Wiesner C, Bergmann TO, Wolff S, Jansen O, Mehdorn HM, Ferstl R, Pause BM. Induction of empathy by the smell of anxiety. *PLoS ONE* 2009;4:e5987.
- Punter PH. Measurement of human olfactory thresholds for several groups of structurally related compounds. *Chem Senses* 1983;7:215-235.
- Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:88-89.
- Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002;122:877-881.
- Rabin M. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys* 1988;44:532-540.
- Rabin MD, Cain WS. Attention and learning in the perception of odor mixtures. Perception of complex smells and tastes. Sydney, Academic Press; 1989: pp. 173-188.
- Rabin MD, Cain WS. Determinants of measured olfactory sensitivity. *Percept Psychophys* 1986;39:281-286.
- Rabin MD, Cain WS. Odor recognition: Familiarity, identifiability, and encoding consistency. *J Exp Psychol* 1984;10:316-325.
- Rabin MD. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys* 1988;44:532-540.
- Rapps N, Giel KE, Söhngen E, Salini A, Enck P, Bischoff SC, Zipfel S. Olfactory deficits in patients with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18:385-389.
- Rawson NE. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006:6.
- Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2011;121:679-682.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Lordanis K, Johannes F, Basile L, Thomas H. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265-269.
- Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:1167-1184.

- Richardson BE, VanderWoude EA, Sudan R, Thompson JS, Leopold DA. Altered olfactory acuity in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004;14:967-969.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004;55:11-29.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006;116:436-439.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* 2006;116:901-905.
- Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas* 2012;73:244-250.
- Rose CS, Heywood PG, Costanzo RM. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 1992;34:600-605.
- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-173.
- Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope* 2011;121:1611-1613.
- Rouby C, Thomas-Danguin T, Vigouroux M, Ciuperca G, Jiang T, Alexanian J, Barges M, Gallice I, Degraix JL, Sicard G. The lyon clinical olfactory test: validation and measurement of hyposmia and anosmia in healthy and diseased populations. *Int J Otolaryngol* 2011;2011:203-805.
- Rushforth SL, Allison C, Wonnacott S, Shoaib M. Subtype-selective nicotinic agonists enhance olfactory working memory in normal rats: a novel use of the odour span task. *Neurosci Lett* 2010;471:114-118.
- Rydzewski B, Pruszewicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:323-326.
- Sajjadian A, Doty RL, Gutnick DN, Churugi RJ, Sivak M, Perl D. Olfactory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegeneration* 1994;3:153-157.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:317-319.
- Schiffman SS, Sattely-Miller EA, Suggs MS, Graham BG. The effect of pleasant odors and hormone status on mood of women at midlife. *Brain Res Bull* 1995;36:19-29.

- Schreder T, Albrecht J, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Anzinger A, Demmel M, Linn J, Pollatos O, Wiesmann M. Olfactory performance of patients with anorexia nervosa and healthy subjects in hunger and satiety. *Rhinology* 2008;46:175-183.
- Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szewczynska M, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;270:107-111.
- Schriever VA, Lehmann S, Prange J, Hummel T. Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:384-386.
- Schwob E, Leopold DA, Mielezko KE, Emko P. Histopathology of olfactory mucosa in Kallman's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:117-122.
- Seeber H. Nasal mucosal injuries and olfactory disorders caused by occupational exposure to chromium dust. *Z Gesamte Hyg* 1980;26:506-508.
- Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimers disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:357-360.
- Serby M, Mohan C, Aryan M, Williams L, Mohs RC, Davis KL. Olfactory identification deficits in relatives of Alzheimer's disease patients. *Biol Psychiatry* 1996;39:375-377.
- Shepherd G. The human sense of smell: Are we better than we think? *PLoS Biol* 2004;2.
- Shimohama S. Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. *Biol Pharm Bull* 2009;32:332-336.
- Sigurdardottir S, Jerstad T, Andelic N, Roe C, Schanke AK. Olfactory dysfunction, gambling task performance and intracranial lesions after traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2010;24:504-513.
- Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 190-194.
- Singh N, Grewal MS, Austin JH. Familial anosmia. *Arch Neurol* 1970;22:40-44.
- Sloatnick B, Sanguino A. Olfaction and olfactory epithelium in mice treated with zinc gluconate. *Laryngoscope* 2007;117:743-749.
- Smeets MA, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan, AM, Vernooij J, Visscher F, Kroeze JH. Sense of smell disorder and healthrelated quality of life. *Rehabil Psychol* 2009;54:404-412.
- Soler ZM, Sauer DA, Mace JC, Smith TL. Ethmoid histopathology does not predict olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:281-285.
- Solomon G. Conceptual change and wine expertise. *J Learn Sci* 1997;6:41-60.

- Solomon G. The psychology of novice and expert wine talk. *Am J Psychol* 1990;103:495-517.
- Stevens JC, Dadarwala AD. Veuropean posibility of olfactory threshold and its role in assessment of aging. *Percept Psychophys* 1993;54:296-302.
- Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 2010;35:3-20.
- Strem SA, Renner G. Alteraciones del gusto y del olfato. *Clín otorrino-laringol Norteam* 1987;1:143-148.
- Stroop WG. Viruses and the olfactory system. En: Doty RL, ed. Handbook of Olfaction and Gustation. New York: *Marcel Dekker*; 1995. p. 367-393.
- Sumowski JF, Chiaravalloti N, Krch D, Paxton J, Deluca J. Education Attenuates the Negative Impact of Traumatic Brain Injury on Cognitive Status. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94:2562-2564.
- Tan LK, Jones RA. Nasal complications of the direct transnasal approach to the pituitary fossa. *Br J Neurosurg* 1995;9:739-742.
- Tanabe T, Iino M, Takagi SF. Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 1975;38:1284-1296.
- Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G. Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998;108:449-455.
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 2002;128:635-641.
- Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiol Aging* 2009;30:838-841.
- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001;16:41-46.
- Toledano A, Rodríguez G, Martín AM, Onrubia T, Galindo N. Quality of life in patients with smell loss due to upper respiratory tract infections. *Am J Otolaryngol* 2011;32:504-510.
- Tsikoudas A, Barnes ML, White P. The impact of tracheostomy on the nose. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1005-1008.

- Turetski B, Moberg P, Yousem D, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. Reduced olfactory bulb volume in patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:828-830.
- Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:293-302.
- Valentin D, Chollet S, Beal S, Patris B. Expertise and memory for beers and beer olfactory compounds. *Food Qual Prefer* 2007;18:776-785.
- Valero A, Serrano C, Valera JL, Barberá A, Torrego A, Mullol J, Picado C: Nasal and bronchial response to exercise in patients with asthma and rhinitis: the role of nitric oxide. *Allergy* 2005;60:1126-1131.
- van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *Laryngoscope* 1999;109:1150-1155.
- van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Olfactory function in healthy children: normative data for odor identification. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:197-201.
- Varga EK, Breslin PA, Cowart BJ. The impact of chemosensory dysfunction on quality of life. *Chem Senses* 2000;25:654.
- Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, Proitsi P, Lovestone S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25:1157-1166.
- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2008;44:629e40.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 2008;255:1121-1126.
- Verhaeghe J, Gheysen R, Enzlin P. Pheromones and their effect on women's mood and sexuality. *Facts Views Vis Obgyn*;2013;5:189-195.
- Vierling JS, Rock J. Variations in olfactory sensitivity to exaltolide during the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1967;22:311-315.
- Vowles RH, Bleach NR, Rowe-Jones JM. Congenital anosmia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:207-214.
- Vreman HJ, Venter C, Leegwater J, Oliver C, Weiner MW. Taste, smell and zinc metabolism in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1980;26:163-170.
- Walk HA, Johns EE. Interference and facilitation in short-term memory of odors. *Percept Psychophys* 1984;36:508-514.

- Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hammée G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, XPERT Study Group: Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med* 2006;100:1706-1715.
- Wang H, Wysocki C, Gold G. Induction of olfactory sensitivity in mice. *Science* 1993;260:998-1100.
- Wedekind C, Furi S. Body odour preferences in men and women do they aim for specific MHC combinations or simple heterozygosity. *Proc Biol Sci* 1997;264:1471-1479.
- Weinstock RS, Wright HN, Smith DU. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol Behav* 1993; 53:17-21.
- Welge-Lüssen A, Husner A, Wolfensberger M, Hummel T. *Neurosci Lett* 2009;454:124-128.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:125-132.
- Wetter S, Murphy C. Individuals with Down's syndrome demonstrate abnormal olfactory event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1563-1569.
- Willemse-van Son AH, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ. Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clin Rehabil* 2007;21:1024-1037.
- Winstead W, Marshall CT, Lu CL, Klueber KM, Roisen FJ. Endoscopic biopsy of human olfactory epithelium as a source of progenitor cells. *Am J Rhinol* 2005;19:83-90.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26:S1-S58.
- Wohlgemuth C, Beinder E, Ochsenbein-Kölble N, Hummel T. Changes in olfactory function with several pregnancies? *Swiss Med Wkly* 2008;138:466-469.
- Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A. Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol* 2000;120:303-306.
- Woodworth RS, Schlosberg H. *Experimental Psychology*. New York: Henry Holt & Co; 1960: p. 317.
- Wu AP, and Davidson T. Posttraumatic anosmia secondary to central nervous system injury. *Am J Rhinol* 2008;22:606-607.
- Wyart C, Webster WW, Chen JH, Wilson SR, McClary A, Khan RM, Sobel N. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *J Neurosci* 2007;27:1261-1265.

- Wysocki CJ, Gilbert AN. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann NY Acad Sci* 1989;561:12-28.
- Yagi S, Costanzo RM. Grafting the olfactory epithelium to the olfactory bulb. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:239-243.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. Post-traumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1171-1179.
- Youssef DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. Posttraumatic smell loss; relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol* 1999;6:264-272.
- Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg* 2003;98:350-358.
- Zamora M, Guirao M. Performance comparison between trained assessors and wine experts using specific sensory attributes. *J Sens Stud* 2004;19:530-545.