



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

FUNCIÓN OLFATIVA EN LA POBLACIÓN
GENERAL DE LA CIUDAD DE MÉXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:
MARTHA ANGÉLICA LÓPEZ PALACIOS

DIRECTOR: DR. RENÉ DRUCKER COLÍN
REVISOR: DR. GABRIEL GUTIÉRREZ OSPINA
SÍNODO: DRA. ALEJANDRA EVELYN RUIZ CONTRERAS
MTRA. VERÓNICA MARÍA DEL CONSUELO ALCALÁ HERRERA
DRA. IVETTE CALDELAS SÁNCHEZ



**Facultad
de Psicología**

MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Dr. René Drucker Colín por aceptar este proyecto y permitirme ser parte de él.

A la Dra. Robyn Hudson por su apoyo, comentarios y correcciones.

A Marcela Palomero Rivero (Instituto de Fisiología Celular) y a Carolina Rojas Castañeda (Instituto de Investigaciones Biomédicas) por excelente asistencia técnica.

A Marco Guarneros, por su guía, ayuda, consejo, motivación, tiempo y trabajo dedicado a este proyecto.

Al comité: Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina, Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras, Mtra. Verónica María del Consuelo Alcalá Herrera, Dra. Ivette Caldelas Sánchez, por su tiempo, revisiones y comentarios.

A los jóvenes del servicio social por su apoyo en el muestreo.

A mi familia, mis padres y hermanos por todo su apoyo.

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Importancia del olfato	2
Fisiología del olfato	3
Funciones olfativas	6
Principales factores que influyen en el olfato	8
<i>Efectos de la edad</i>	8
<i>Efectos del sexo</i>	8
<i>Efectos del tabaquismo</i>	9
<i>Enfermedades neurodegenerativas</i>	11
Técnicas de evaluación de la función olfativa	13
Batería Sniffin' Sticks	15
Estudios de estandarización y normalización de la batería Sniffin' Sticks	15
Planteamiento del problema	18
Objetivo e Hipótesis	20
Metodología	21
Diseño.....	21
Muestra.....	21
Instrumento: Batería olfativa Sniffin' Sticks	23
Análisis estadístico	28
Resultados	30
Estandarización	30
Valores de normalidad.....	32
Efectos de la edad.....	35
Efectos de sexo	37
Efectos de tabaquismo.....	37
Discusión	38
Conclusiones y perspectivas	43
Referencias	45
Anexos	60

RESUMEN

Las pruebas olfativas pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de diversas enfermedades asociadas al envejecimiento. Para proporcionar valores de referencia para uso clínico en la Ciudad de México, investigamos la relación entre capacidades olfativas y los principales parámetros poblacionales de edad, sexo y tabaquismo en una muestra grande de habitantes. La batería de pruebas Sniffin' Sticks evalúa tres aspectos del sentido del olfato: el umbral de detección, la discriminación de olores, y la identificación de olores. Se dividió a la muestra en tres grupos de edad (Grupo A: de 16 a 35 años de edad; Grupo B: de 36 a 55, y Grupo C: más de 55). Resultados: se observa una disminución de las funciones olfativas con la edad, y el umbral fue la medida más sensible a la influencia de esta variable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Tampoco se observaron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores. Conclusiones: Este estudio confirma hallazgos de los patrones demográficos generales asociados al desempeño olfativo observados en otros países. También se demuestra la necesidad de tomar en cuenta la cultura local y factores ambientales y demográficos en la evaluación clínica del desempeño olfativo de habitantes de la Ciudad de México. La batería de pruebas Sniffin' Sticks, con algunos ajustes a los estímulos para que correspondan a la cultura mexicana, son una metodología eficiente para evaluar la salud olfativa.

ANTECEDENTES

El mundo químico es una fuente de información que guía procesos fisiológicos y conductuales de los organismos. El olfato responde a estímulos químicos y mediante la experiencia permite a los individuos de una especie dada adquirir y hacer uso de la información más apropiada en un ambiente particular (Hudson 1999; Di Lorenzo y Youngentob 2003; Goldstein 2004;).

En una clasificación ecológica, Stevenson (2010) propone que existen tres tipos de funciones olfativas: 1) las relativas a las conductas de ingesta de alimentos, 2) las de detección de amenazas ambientales y 3) las de comunicación social.

Varios factores pueden afectar el sentido del olfato. Entre ellos se encuentran la edad, el sexo, factores hormonales, tabaquismo, exposición a tóxicos ambientales, enfermedades neurodegenerativas, trastornos neurológicos y deformaciones de la estructura nasal, entre otros (Hawkes y Doty 2009).

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas con mayor incidencia se encuentra la enfermedad de Parkinson (Liepelt-Scarfone et al. 2013), según el *National Human Genome Research Institute* (2014), afecta entre el 1 y 2% de la población mayor a 60 años. La disfunción olfativa es un síntoma común que se presenta en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson y que precede en años a los síntomas motores de la enfermedad (Siderowf y Lang 2012), por lo que la valoración olfativa puede contribuir en el diagnóstico diferencial de dicha enfermedad.

Importancia del olfato

El sentido del olfato en humanos sirve como un sistema de alerta que permite el reconocimiento de amenazas ambientales, tales como toxinas, agentes microbianos y fuego (Stevenson 2010). También es importante en la selección de pareja (Milinski et al. 2013), la regulación de ciclos hormonales (McClintock 1999; Miller y Maner 2010) y la comunicación entre madres e hijos durante la lactancia

(Simpson et al. 2003; Porte et al. 1983). Este sentido está involucrado en los procesos que desencadenan la producción de saliva en preparación a la ingesta de alimentos, y contribuye de manera importante en la percepción del sabor (Di Lorenzo y Youngentob 2003; Simpson et al. 2003; Aschenbrehner et al. 2008; Stevenson 2010; Seo et al. 2013).

La pérdida del olfato altera negativamente la calidad de vida de las personas, pues afecta la percepción de sabores, genera problemas de higiene y uso excesivo de perfumes (Spielman 1998; Temmel et al. 2002; Doty 2005), desencadena sentimientos de inseguridad social, disminución de la satisfacción sexual y depresión, e incrementa el riesgo de accidentes en el hogar (Croy et al. 2012).

Fisiología del olfato

El sistema olfativo se puede estimular por dos vías: 1) la ortonasal: por el aire que entra en la cavidad nasal durante la inhalación, y 2) la retronasal: a través del conducto nasofaríngeo; las sustancias volátiles (odorantes) de los alimentos ingeridos alcanzan el epitelio olfativo desde la cavidad oral (Vroon 1999; Halpern 2009).

Sistema olfativo periférico

Las células receptoras olfativas se encuentran en el epitelio olfativo, al fondo de la cavidad nasal (Rawson y Ozdener 2013). Este epitelio tiene una estructura pseudoestratificada con tres tipos de células principales: 1) células receptoras olfativas, 2) células de sostén y 3) células basales (Di Lorenzo y Youngentob 2003).

El epitelio olfativo humano tiene aproximadamente entre seis y diez millones de células receptoras olfativas en cada lado de la cavidad nasal (Vroon 1999). Una vez que los receptores olfativos son activados, se inicia un proceso de despolarización que resulta en una señal eléctrica que se transmite a través de los

axones de las neuronas sensoriales olfativas al bulbo olfativo (Figura 1) (Kurahashi y Yau 1993; Frings et al. 2000; Kajiya et al. 2001).

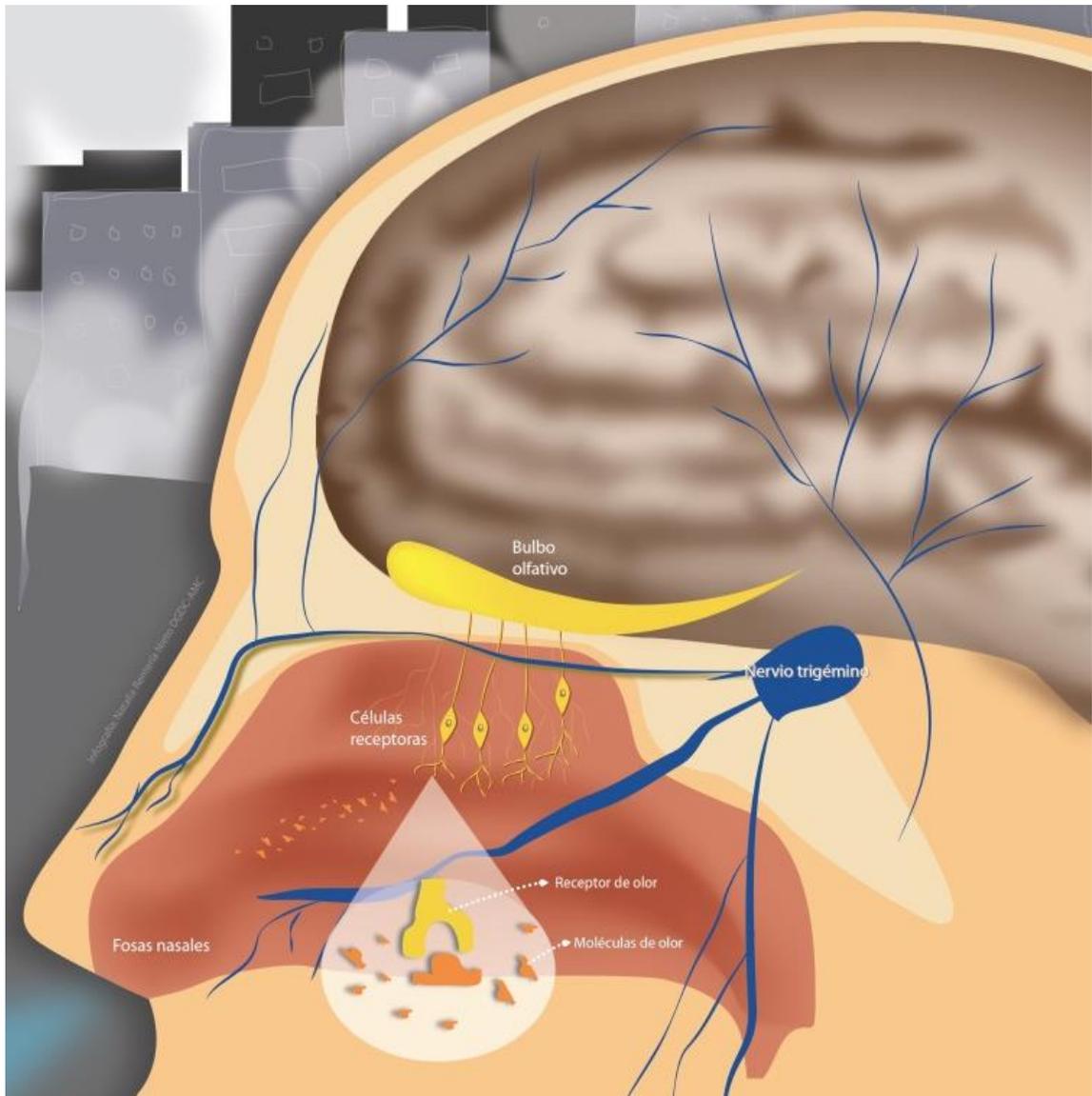


Figura 1. Los odorantes entran por las fosas nasales, activan a las células receptoras olfativas ubicadas en la parte posterior de la cavidad nasal, las cuales envían señales eléctricas a través de sus axones al bulbo olfativo. El nervio trigémino contribuye en la percepción olfativa mediante sensaciones como hormigueo, ardor, punzante, picor, enfriamiento y fresco (tomado Dolores y Rentería 2013)

Sistema olfativo central

El bulbo olfativo es una estructura cortical bilateral, de forma ovoide, que constituye la terminación rostral del telencéfalo, ubicada debajo de la superficie ventral de los lóbulos frontales (Kratskin y Belluzzi 2003). Consta de seis capas las

cuales son, de la más externa a la más interna, las siguientes: capa del nervio olfativo, capa glomerular, capa plexiforme externa, capa de células mitrales, capa plexiforme interna, y la capa granular que es la capa más profunda (Figura 2; Doty y Mishra 2001).

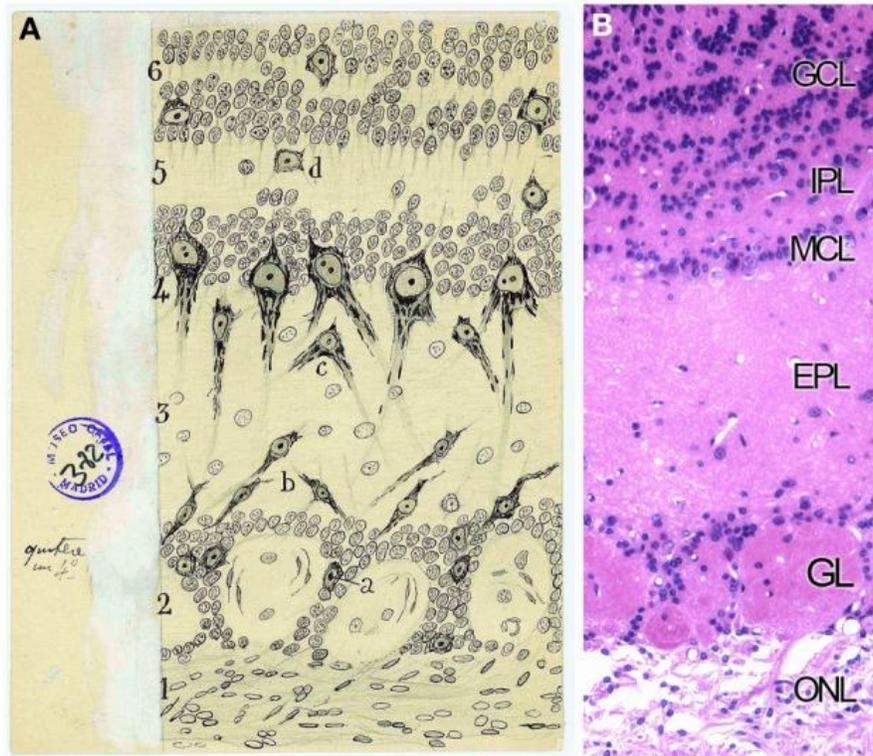


Figura 2. **A)** Dibujo original de Santiago Ramón y Cajal (1901), corte frontal del bulbo olfativo de conejo: 1) capa del nervio olfativo (ONL, por sus siglas en inglés), 2) capa glomerular (GL), 3) capa plexiforme externa (EPL), 4) capa de células mitrales (MCL), 5) capa plexiforme interna (IPL), 6) capa granular (GCL). *a)* Células de penacho periféricas, *b)* medias, *c)* internas y *d)* células de axón corto. **B)** Corte coronal del bulbo olfativo de ratón con tinción hematoxilina-eosina donde se observan los niveles descritos en **A** (tomado de Figueres-Oñate et al. 2014)

Las células olfativas proyectan sus axones, que en conjunto forman haces que atraviesan la placa cribiforme para hacer sinapsis en los glomérulos (Doty y Mishra 2001; Zelano y Sobel 2005). Los glomérulos son neuropilos de forma casi esférica de entre 100 y 200 micras de diámetro, formados por las sinapsis entre los axones de las células sensoriales olfativas y las dendritas de las células mitrales y en penacho (Carlson 2006).

Las células mitrales y las células en penacho del bulbo olfativo proyectan sus axones a la corteza olfativa primaria que comprende las siguientes estructuras: el

núcleo olfativo anterior, el tubérculo olfativo, la corteza piriforme, la corteza entorrinal, la corteza periamigdalina, y el núcleo cortical de la amígdala (Doty y Mishra 2001). Muchas regiones reciben información de la corteza olfativa incluyendo al sistema límbico y, por conexiones indirectas, también la ínsula, la corteza cingulada, el núcleo acumbens, el putamen ventral y el hipocampo, lo que implica que el sistema olfativo tiene conexiones con estructuras involucradas con emoción, juicio hedónico, toma de decisiones y memoria (Gottfried et al. 2011).

De las estructuras que componen a la corteza olfativa primaria, la principal es la corteza piriforme, la cual recibe las proyecciones del bulbo olfativo y cuya actividad subyace a las funciones de evaluación de la familiaridad, calidad e identidad de olores y regula, junto con la amígdala, el aprendizaje perceptual olfativo (asociación entre un estímulo olfativo y uno visual) (Hawkes y Doty 2009). La amígdala por su parte se activa durante el componente afectivo (agradable o desagradable), en la evocación memorias asociadas a olores, y en respuesta a aspectos emocionales de la memoria olfativa (Soudry et al. 2011).

En cuanto a las zonas olfativas neocorticales, el sitio de proyección más importante es la corteza orbitofrontal, cuya actividad está asociada con tareas de juicio sobre la presencia de olores, familiaridad, intensidad, juicio hedónico y comestibilidad (Cleland y Linster 2003).

Funciones Olfativas.

Otro tipo de funciones, que pueden denominarse como funciones perceptuales del olfato, son susceptibles de ser evaluadas por medio de pruebas psicofísicas; por ejemplo la detección, la identificación, la discriminación y el reconocimiento de olores, así como la memoria olfativa (Murphy 1999).

El umbral se define como la estimulación mínima que produce una respuesta en un organismo (Weiten 2006). En la percepción olfativa, el umbral de detección es la concentración mínima a la que un odorante puede ser detectado (Doty 2003).

La detección de olores implica actividad del epitelio y del bulbo. Además, se ha visto en modelos animales que células de la corteza piriforme responden sensiblemente a la concentración de los odorantes: a bajas concentraciones se activan las células en penacho que activan áreas de la corteza piriforme anterior, mientras que a concentraciones supraumbrales responden las células mitrales que activan la corteza piriforme posterior (Shimizu et al. 2010).

La discriminación olfativa puede definirse como la habilidad de distinguir entre diferentes olores (Hulshoff et al. 2000). Esta habilidad es crucial en la conducta de alimentación, en el apareamiento y en la comunicación social en muchos animales (Laska et al. 1999). Probablemente la discriminación empieza con la interacción diferencial entre las moléculas odorantes y los diferentes tipos de receptores olfativos (Buck y Axel 1991). Estudios en ratas indican que la actividad del bulbo olfativo se modifica según la similitud molecular entre los odorantes para, optimizar el contraste y mejorar la discriminación (Beshel et al. 2007). El proceso que permite un mayor contraste está regulado por las células granulares que realizan funciones de inhibición lateral mediante la modulación de las células mitrales y en penacho (Yokoi et al. 1995; Wilson y Sullivan 2003). Además se ha observado que daños en los lóbulos temporales y en el lóbulo frontal derecho afectan la discriminación olfativa (Hawkes y Doty 2009).

La identificación de olores implica asociar un olor con su nombre de manera correcta (Cain 1979). Estudios de neuroimagen durante tareas de identificación indican una activación de la corteza orbitofrontal, estructuras del sistema límbico como el hipocampo y el tálamo, ínsula anterior, giro temporal inferior y cerebelo (Suzuki et al. 2001). La identificación de los odorantes es inestable e impredecible lo que puede deberse a que el sujeto requiere una memoria semántica del olor, o bien un conocimiento general del mismo. Se ha observado que se puede reconocer un olor como familiar y categorizarlo, pero la eficiencia disminuye al intentar nombrarlo de manera correcta en ausencia de pistas. (Cain et al. 1998; Sulmont-Rossé 2005).

Principales factores que influyen en el olfato.

Efectos de la edad. Con el avance de la edad ocurre un declive de las habilidades sensitivas y cognitivas del olfato que se vuelve claro a partir de la quinta década de edad (Doty et al. 1984b; Hummel et al. 2007).

El declive idiopático de las funciones olfativas asociado a la edad, conocido como presbiosmia, se presenta de manera gradual y lenta en la población sana, y puede verse acentuado en sujetos con antecedentes o presencia de afecciones nasales, o que estén bajo tratamiento médico (Mackay-Sim et al. 2006). Se ha observado que con el envejecimiento se incrementa el umbral de detección. La memoria olfativa y la capacidad de detectar e identificar olores también se ven mermadas, además de que las personas de edad avanzada son más propensas a la habituación y tardan más en recuperar el umbral de sensibilidad después de ser expuestos a niveles supraumbrales del mismo olor (Hulshoff et al. 2000; Larsson et al. 2000).

Las diferencias en las funciones olfativas no sólo se observan en adultos mayores. Por ejemplo, el umbral en niños no es diferente al que se observa en adultos jóvenes. Sin embargo los infantes presentan un desempeño pobre en las tareas que requieren de un mayor uso de habilidades cognitivas como la identificación de olores, lo que probablemente se deba a su aún escaso conocimiento semántico del mundo (Lehrner et al. 1999).

Efectos del sexo. Algunos estudios indican que las mujeres tienen un mejor desempeño en tareas de detección, discriminación e identificación. Olofsson y Nordin (2004) reportaron que las mujeres presentaron mayor sensibilidad para percibir algunos odorantes que los hombres (por ejemplo piridina, cuyo olor es parecido al de pescado), esta diferencia en la percepción parece ser la causa de que las mujeres juzgaran algunos olores como más desagradables.

Doty (1997) sugiere que la pérdida del olfato en función de la edad es mayor en hombres que en mujeres, y que se presenta a una edad más temprana en los hombres (Figura 3). Contrario a esto, Boesveldt y colaboradores (2008)

encontraron que en pruebas de discriminación de olores, las mujeres muestran un declive de desempeño olfativo más acelerado que los hombres. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencias significativas entre sexo; Hummel y colaboradores (2007) sólo encontraron efectos de sexo en dos de cuatro grupos de edad: de 16 a 36 y de 36 a 55, con desempeños mayores en las mujeres en un puntaje combinado de pruebas de detección, discriminación e identificación de olores. Este fenómeno no se observó en sujetos menores a 16 años ni mayores a 55. Larsson y colaboradores (2000) no encontraron una relación entre sexo y edad para el desempeño olfativo, ni diferencias significativas en detección e identificación, sólo observaron una leve superioridad no significativa en el desempeño de las mujeres en tareas de identificación, contrario a lo observado por Boesveldt y colaboradores (2008), quienes no encontraron diferencias entre hombres y mujeres adultos en el desempeño en pruebas de identificación.

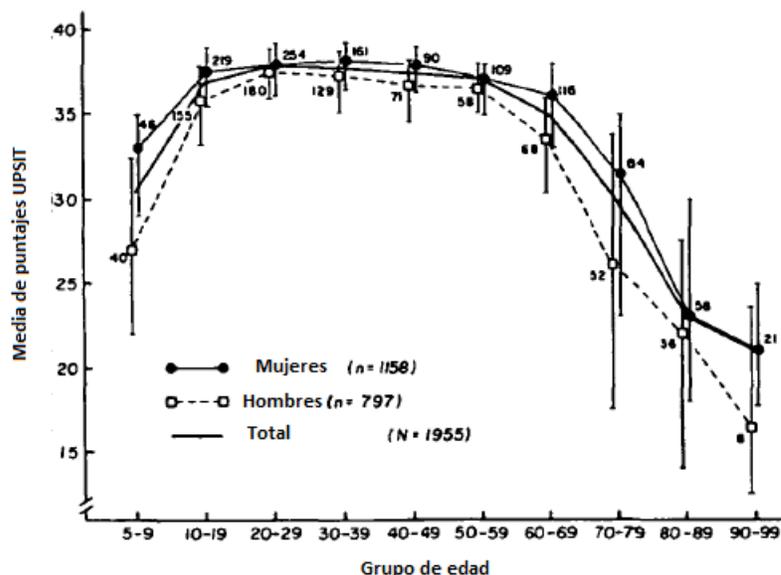


Figura 3. La gráfica muestra puntajes de la prueba *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) en función a la edad y al sexo. En promedio los hombres mostraron un mayor declive de la función olfativa a edades más tempranas que las mujeres (tomado de Doty 1997).

Efectos del tabaquismo. La influencia del tabaquismo en el olfato no es clara, pero se ha propuesto que hay una relación negativa entre el tabaco y las capacidades olfativas, y que los efectos dañinos se deben a los compuestos

tóxicos del cigarro que afectan a los receptores olfativos del epitelio olfativo, pues aumenta en número la apoptosis de las células receptoras olfativas y disminuye la neurogénesis, además de provocar inflamación de las vías respiratorias, hipersecreción de moco y una disminución del flujo de aire (Maestralli et al. 2001; Vent et al. 2004).

Katotomichelakis y colaboradores (2007) encontraron que las personas que fuman tienen umbrales de detección más elevados y, en pruebas de discriminación e identificación de aromas, muestran un desempeño más bajo que aquellos que no fuman. Según sus resultados los fumadores necesitan concentraciones más elevadas para percibir un aroma (Figura 4). En un estudio realizado por Ahlström y colaboradores (1987) se encontró que los fumadores y fumadores pasivos perciben concentraciones de n-butanol con menor intensidad que los no fumadores, y que la sensibilidad de los fumadores es menor que la de los no fumadores a sustancias en concentraciones bajas. También se ha observado que los fumadores tienen un peor desempeño en tareas de identificación de olores (Frye et al. 1990, Doty 1997), aun así otros estudios no han logrado demostrar los efectos del tabaquismo sobre el desempeño olfativo (Fordyce 1961; Venstrom y Amoore 1968; Mackay-Sim et al. 2006; Orhan et al. 2012), algunos autores sugieren que las disfunciones olfativas asociadas al tabaquismo son selectivas, y que solo afectan la percepción a los odorantes de las sustancias que se encuentran en el humo del tabaco, como la nicotina (Rosenblatt et al. 1998). Otros más consideran que las alteraciones provocadas por fumar pueden ser temporales; en un estudio hecho por Frye y colaboradores (1990) en el que participaron sujetos fumadores y exfumadores encontraron que los efectos negativos del tabaquismo son reversibles; por otro lado existe el acuerdo de que el tabaquismo no es causa de anosmia (Hawkes y Doty 2009).

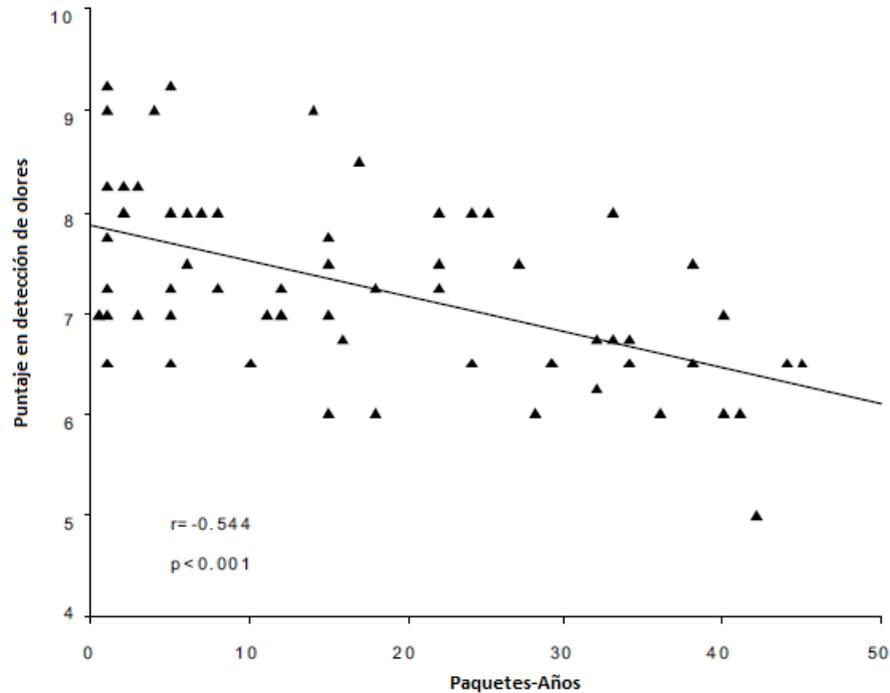


Figura 4. En un estudio llevado a cabo por Katotomichelakis y colaboradores, los investigadores analizaron la relación del número de paquetes de cigarrillos consumidos al día y los años de consumo con los puntajes en pruebas de umbral de detección, obtuvieron una relación negativa estadísticamente significativa (Tomado de Katotomichelakis et al. 2007).

Enfermedades neurodegenerativas. Se ha observado que las capacidades olfativas se encuentran sumamente mermadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer y de Parkinson (Meshulam et al. 1998). Pacientes con una pérdida de las capacidades olfativas sin causa aparente, tienen de dos a tres veces más riesgo de desarrollar Parkinson o Alzheimer (Hüttenbrink et al. 2013); por el contrario, en un estudio se encontró que puntajes altos en pruebas de evaluación de las funciones olfativas están asociados con un menor riesgo de presentar declive cognitivo (Sohrabi et al. 2012).

Estudios han encontrado que una hiposmia idiopática puede preceder en años al desarrollo de síntomas motores asociados a la enfermedad de Parkinson (Ponsen et al. 2004; Haehner et al. 2007). Los déficits en las funciones olfativas pueden observarse aproximadamente entre 2 y 4 años antes de presentarse los síntomas motores (Ross et al. 2007, Siderowf y Lang 2012).

Se ha observado que pacientes con enfermedad de Parkinson presentan disfunción en tareas de identificación de olores, discriminación, detección y reconocimiento de olores (Mesholam et al. 1998). En estudios con fMRI se ha observado que pacientes con Parkinson que mostraron este tipo de disfunciones olfativas también mostraron una activación neuronal diferente a la de sujetos control (Hummel et al. 2010; Figura 5). Durante las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad de Parkinson se presentan alteraciones de la medula oblongada y el bulbo olfativo, conforme avanza la enfermedad las alteraciones se extienden a otras áreas olfativas, lo que explicaría el deterioro del sentido del olfato (Braak et al. 2004). Además se ha propuesto que la denervación colinérgica en el sistema límbico, que se presenta en las primeras etapas de la enfermedad y que empeora con el desarrollo de la misma, contribuye de manera importante en la presencia de déficits olfativos (Bohnen et al. 2010). Es por esto que se ha propuesto que el uso de técnicas de evaluación olfativa pueden ayudar en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson (Ponsen et al. 2010, Liepelt-Scarfone et al. 2013).

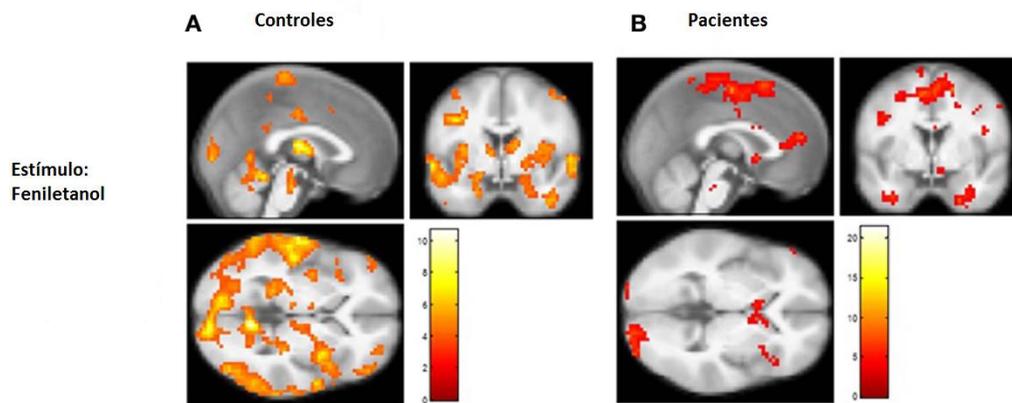


Figura 5. Diferencias en la activación cerebral de mujeres sanas en comparación con un grupo de mujeres con la enfermedad de Parkinson ante la estimulación del odorante feniletanol (olor rosas). En el grupo control se observa una mayor actividad del tálamo, amígdala, hipocampo, áreas insulares así como áreas prefrontales y temporolaterales; mientras que el grupo de pacientes el mayor foco de actividad se encuentra en el estriato, en la corteza prefrontal superior medial, en el giro frontal inferior y corteza cingulada anterior (tomado de Hummel et al. 2010).

Técnicas de evaluación de la función olfativa

Existen tres categorías de pruebas olfativas: 1) psicofisiológicas: que permiten hacer mediciones de cambios en el sistema autónomo en respuesta a odorantes; 2) electrofisiológicas: que evalúan la actividad eléctrica de los receptores olfativos en la superficie del epitelio, y 3) psicofísicas: que miden la relación entre un estímulo físico y la sensación que produce. En esta última categoría se encuentran las que miden la sensibilidad de detección, intensidad, memoria, discriminación e identificación de olores (Hawkes y Doty 2009).

Numerosas pruebas psicofísicas se han desarrollado con fines clínicos y de investigación en las últimas décadas (Thomas-Danguin et al. 2003; Tabla 1).

Una de las más utilizadas es la desarrollada por Cain y colaboradores (1983), el método del Centro de Investigaciones Clínicas y Quimiosensoriales de Connecticut (CCCRC, por sus siglas en inglés) la cual evalúa el umbral de detección utilizando n-butanol en 11 diluciones con una concentración máxima al 4% en agua, sucesivamente diluida por un factor de 1:3. La prueba se realiza con concentraciones ascendentes con paradigma de elección forzada (2 alternativas); los odorantes se presentan en botellas apretables de plástico. El umbral de detección se establece en la concentración a la que el sujeto identifica 5 veces consecutivas la botella que contiene n-butanol. Esta prueba también evalúa la identificación de olores a través de dispensadores de odorantes en botellas de vidrio, se utilizan ocho odorantes: talco de bebe, chocolate, canela, café, naftalina, mantequilla de maní, jabón y Vick VapoSteam. Los sujetos tienen que identificar los odorantes de una lista de 16 descriptores que contienen los ocho odorantes objetivo y ocho distractores.

Otra prueba ampliamente utilizada es la Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT, por sus siglas en inglés) desarrollada por Doty y colaboradores (1984b). La cual consta de 40 odorantes a identificar, con el paradigma de elección forzada (cuatro opciones). La prueba es autoadministrable,

los odorantes están microencapsulados en una tira colocada en la parte inferior de una de las páginas de cada uno de los 40 folletos (uno por cada odorante), en una presentación “rasca-huele”, donde el odorante es expedido al rasgar la tira con la punta de una pluma. El puntaje total corresponde al número de odorantes identificados.

Tabla 1. Pruebas olfativas desarrolladas a partir de 1983.

Autor	Año	Prueba	País	Método
Cain	1983 1988 1989	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)	Estados Unidos.	Umbral de detección. Identificación de 10 odorantes
Doty et al.	1984 1985	University of Pennsylvania Smell Identification Test UPSIT	Estados Unidos.	Identificación 40 odorantes.
Wright Kurtz et al.	1987 2001	Odorant Confusion Matrix (OCM)	Estados Unidos.	Identificación de 10 odorantes.
Hendriks	1988	Geur Identification Test Utrecht (GITU)	Holanda	Identificación de 18 o 36 odorantes.
Corwin	1989 1992	YN-OIT	Estados Unidos.	Identificación 20 odorantes.
Takagi	1989	T&T olfacto-meter	Japón	Umbrales de detección y de reconocimiento de 5 odorantes.
Kruggel Hudson et al.	1989 1993	Munich Olfaction Test (MOT)	Alemania	Detección de odorantes. Detección de intensidad. Umbral de detección. Reconocimiento de odorantes.
Anderson et al.	1992	San Diego Odor Identification Test (SDOIT)	Estados Unidos.	Identificación de 10 odorantes.
Eloit y Trotier	1994	Umbral de detección con 5 odorantes, identificación de 6 odorantes en botella.	Francia	Umbral detección 5 odorantes. Identificación 6 odorantes.
Doty et al.	1995 1996	CrossCultural Smell Identification Test (CC-SIT) Modular Smell Identification Test (MOD-SIT)	Estados Unidos. Europa Asia	Identificación 12 odorantes.
Kobal et al.	1996		Alemania	Identificación de 7 odorantes.
Robson et al.	1996	Combined olfactory test	Gran Bretaña y Nueva Zelanda	Umbral de detección. Identificación 9 odorantes.
Hummel et al. Kobal et al.	1997 2000	Sniffin' Sticks	Alemania, Suiza, Austria, Australia, Italia, Estados Unidos.	Umbral de detección. Discriminación de 16 odorantes. Identificació de 16 odorantes.
Davidson y Murphy	1997	Alcohol Sniff Test (AST)	Estados Unidos.	Detección.
Ahlskog et al.	1998	CA-UPSIT	Guam	Identificación de 20 odorantes.
Nordin	1998 2001	Scandinavian Odor Identification Test (SOIT)	Suecia	Identificación de 16 odorantes.
Kremer et al.	1998	6 odorantes en atomizador	Alemania, Holanda	
McCaffrey et al.	2000	Pocket <i>Smell Test</i> (PST)	Estados Unidos.	Identificación de 3 odorantes.
Kobal et al.	2001	“Random” Test	Alemania	Identificación 2 odorantes.
Hummel et al.	2001	Four-minute odor identification test	Alemania	Identificación 12 odorantes.

Batería Sniffin' sticks

De los métodos de evaluación que se muestran en la Tabla 1, el único que evalúa la discriminación olfativa (habilidad de distinguir entre diferentes olores) es la batería Sniffin' sticks (Hummel et al 1997; Kobal et al. 2000), la cual consiste en dispensadores de odorantes en forma de plumones, y comprende las pruebas de umbral, discriminación e identificación. A partir de la suma de los resultados de estas pruebas se obtiene un puntaje combinado (TDI por sus siglas en inglés *Threshold, Discrimination, Identification*).

La confiabilidad y validez de la batería ha sido demostrada obteniendo un coeficiente de correlación entre prueba re-prueba de 0.61 para umbral de detección, 0.54 para discriminación y 0.73 para identificación de olores (Hummel et al. 1997). Igualmente se han obtenido datos normativos que permiten el diagnóstico de alteraciones olfativas como la hipósomica (decremento en las capacidades olfativas) y la anosmia funcional (función olfativa residual y no útil para tareas olfativas cotidianas); Kobal et al. 2000; Hummel et al. 2007).

La batería Sniffin' sticks ha sido usada para estudiar los efectos de la edad y del sexo en el olfato (Mackay-Sim et al. 2004; Katotomichelakis et al. 2006; Mackay-Sim et al. 2006; Boesveldt et al. 2008; Konstantinidis et al. 2008; Santin et al. 2010; Cătană et al. 2012; Hudson et al. 2012), así como del tabaquismo (Mackay-Sim et al. 2004; Katotomichelakis et al. 2007; Santin et al. 2010; Orhan et al. 2012).

Estudios de estandarización y normalización de la batería Sniffin' sticks

Los Sniffin' sticks se han utilizado en más de 200 estudios (Haehner et al. 2009), y en varios países se han realizado trabajos de estandarización a la prueba de identificación, que evalúa la habilidad del sujeto de asociar un olor con su nombre (Mackay-Sim et al. 2004, Katotomichelakis et al. 2007, Konstantinidis et al. 2008, Shu et al. 2007, Shu y Yuan 2008, Silveira-Moriyama et al. 2009, Yuan et al. 2010, Cătană et al. 2012, Neumann et al. 2012). La razón por la cual la validación y adecuación cultural de esta prueba es necesaria es que la identificación olfativa

involucra procesos de aprendizaje y memoria fuertemente influenciados por aspectos socio-culturales (Nordin et al. 1998; Katotomichelakis et al. 2007; Konstantinidis et al. 2008).

Existen otros factores ambientales que afectan las funciones olfativas dentro de una población como la calidad del aire que se respira. Por ejemplo, se ha visto que sujetos que se encuentran expuestos a los altos niveles de contaminantes de la Ciudad de México tienen un desempeño más bajo en tareas de sensibilidad a olores cotidianos que sujetos de poblaciones con características geográficas similares pero con niveles bajos de contaminación (Hudson et al. 2006). En una investigación se comparó el desempeño olfativo de habitantes de la Ciudad de México (altos niveles de contaminación) con el desempeño de habitantes del estado de Tlaxcala (condiciones geográficas similares, pero niveles bajos de contaminación); se encontró que los participantes del estado de Tlaxcala tienen mejores resultados en diferentes tareas de umbral de detección y tareas de discriminación (Guarneros et al. 2009), y fueron capaces de detectar dimetil disulfuro, un producto de la descomposición de distintos alimentos, a concentraciones más bajas que los habitantes de la Ciudad de México (Guarneros y Hudson 2009).

La presión atmosférica así como la temperatura y la humedad también pueden influir en el desempeño olfativo. Para observar estos efectos, investigadores de la Universidad de Dresden, utilizaron cámaras climáticas y encontraron que la sensibilidad olfativa está relacionada con la presión atmosférica, pues observaron que en condiciones hipobáricas el umbral de detección aumenta (es decir, la sensibilidad disminuye), mientras que en una presión hiperbárica el umbral disminuye (la sensibilidad aumenta), si bien la percepción de odorantes en concentraciones supraumbral no se ve afectada. Además, observaron que el umbral de detección es menor en un ambiente húmedo (80% de humedad), que en uno seco (30% de humedad); sin embargo no hubo diferencias en el desempeño de discriminación bajo las diferentes condiciones (Kuehn et al. 2008).

Entre los países para los que se ha estandarizado la prueba se encuentra Australia (Mackay-Sim et al. 2004), Grecia (Katotomichelakis et al. 2007, Konstantinidis et al. 2008), Rumania (Cătană et al. 2012), Gran Bretaña (Neumann et al. 2012), Taiwan (Yuan et al. 2010, Shu y Yuan 2008), Sri Lanka (Silveira-Moriyama et al. 2009) y Chile (Hudson et al. 2012). Con resultados diferentes, por ejemplo, para la población australiana no fue necesario realizar ninguna modificación a la prueba, mientras que para la versión taiwanesa en la prueba de identificación se reemplazaron 38 de los 64 descriptores (Shu et al. 2007).

Esta prueba también ha sido utilizada en estudios sobre la enfermedad de Parkinson, donde se ha observado que un porcentaje de los sujetos con hiposmia desarrollan con el tiempo los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, por lo que algunos autores proponen que las técnicas de valoración olfativa junto con otras técnicas, por ejemplo de imagen cerebral, pueden contribuir en el diagnóstico de la enfermedad (Haehner et al. 2007, Liepelt-Scarfone et al. 2013). También se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de la enfermedad, diferenciando pacientes con Parkinson (puntajes más bajos) de sujetos control (Silveira-Moriyama et al. 2008), así como para diferenciar pacientes con un comienzo de la enfermedad a edades tempranas (menores a 45 años) de pacientes en los que la enfermedad apareció en edades tardías, teniendo puntajes más altos los pacientes con Parkinson menores a 45 años de edad (Santin et al. 2010).

La gran variedad de resultados observados en los diferentes estudios muestra que los parámetros de evaluación y diagnóstico de las funciones olfativas varían entre poblaciones, ya sea por factores culturales como el idioma o la familiaridad de los olores, o por ambientales como la contaminación y el clima. Por estas razones, los puntajes en la prueba Sniffin' sticks que identifican a una persona como normósica, hipósica o anósica dependerán de los valores de normatividad obtenidos para la población a la que pertenece.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se han desarrollado numerosas pruebas para la evaluación de funciones olfativas, a partir de las cuales se han obtenido datos normativos para diversos países (Doty 1984a; Cain et al. 1983; Hummel et al. 1997; Nordin et al. 1998; Thomas-Danguin et al. 2003; Saito et al. 2006). Un ejemplo bien establecido y ampliamente utilizado en la investigación y en la práctica clínica es la batería de pruebas Sniffin' Sticks, que permiten evaluar la habilidad de los pacientes para detectar un odorante (umbral), para distinguir entre odorantes (discriminación), y para nombrarlos en un procedimiento de opción múltiple (identificación). Una ventaja de combinar estas diferentes medidas de función olfativa es que el usar más de una medida de desempeño olfativo incrementa la probabilidad de detectar una disfunción en el paciente (Lötsch et al. 2008; Guarneros et al. 2011).

El desempeño de una persona en una prueba de olfato depende particularmente de la cultura y de las condiciones ambientales locales. Odorantes familiares en una cultura pueden ser desconocidos y difícilmente identificables por sujetos de una cultura diferente (Ayabe-Kanamura et al. 1998; Distel et al. 1999; Hudson 1999; Wilson y Stevenson 2003). Factores ambientales como la altitud, la temperatura y la humedad (Kuehn et al. 2008; Ay et al. 2014), y la contaminación del aire (Hudson et al. 2006; Guarneros et al. 2009) también pueden afectar el desempeño olfativo de las poblaciones. Estos factores hacen necesario determinar valores de referencia regionales con los cuales comparar los resultados de una evaluación clínica.

Acorde con esto, varios grupos de investigación alrededor del mundo han establecido valores de referencia locales de respuesta olfativa que toman tales factores en cuenta (Mackay-Sim et al. 2004; Katotomichelakis et al. 2006; Shu & Yuan 2008; Silveira-Moriyama et al. 2009; Hudson et al. 2012; Neumann et al. 2012; Orhan et al. 2012).

Si bien en México algunas de estas pruebas han sido utilizadas en

investigaciones recientes (Fernández-Ruiz et al. 2003; Guarneros et al. 2009, 2011, 2013; Calderón-Garcidueñas et al. 2010; Rodríguez-Violante et al. 2011) no existen valores normativos propios para la población de la Ciudad de México. Asimismo, tampoco se conoce la relación que existe entre las funciones olfativas de la población de la Ciudad de México y parámetros demográficos como la edad, el sexo y el tabaquismo. Contar con valores normativos puede ser de utilidad para futuras investigaciones así como en el ámbito clínico, por ejemplo al servir de ayuda en el diagnóstico diferencial de enfermedades neurodegenerativas (Hawkes 2006).

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Obtener valores normativos de función olfativa para población de la Ciudad de México.

Objetivos específicos:

- Adaptar una prueba de función olfativa para la población de la Ciudad de México.
- Investigar la relación entre función olfativa y tres parámetros demográficos en la población general de la Ciudad de México: edad, sexo, tabaquismo.

HIPÓTESIS

- No todos los odorantes y los distractores originales de la prueba de identificación serán familiares para la población de la Ciudad de México.
- Los valores normativos de la prueba para la población mexicana serán diferentes a los de otras poblaciones.
- Las capacidades olfativas estarán disminuidas después de la quinta década de vida (Doty et al. 1984b; Larsson et al. 2000; Hulshoff et al. 2000; Hummel et al. 2007).
- El desempeño olfativo de hombres y mujeres será similar (Venstrom et al. 1968; Larsson et al. 2000; Hummel et al. 2007).
- El desempeño olfativo de fumadores y no fumadores será similar (Fordyce 1961; Venstrom y Amoore 1968; Mackay-Sim et al. 2006; Orhan et al. 2012).

METODOLOGÍA

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo (búsqueda sistemática de asociaciones entre variables intrapoblacionales), observacional (sin intervención o manipulación de las variables), prospectivo (los lineamientos de la investigación se establecieron antes de llevarla a cabo) y transversal (se realizaron mediciones en un momento en el tiempo; Méndez-Ramírez et al. 2011).

Muestra

Los datos para obtener los valores normativos de la batería Sniffin' sticks fueron tomados de una muestra de Museo de las Ciencias (UNIVERSUM, UNAM, Ciudad de México) (n=916, 615 mujeres, 301 hombres, \bar{x} edad=30.09, DE=13.73; Tabla 2). Los voluntarios fueron reclutados por conveniencia, no probabilística.

Taba 2. Tamaño y características de la muestra por grupos de edad.

	Group A (16-35 años)	Group B (36 a 55 años)	Group C (>55años)
Tamaño de la muestra	649 (70.8%)	211 (23.0%)	56 (6.1%)
Mujeres	431 (47.0%)	143 (15.6%)	41 (4.5%)
Hombres	218 (23.8%)	68 (7.4%)	15 (1.6%)
Fumadores (>1 cig/d)	134 (14.6%)	29 (3.2%)	6 (0.6%)
No fumadores	448 (48.9%)	170 (18.5%)	49 (5.3%)
*Edad (media, SD)	22.4 (5.0)	44.8 (5.6)	63.7 (7.2)
*Años escolaridad (Media, SD)	14.2 (2.2)	14.8 (2.67)	14.4 (5.4)

Criterios de exclusión

- No ser mexicanos, habitantes de la Ciudad de México y con tiempo de residencia mayor a un año.

- Reporte por parte del sujeto de diagnóstico previa de hiposmia o anosmia.
- Experiencia previa con la batería de pruebas olfativas.
- Exposición laboral a sustancias con efectos conocidos sobre el epitelio olfativo y respiratorio (ANEXO -1).
- Uso frecuente de sustancias recreativas o de origen medicamentoso con efectos conocidos sobre el epitelio olfativo o la percepción de olores (ANEXO - 2).
- Tener congestión nasal o infecciones respiratorias en curso.

Grupos de estudio

Se formaron tres grupos de edades de la siguiente manera: Grupo A: de 16 a 35 años de edad; Grupo B: de 36 a 55, y Grupo C: más de 56. Esta manera de agrupar fue utilizada en uno de los primeros estudios en utilizar esta metodología (Kobal et al. 2000; Hummel et al. 2007), y consistentemente en investigaciones posteriores de función olfativa en diferentes poblaciones del mundo (e.g., Katotomichelakis et al. 2006, Yuan et al. 2010), lo que facilita la comparación entre estudios.

Cuestionario

Antes de comenzar con la valoración olfativa, los participantes contestaron un breve cuestionario para obtener datos demográficos, información sobre tratamiento médico y antecedentes de tabaquismo (ANEXO - 3).

Lineamientos éticos

La investigación se realizó con apego a la Declaración de Helsinki para investigación Médica con Seres Humanos, y a los lineamientos para tratamiento de sujetos humanos en investigación del Instituto de Fisiología Celular y el Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México. El estudio fue aprobado por el Subcomité del Campo de Conocimiento en Biología Experimental y Biomedicina, Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.

La aplicación de la prueba no involucró intervención física. Los sujetos fueron informados acerca del objetivo y el procedimiento del estudio, y se aseguró su anonimato. Todos los sujetos firmaron una carta de consentimiento antes de realizar las pruebas (ANEXO - 4).

Instrumento: Batería olfativa Sniffin' sticks

Se eligió la batería Sniffin' sticks (Burghardt®, Wedel, Alemania; Hummel et al. 1997, Kobal et al. 2000) que evalúa tres funciones olfativas: umbral (detección), discriminación e identificación. Esta metodología es económica y no invasiva, y ha sido ampliamente utilizada en investigaciones alrededor del mundo (Hummel et al. 1997, Shu et al. 2007, Konstantinidis et al. 2008, Silveira-Moriyama et al. 2009).

Los odorantes eran presentados a los sujetos con los ojos vendados (a excepción de la prueba de identificación, ver adelante) en dispositivos en forma de plumones de aproximadamente 14 cm de largo y 1.3 cm de diámetro. Los filtros fueron llenados con 4 ml de disolución de odorante en propilenglicol, un solvente inodoro cuyo nombre sistemático es propano-1,2-diol, (Hummel et al. 1997, Kobal et al. 2000) los sujetos eran valorados en una sola sesión con una duración máxima de 30 minutos.

Para presentar los odorantes, el plumón se destapaba y se colocaba a una distancia aproximada de 2 cm de las narinas del sujeto por un periodo de tres segundos (Figura 6). Al sujeto se le indicaba el momento en el que debía olfatear los estímulos. Después de este tiempo el plumón era tapado para evitar que el odorante siguiera siendo expuesto y contaminara el aire, así como para evitar la habituación de los sujetos. Los datos de los sujetos y los resultados de la evaluación fueron registrados con ayuda del software *Olaf – Olfactory test using Sniffin' sticks* (Hummel et al. 2012; ANEXO - 5).



Figura 6. Modo de aplicación de la batería Sniffin' sticks.

Umbral

Para la prueba de umbral de detección se utilizó el método de escalera y elección forzada de tres alternativas. Esta parte de la prueba consiste en 16 soluciones geométricas de 2-feniletanol (olor a rosas) en una concentración al 4% sucesivamente diluida por un factor de 1:2 en propilenglicol. Al sujeto con los ojos vendados se le presentaban tres plumones en orden aleatorio, dos de los cuales sólo contenían el solvente inodoro, mientras que uno contenía la solución de 2-feniletanol en la concentración más baja (de la 1, la concentración más alta, a la 16, la concentración más baja). El intervalo de presentación de cada plumón de un triplete era de 3s, con un intervalo entre tripletes de 20s aproximadamente. La tarea de los sujetos era detectar aquel plumón que olía diferente (es decir, que contenía el odorante de rosas). Cuando el sujeto respondía correctamente en dos

ocasiones seguidas, se pasaba a la siguiente concentración (más baja –de mayor dificultad), y si el sujeto se equivocaba se volvía a presentar la concentración anterior (más alta - de menor dificultad). Estos cambios en la concentración que se presenta a los sujetos son llamados *puntos de reversa*. La prueba de umbral terminaba en el séptimo punto de reversa. El puntaje para la prueba de umbral se obtenía al promediar los cuatro últimos puntos de reversa y podía ir de 1 (mínima sensibilidad) a 16 puntos (máxima sensibilidad; Hummel et al. 1997, Kobal et al. 2000).

Discriminación

Como en el caso de la prueba de umbral, la prueba de discriminación sigue un procedimiento de elección forzada con tres alternativas; a los sujetos con los ojos vendados se les presentaban consecutivamente 16 tripletes con odorantes en concentraciones supraumbrales (Tabla 3). Por cada triplete dos de los plumones tenían el mismo olor, y uno tenía un olor diferente. El sujeto tenía que detectar cuál de ellos tenía un olor distinto. El orden de presentación del estímulo objetivo variaba durante la prueba de manera aleatorizada. El intervalo de presentación de cada plumón de un triplete fue de 3s, con un intervalo mayor entre tripletes (20s aproximadamente). Cada acierto se consideraba un punto, y el rango de puntaje de esta prueba podía ir de 0 a 16 (Hummel et al. 1997, Kobal et al. 2000).

Tabla 3. Estímulos (objetivos y distractores) utilizados en la prueba de discriminación.

	Estímulo objetivo	Estímulos distractores
1	Butanol (punzante)	2-fenil etanol (rosas)
2	Isoamilacetato (plátano)	Anetol (anís)
3	Anetol (anís)	Eugenol (clavo de olor)
4	Limoneno (cítrico)	Fenchona (alcanfor)
5	(-) Carvona (comino)	(+) Carvona (menta)
6	Eugenol (clavo de olor)	Canela-Aldehído (canela)
7	Dihidro rosenoxido (herbal)	Mentol (mentol)
8	Acetaldehído (frutal)	Isoamilacetato (plátano)
9	Citronelal (limón)	Linalool (floral)
10	Piridina (pescado)	Limoneno (cítrico)
11	Limoneno (cítrico)	Citronelal (limón)
12	Eucaliptol (herbal)	Dipiridil (acre)
13	Dipiridil (acre)	Ciclopentadecanoato
14	Butanol (punzante)	Fenchona (alcanfor)
15	Octilacetato (naranja)	Canela-Aldehído (canela)
16	Carvona (alcaravea)	Acetaldehído (frutal)

Identificación

En la prueba de identificación se utilizaron 16 odorantes comunes (Tabla 4). Esta prueba está basada en el método de elección forzada con cuatro alternativas. Al sujeto se le presentaban el plumón con el odorante a concentración supraumbral y una tarjeta con cuatro opciones (descriptores). El sujeto tenía que

identificar cuál de los cuatro descriptores era el correcto para cada odorante (tabla 2). El puntaje podía ir de 0 a 16 (Hummel et al. 1997, Kobal et al. 2000).. Sin embargo, después de realizar el trabajo de adaptación cultural (ver adelante), 3 estímulos de la prueba (aguarrás, manzana y regaliz) fueron eliminados, por lo que el análisis de datos se hizo considerando un rango de puntaje de 0 a 13.

Tabla 4. Opciones para las 16 tareas de la prueba de identificación. La respuesta correcta se muestra en negrita y cursivas.

Número	Descriptor 1	Descriptor 2	Descriptor 3	Descriptor 4
1	Naranja	Mora azul	Fresa	Piña
2	Humo	Cuero de zapato	Pegamento	Pasto
3	Miel	Vainilla	Chocolate	Canela
4	Ajo	Menta	Pino	Cebolla
5	Coco	Plátano	Nuez	Cereza
6	Durazno	Manzana	Limón	Toronja
7	Regaliz	Ositos de goma	Chicle	Galletas
8	Mostaza	Goma	Mentol	Aguarrás
9	Cebolla	Col	Ajo	Zanahoria
10	Cigarro	Café	Vino	Humo de vela
11	Melón	Durazno	Naranja	Manzana
12	Clavo	Pimienta	Canela	Mostaza
13	Pera	Ciruela	Durazno	Piña
14	Manzanilla	Frambuesa	Rosa	Cereza
15	Anís	Ron	Miel	Pino
16	Pan	Pescado	Queso	Jamón

Adaptación cultural

Para la prueba de identificación se calculó la familiaridad del nombre del odorante mediante una escala numérica de 6 puntos en donde 1 significaba “muy familiar” y 6 “desconocido”; el porcentaje de familiaridad indica el porcentaje de sujetos que calificaron al ítem con un puntaje ≤ 3 .

Se obtuvo la identificabilidad (porcentaje de identificaciones correctas) de cada uno de los olores. Aquellos estímulos con una identificabilidad menor al 60% fueron modificados, pues no se consideran útiles para detectar disfunción olfativa, (Saito et al. 2006; Shu y Yuan 2008). Se aplicó la nueva versión a 249 sujetos (145 mujeres, 104 hombres, \bar{x} edad=28.84, DE=15.05), nuevamente se calculó la identificabilidad de estos odorantes, y al obtener nuevamente un porcentaje menor al 60% fueron eliminados de la prueba.

Puntaje combinado TDI

El puntaje de cada una de las pruebas (umbral, discriminación e identificación) fue sumado para obtener el puntaje total (TDI, por las siglas en inglés *Threshold, Discrimination, Identification*) para cada sujeto. Después del trabajo de adaptación cultural, el valor TDI máximo fue de 45. Es a partir del puntaje TDI que se diagnostica a los sujetos como normósmicos, hipósmicos o anósmicos funcionales.

Obtención de datos normativos

El puntaje TDI se utiliza para diferenciar a las personas normósmicas de aquellos con déficits olfativos. En el pasado, el límite entre normósmia e hipósmia ha sido definido por el percentil 10 del grupo de 16 a 35 años (Kobal et al. 2000; Hummel et al. 2007), los sujetos hipósmicos son aquellos cuyo puntaje se encontrarán por debajo de ese número. Los sujetos con anosmia funcional serán aquellos con un puntaje menor a 16.5, según lo establecido por los desarrolladores de la prueba. También se calcularon los percentiles de cada grupo de edad y sexo por separado.

Análisis estadístico

Se usó el software estadístico SPSS 15.0 para Windows. Para facilitar su comparación con otros estudios, los sujetos fueron divididos en tres grupos de edad: grupo A: 16-35 años, grupo B: 36-55 años, y grupo C: >55 años (Hummel et

al. 2007; Katotomichelakis et al. 2007; Yuan et al. 2010). Para explorar la función olfativa en relación a la edad, sexo y tabaquismo los datos fueron tratados con ANOVA de una y dos vías tomando $p < 0.05$ como nivel de significancia, con prueba post-hoc de Tukey.

RESULTADOS

Estandarización

El porcentaje de identificabilidad para cada uno de los 16 odorantes utilizados en la prueba de identificación de olores, se muestran en la Figura 7.

La gran mayoría de los sujetos participantes reportaron no conocer el nombre *regaliz* (también conocido como orozuz). Para establecer la familiaridad del nombre *regaliz* se les pidió a 100 sujetos voluntarios que indicaran qué tan familiar o desconocido les era la palabra *regaliz*. Para esto se empleó una escala numérica de 6 puntos en donde 1 significaba “muy familiar” y 6 “desconocido”; la familiaridad para el estímulo *regaliz* fue de 18% (porcentaje de sujetos que calificaron al ítem con un puntaje ≤ 3). Adicional a esto se presentó el estímulo *regaliz* a 413 sujetos a los cuales no se les proporcionaron las opciones de respuesta y simplemente se les pidió que nombraran el olor. El 38.5% de los participantes indicaron que era *anís*, el cual es un estímulo que se encuentra dentro de la misma prueba; 15.3% no pudieron nombrarlo; 6.6% indicaron que era algún tipo de dulce; sólo un participante (0.2%) dio la respuesta correcta; por lo que se consideró que este estímulo no era adecuado para detectar déficits en la función de identificación olfativa de los mexicanos, y se decidió eliminarlo de la prueba.

Como se observa en la figura 7, los porcentajes de identificabilidad de *aguarrás* y *manzana* fueron los más bajos de todos los estímulos (41.5% y 33.8% respectivamente).

Con el objetivo de incrementar la identificabilidad de los estímulos arriba mencionados, se cambiaron las listas de opciones que se presentaban: *aguarrás* se cambió por *solvente*; y los distractores incorrectos con mayor frecuencia de selección también fueron modificados: en la tarea de *aguarrás* se cambió *mentol* (24.4% de frecuencia) por *humo*; para el estímulo *manzana* se sustituyó el distractor *durazno* (51.2%) por *guayaba*.

Se aplicó la prueba de identificación a 249 sujetos con los distractores modificados y la identificabilidad de estos odorantes aumento de 46.3 a 50.9% para aguarrás y para manzana de 35 a 50.6%. A pesar de este aumento el porcentaje de identificabilidad sigue siendo bajo y no es útil como parámetro para revelar déficits en las funciones olfativas. Algunos autores consideran que un estímulo debe tener una identificabilidad mayor al 60% para ser incluida en pruebas de identificación (Saito et al. 2006; Shu y Yuan 2008).

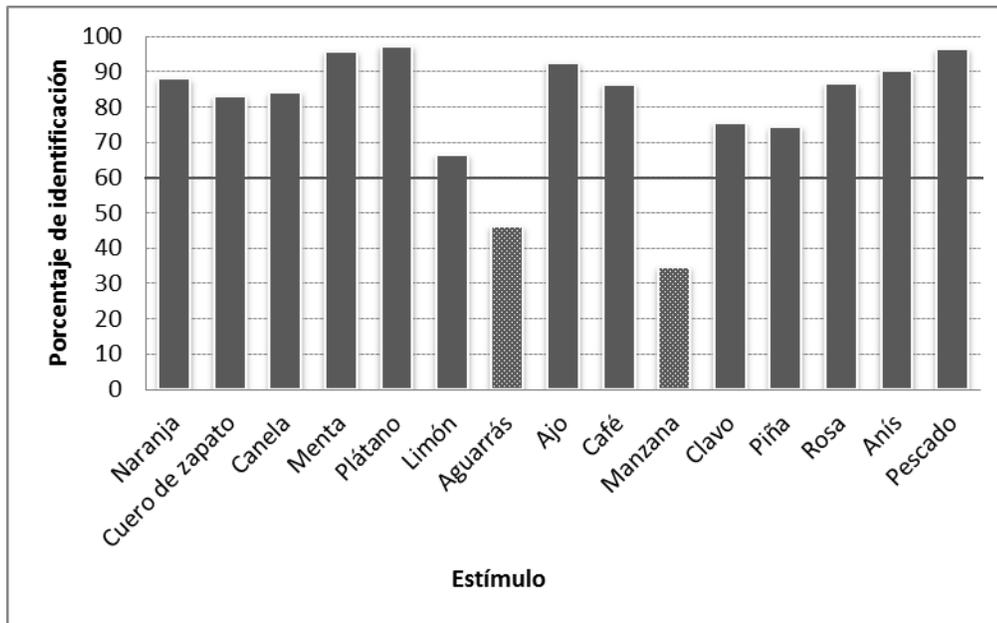


Figura 7. Porcentaje de identificación de los 16 odorantes utilizados en la prueba Sniffin' Sticks. Los estímulos con un porcentaje de identificabilidad menor al 60% (aguarrás y manzana) no se consideran apropiados en pruebas de identificación.

Valores de normalidad

Siguiendo la práctica establecida para la batería de pruebas Sniffin' Sticks (Kobal et al. 2000; Mackay-Sim et al. 2004; Hummel et al. 2007), definimos normosmia como el puntaje general (TDI) alcanzado por 90% de los sujetos, y anosmia como un puntaje de <15, hiposmia severa como los puntajes en el 1% más bajo pero arriba del criterio para anosmia, la hiposmia leve se ubica en puntajes entre hiposmia severa y normosmia Debido al declive natural en la función olfativa de sujetos sanos, calculamos los valores de referencia TDI para cada uno de los tres grupos por separado. Los resultados muestran que el valor del percentil 10 para el grupo A es de 25.25, por lo que un valor más bajo indicaría hiposmia; sin embargo, hay que tener en cuenta que los puntajes varían según el grupo de edad; para sujetos con un rango de edad de 36 a 55 años (grupo B) el valor del percentil 10 es de 27.5, y para el grupo C es de 22.12 (Tabla 5).

Tabla 5. Valores normativos de la batería Sniffin sticks para los residentes de la Ciudad de México por grupos de edad.

	Grupo A 16-35 años	Grupo B 36-55 años	Grupo C >55 años
Normosmia	>25.25	>27.5	>22.1
Hiposmia	15.0-25.1	15-27.4	15.0-22.0
Hiposmia media	19.1-25.1	17.5-27.4	21.2-22.0
Hiposmia severa	15.0-19.0	15.0-17.4	15.0-21.1
Anosmia	<15.0	<15.0	<15.0

Tabla 6. Estadísticos descriptivos y los valores normativos (muestra del museo de ciencias, UNIVERSUM, UNAM, Ciudad de México).

Estadísticos descriptivos/Prueba	Umbral	Discriminación	Identificación	TDI
Grupo A (16-35)				
n	649	649	649	649
Media	8.8	12.01	11.09	31.86
SD	3.55	1.83	1.49	4.92
Mínimo	1	5	5	13.25
Máximo	16	16	13	43
Percentiles				
1	1.0	7.0	6.0	18.87
10	4.0	10.0	9.0	25.25
90	13.5	14.0	13.0	37.75
Grupo B (36-55)				
n	211	211	211	211
Media	8.17	12.09	11.3	31.56
SD	3.04	1.88	1.42	4.13
Mínimo	1.00	4	6	13.5
Máximo	15.5	16	13	40.5
Percentiles				
1	1.02	5.12	7.0	15.15
10	4.5	10.0	9.2	27.5
90	12.24	14.0	13.0	36.5
Grupo C (más de 55)				
n	56	56	56	56
Media	6.94	11.3	10.6	28.9
SD	1.83	2.35	1.7	4.93
Mínimo	1.0	6	5	15.0
Máximo	14.0	15	13	38.75
Percentiles				
1	1.0	6.0	5.0	15.0
10	2.41	8.0	8.0	22.12
90	11.5	15.0	12.3	34.57

Tabla 7. Estadísticos descriptivos para los valores normativos, mostrados por sexo (muestra del museo de ciencias, UNIVERSUM, UNAM, Ciudad de México).

Estadísticos descriptivos/Prueba	Mujeres				Hombres			
	Umbral	Dis	Iden	TDI	Umbral	Dis	Iden	TDI
Grupo A (16-35)								
n	431	431	431	431	218	218	218	218
Media	9.01	12.05	11.12	32.13	8.39	11.93	11.05	31.31
SD	3.61	1.76	1.53	4.96	3.61	1.96	1.4	4.8
Mínimo	1.0	5	6	13.25	1.0	6	5	16.0
Máximo	16.0	16	13	43.0	16.0	16	13	42.25
Percentiles								
1	1.0	7.0	6.0	19.0	1.0	7.0	6.19	16.58
10	4.0	10.0	9.0	25.54	3.68	9.0	9.0	24.97
90	13.75	14.0	13.0	38.45	12.5	14.0	13.0	37.27
Grupo B (36-55)								
n	143	143	143	143	68	68	68	68
Media	8.06	12.17	11.35	31.58	8.39	11.91	11.19	31.5
SD	2.96	1.78	1.41	3.85	3.2	2.1	1.44	4.69
Mínimo	1.0	5	6	13.5	1.0	4	7	15.0
Máximo	15.25	16	13	40.5	15.5	15	13	40.25
Percentiles								
1	1.0	5.4	6.4	17.57	1.0	7.0	6.19	15.0
10	4.5	10.0	9.4	27.5	4.42	9.0	9.0	26.67
90	12.25	14.0	13.0	36.5	12.05	14.0	13.0	37.5
Grupo C(más de 55)								
n	41	41	41	41	15	15	15	15
Media	7.12	11.20	10.85	29.17	6.44	11.6	10.13	28.18
SD	3.39	2.52	1.74	5.34	2.33	1.84	1.64	3.66
Mínimo	1.0	6	5	15.0	2.5	8	6	21.25
Máximo	14.0	15	13	38.75	10.0	15	12	31.0
Percentiles								
1	1.0	6.0	5.0	15.0	2.5	8.0	6.0	21.25
10	2.04	7.2	8.0	20.5	2.5	8.6	7.2	22.0
90	11.7	15.0	13.0	35.35	9.4	14.4	12.0	33.1

Efectos de la edad

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y los diferentes puntajes de la prueba. Se observa una reducción de la función olfativa con la edad (Figura 8). El declive de los puntajes de valoración olfativa, son evidentes en los sujetos mayores a 55 años (ANOVA de una vía: umbral de detección $F [2,913] = 9.268, p < 0.001$; pruebas post hoc de Tukey: A vs. C, $p < 0.001$; B vs. C, $p = 0.045$; discriminación de olores $F [2,913] = 4.046, p = 0.018$; A vs. C, $p = 0.020$; B vs. C, $p = 0.015$; identificación de olores ($F [2,913] = 4.252, p = 0.015$; B vs. C, $p = 0.013$); y puntajes TDI $F [2,913] = 9.968, p < 0.001$; A vs. C, $p < 0.001$, B vs. C, $p = 0.001$).

La edad y el umbral de detección tuvieron una correlación negativa y estadísticamente significativa (correlación de Pearson $r=-0.138, p<0.001$), al igual que el puntaje TDI ($r=-0.121, p<0.001$). No hubo una correlación significativa entre la edad y los puntajes de discriminación, ni con los puntajes de identificación (correlación de Spearman $r=-0.016, p=0.624$; $r=0.015, p=0.647$).

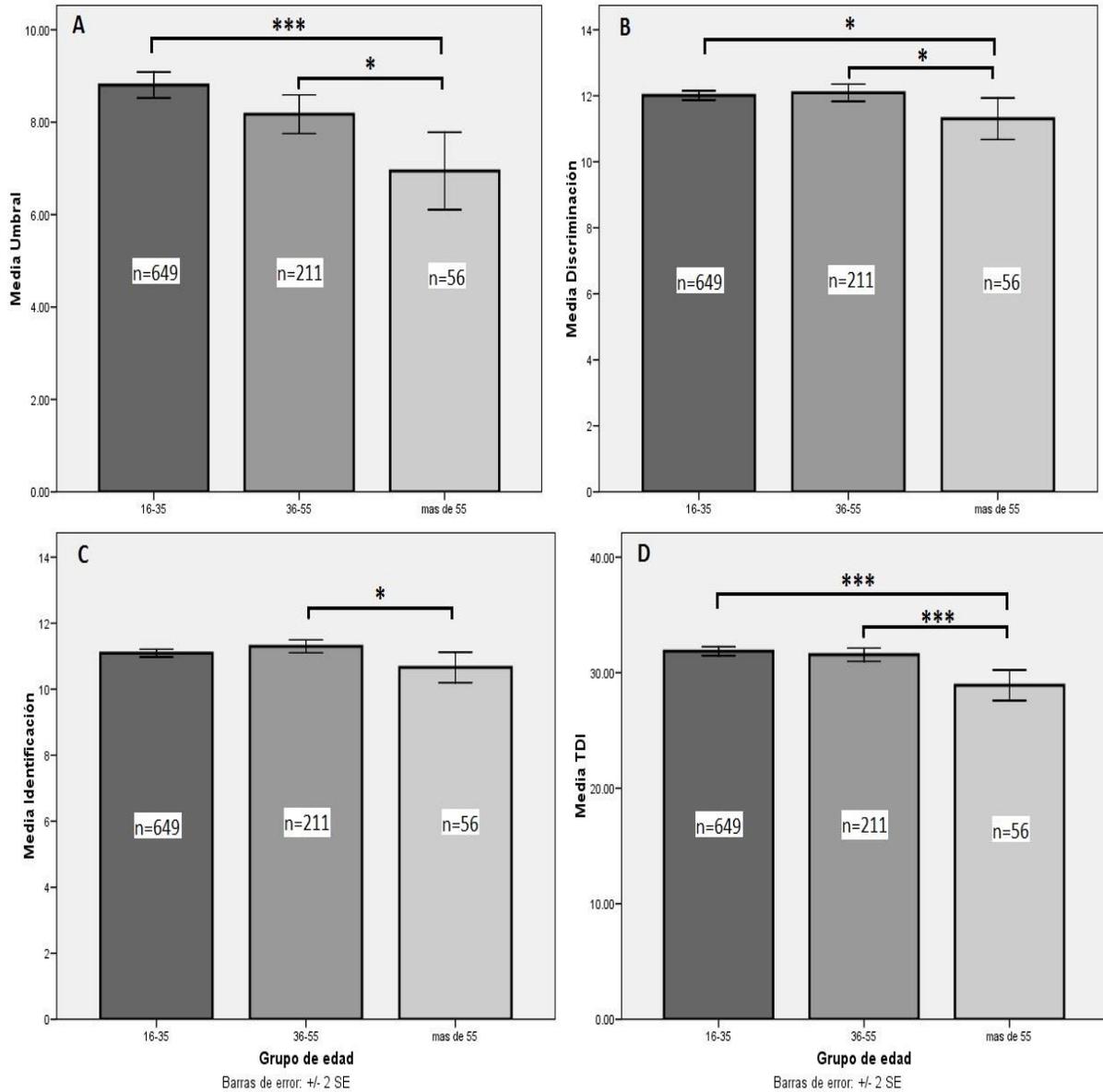


Figura 8. Se observan los puntajes de los sujetos en los diferentes grupos de edad en las tres pruebas de valoración olfativa: umbral (A), discriminación (B), identificación (C), y el puntaje combinado TDI (D). Para las pruebas de umbral (A) y discriminación (B) el puntaje máximo es de 16, mientras que para la prueba de identificación es de 13 respuestas correctas, por lo que el puntaje máximo de TDI es de 45 puntos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$. Grupo 16-35 años $n = 649$, grupo 36-55 años $n = 211$, grupo más de 55 años $n = 56$.

Efectos de sexo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para ninguna de las medidas (ANOVA de una vía: umbral de detección $p = 0.131$; discriminación de olores $p = 0.390$; identificación de olores $p = 0.257$; puntajes TDI $p = 0.069$).

No se encontró una interacción significativa entre edad y sexo en ninguna de las pruebas (ANOVAs de dos vías: umbral de detección $p = 0.247$; discriminación de olores $p = 0.572$; identificación de olores $p = 0.375$; puntajes TDI $p = 0.636$), lo que indica que el desempeño a lo largo de los años de vida adulta, así como el declive causado por el envejecimiento, fue similar entre hombres y mujeres.

Efectos de tabaquismo.

Para analizar el posible efecto del tabaquismo sobre la función olfativa, se dividió a los sujetos en dos grupos; aquellos que reportaron fumar más de un cigarro al día (\bar{x} cigarros=4.91, DE=5.15, mínimo=1, máximo=30), y aquellos que reportaron no ser fumadores (otros individuos fueron descartados para esta comparación). Siguiendo esta división, no se encontró significancia en la interacción entre tabaquismo y edad para ninguna medida de función olfativa (ANOVAs de dos vías: umbral de detección $p = 0.225$; discriminación de olores $p = 0.713$; identificación de olores $p = 0.685$; y puntajes TDI $p = 0.647$).

Para explorar este fenómeno más a fondo, comparamos el desempeño de 32 sujetos que reportaron fumar más de 6 cigarrillos al día (fumadores moderados, \bar{x} cigarros=10.12, DE=5.10, mínimo=6, máximo=30; Secretaría de Salud 2001) con sujetos pareados por sexo y edad, quienes reportaron ser no fumadores. No encontramos diferencias en el desempeño olfativo entre estos fumadores y los no fumadores (pruebas de t para muestras independientes: detección: $t [62] = 1.087$, $p = 0.281$; discriminación: $t [62] = 1.264$, $p = 0.211$; identificación: $t [62] = -1.359$, $p = 0.179$; y puntajes TDI: $t [62] = 0.798$, $p = 0.434$).

DISCUSIÓN

Estandarización

En este estudio se obtuvieron valores normativos de función olfativa para la población mexicana después de realizar una adaptación cultural de la metodología empleada: la batería de pruebas olfativas Sniffin' sticks, frecuentemente utilizada en contextos clínicos en distintos países de Europa (Hummel et al. 2007; Katotomichelakis et al. 2007; Cătană et al. 2012; Neumann et al. 2012), y en investigaciones científicas alrededor del mundo (Mackay-Sim et al. 2004; Shu et al. 2007; Silveira-Moriyama et al. 2009; Hudson et al. 2012).

Las pruebas de identificación requieren ser adaptadas a cada población particular dada la influencia de factores culturales. El estímulo con olor de *regaliz* fue eliminado de la prueba por su bajo índice de familiaridad (menor al 50%). Lo cual no es sorprendente si se considera que esta planta, común en países europeos a manera de dulces y licores, es poco conocida en México.

Los estímulos con menos de 60% de identificabilidad son considerados inapropiados en pruebas que tienen como objetivo detectar déficits olfativos (Saito et al. 2006; Shu y Yuan 2008). Tal fue el caso de los estímulos *aguarrás* y *manzana*, cuyos porcentajes de identificación fueron 41.5% y 33.8% respectivamente.

No es de extrañar que tres de los estímulos originales de la prueba resultaran inapropiados para la población mexicana, pues se sabe que la identificación de olores está influenciada por factores culturales y medioambientales (Cain 1979, Thomas-Danguin et al. 2003), lo que respalda la recomendación de que las pruebas de identificación de olores sean adaptadas a las poblaciones de estudio (Katotomichelakis et al. 2007; Rouby et al. 2011).

Valores normativos

En comparación con el valor normativo para la población del centro-norte de Europa, que fue de 30.3 (TDI para el grupo de 16 a 35 años; Hummel et al. 2007) en la muestra de la Ciudad de México este normativo fue de 25.5 puntos. A pesar de que en la literatura inevitablemente se han hecho este tipo de comparaciones (Katotomichelakis et al. 2007; Yuan et al. 2010), en varios sentidos resultan inválidas: para la población mexicana tres de los estímulos originales de la prueba de identificación fueron eliminados por su baja familiaridad o identificabilidad, lo que redujo el puntaje máximo posible en esta población. Además, el hecho de que la identificabilidad de los odorantes de las pruebas varíe de población a población también invalida la comparación directa de valores normativos entre países. Por ejemplo, para ser incluidos en la prueba para la población alemana, los odorantes tuvieron un porcentaje de identificabilidad mayor al 75% (Hummel et al. 1997); mientras que para la versión mexicana se incluyeron estímulos con un porcentaje de identificabilidad mayor al 60% como se ha hecho en otras adaptaciones previamente (Shu y Yuan 2008).

Al hacer la comparación de los resultados de las pruebas por separado la media del umbral para la población alemana en mujeres en edades de 16 a 35 años fue de 9.39 y en hombres de 9.24, mientras que en la población de la ciudad de México la media en mujeres fue de 9.1 y en hombres de 8.39, los resultados muestran medias ligeramente menores en la población de la ciudad de México (Figura 9).

Sin embargo cabe considerar que los resultados de las comparaciones entre poblaciones no deben ser exclusivamente atribuibles a diferencias de la función olfativas, pues hay que tener en cuenta diferentes factores que influyen en ella, además de los culturales están los factores medioambientales (altura y humedad) (Kuehn et al. 2008), así como los niveles de contaminación a los que cada población está expuesta (Hudson et al. 2006; Guarneros et al. 2009, 2011, 2013). Por ejemplo, estudios recientes han encontrado que la contaminación atmosférica de la ciudad de México puede afectar el desempeño olfativo de sus habitantes,

dato que la exposición a contaminantes atmosféricos como el ozono tiene efectos dañinos en la periferia del sistema olfativo, a diferencia de una población expuesta a manganoso atmosférico, el cual, por su capacidad de transporte en el cerebro, afecta zonas centrales con funciones como la memoria y el aprendizaje, fuertemente involucradas en la identificación de olores (Hudson et al. 2006; Guarneros et al. 2009, 2011, 2013).

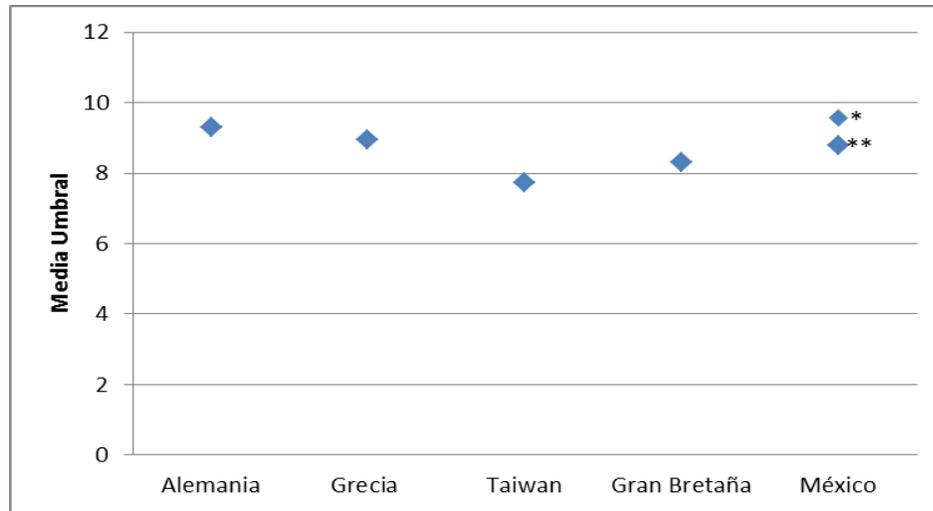


Figura 9. Muestra la media del puntaje Umbral en diferentes poblaciones (datos tomados de Katotomichelakis et al. 2006, Hummel et al. 2007,*Guarneros et al.2009, Yuan et al. 2010, Neuman et al. 2011). **Datos del presente estudio.

Influencia de otras variables

En los resultados se observan los cambios en función olfativa con la edad. El grupo de más de 55 años obtuvo los puntajes más bajos en cada una de las pruebas. Resultados similares han sido reportados en numerosos estudios (Venstrom et al. 1968; Doty et al. 1984b, Mackay-Sim et al. 2004, Larsson et al. 2000; Murphy et al. 2002; Eibenstein et al. 2005; Hulshoff et al. 2000; Mackay-Sim et al. 2006; Hummel et al. 2007; Katotomichelakis et al. 2007; Konstantinidis et al. 2008; Yuan et al. 2010; Orhan et al. 2012; Hudson et al. 2012).

El envejecimiento conlleva una serie de cambios olfativos periféricos y centrales, tanto a nivel morfológico como funcional (Doty y Kamath 2014). El

umbral fue la medida más sensible al efecto de la edad, en comparación con las pruebas de discriminación e identificación.

El aumento en el umbral de detección en adultos mayores puede explicarse por la disminución de la población de células del epitelio olfativo, y a la invasión del epitelio respiratorio en espacios previamente olfativos en función de la edad (Nakashima et al. 1984; Paik et al. 1992).

La discriminación y la identificación de olores también se encontraron reducidas en el grupo de mayor edad. Las dificultades en discriminación e identificación de olores en personas adultas es atribuible a cambios en estructuras centrales involucradas en funciones olfativas (Larsson et al. 2000; Hedner et al. 2010). Investigadores han observado que las poblaciones de células mitrales y granulares en el bulbo olfativo disminuyen con la edad (Bhatnagar et al. 1987; Meisami et al. 1998).

El sexo no tuvo un efecto significativo en el desempeño olfativo en ninguna de las pruebas. Algunos autores sostienen que las mujeres tienen un mejor sentido del olfato que los hombres (Doty 1997; Mackay-Sim et al. 2004; Olofsson y Nordin 2004; Katotomichelakis et al. 2007), pocos han encontrado que con odorantes específicos, son los hombres quienes superan a las mujeres (Olsson y Laska 2010) y otros más no han encontrado relación entre el sexo y las funciones olfativas (Venstrom et al. 1968; Larsson et al. 2000; Boesveldt et al. 2008; Konstantinidis et al. 2008; Orhan et al. 2012). El posible dimorfismo sexual de las funciones olfativas podría estar relacionado con aspectos hormonales, diferencias en habilidades lingüísticas, y factores congénitos. Esta variedad de influencias podría explicar la diferencia de resultados en investigaciones relacionadas al tema, y la falta de común acuerdo. (Venstrom et al. 1968; Doty et al 1997; Hummel et al. 2007; Konstantinidis et al. 2008)

El tabaquismo no estuvo ligado al desempeño olfativo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas en ningún grupo de edad. Estos resultados coinciden con diferentes investigaciones en las

que no se han encontrado efectos del tabaquismo sobre las funciones olfativas (Fordyce 1961; Venstrom y Amoore 1968; Mackay-Sim et al. 2006; Orhan et al. 2012). Al igual que con el factor sexo, no existe un acuerdo en la literatura pues otros investigadores han encontrado diferencias entre fumadores y no fumadores (Frye et al. 1990; Doty 1997; Ishimaru y Fujii 2007). Se requieren más estudios al respecto que tengan a consideración factores que no se analizaron en este estudio, por ejemplo, el historial de tabaquismo, ya que investigadores han reportado que el número de cigarrillos así como el tiempo de consumo tienen una relación negativa con el desempeño olfativo (Katotomichelakis et al. 2007, Hayes et al. 2012), además de determinar si entre la muestra existen fumadores pasivos (Nageris et al. 2002)

Tener valores de referencia de las funciones olfativas para una población, puede ser una herramienta en el diagnóstico diferencial de ciertas enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la demencia con cuerpos Lewy, que cursan con disfunción olfativa, se pueden diferenciar de padecimientos que presentan síntomas motores sin alteraciones olfativas, tales como la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal (Katzeschlager y Lees 2004).

CONCLUSIONES

En general, podemos concluir que las predicciones para este estudio se cumplieron.

Se corroboró la importancia de adecuar las pruebas de identificación olfativa a cada población particular.

Uno de los aportes de este estudio es una adaptación cultural de la prueba Sniffin' sticks a la población de la Ciudad de México, así como valores normativos.

Los resultados muestran que el grupo de más de 55 años obtuvo puntajes más bajos en cada prueba.

Se encontró que factores como sexo y tabaquismo no son determinantes en el desempeño olfativo de los habitantes de la Ciudad de México.

PERSPECTIVAS

Además de los factores demográficos a los analizados en este estudio, el posible efecto en la olfacción de otros factores como el nivel educativo y el socioeconómico puede ser factor de estudio. Como indicio de esto, en una muestra de la población de la Ciudad de México tomada de pacientes de chequeo en el Hospital Ángeles del Pedregal, una clínica privada a la que acuden personas de un nivel socioeconómico alto, los pacientes mostraron puntajes más altos en las pruebas de olfato que los sujetos de la más heterogénea muestra del museo UNIVERSUM usada en este estudio. La diferencia puede ser atribuible a otros factores demográficos, por ejemplo el nivel educativo y otros aspectos cognitivos, asociados al nivel educativo, podrían ser la causa de estas diferencias (Liu et al. 1995, Hedner 2013).

REFERENCIAS

Ahlström R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T. (1987). Comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *American Journal of Otolaryngology*, 8: 1–6.

Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T. (2008). The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope*, 118: 135-144.

Ay H, Salihoglu M, Altundag A, Tekeli H, Memis A, Cayonu M. (2014). The effect of hyperbaric conditions on olfactory functions. *Undersea Hyperb Med*. 41(3):203-7.

Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S. (1998). Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chemical Senses*, 23(1):31-38.

Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. (1987). Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *The Anatomical Record*, 218: 73-87.

Beshel J, Kopell N, Kay LM. (2007). Olfactory bulb gamma oscillations are enhanced with task demands. *The Journal of Neuroscience*, 27: 8358-65.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici KD. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318: 121-134.

Boesveldt S, Verbaan, D, Knol DL, van Hilten JJ, Berendse HW. (2008). Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. *Rhinology*, 46: 131-136.

Bohnen N, Müller M, Kotagal V, Koeppe R, Kilbourn M, Albin R, Frey K. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133:1747-54.

Buck L, Axel R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors. *Cell*, 65: 175–187

Cain WS. (1979). To know with the nose: keys to odor identification. *Science*, 203: 467–470.

Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. (1983). Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*, 4(4):252-6.

Cain WS, de Wijk R, Lulejian C, Schiet F, See LC. (1998). Odor identification: perceptual and semantic dimensions, *Chemical Senses* 23: 309-326.

Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Henríquez-Roldán C, Osnaya N, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Villarreal-Calderon R, Herritt L, Brookc D, Keefe S, Palacios-Moreno J, Villarreal- Calderon R, Torres-Jardón R, Medina-Cortina H, Delgado-Chávez R, Aiello-Mora M, Maronpot RR, Doty RL. (2010) Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62: 91-102.

Carlson N. (2006). *Fisiología de la conducta* (pp. 262-266). Octava edición. Madrid: Pearson.

Cătană I, Negoiaș S, Maniu A, Porojan M, Cosgarea M. (2012). A modified version of “Sniffin’ Sticks” odor identification test: the Romanian cultural adaptation. *Clujul Medical*, 85: 211-216.

Chen H1, Burton EA, Ross GW, Huang X, Savica R, Abbott RD, Ascherio A, Caviness JN, Gao X, Gray KA, Hong JS, Kamel F, Jennings D, Kirshner A, Lawler C, Liu R, Miller GW, Nussbaum R, Peddada SD, Rick AC, Ritz B, Siderowf AD, Tanner CM, Tröster AI, Zhang J. (2013). Research on

the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environmental Health Perspectives*, 121:1245-52.

Cleland TA, Linster C. (2003). Central olfactory structures. En RL Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation* (pp. 165–180). New York: Marcel Dekker

Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. (2012). Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One*, 7:e33365.

Di Lorenzo PM, Youngentob S. (2003). Olfaction and Taste. En Gallagher M, Nelson RJ. (Editores de volumen) Weiner, I. (Editor en jefe) *Handbook of psychology, biological psychology volume 3* (pp. 269-297) New Jersey: John Wiley & Sons.

Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martínez-Gómez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S, Hudson R. (1999). Perception of everyday odors-correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chemical Senses*, 24: 191-199.

Dolores M. (2013) Estudian Relación entre contaminación ambiental y función olfativa. Con infografía de Natalia Rentería Nieto. *Boletín de la Academia Mexicana de Ciencias* Agosto.

a) Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226: 1441-1443.

b) Doty RL, Shaman P, Dann M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology and Behavior*, 32: 489-502.

Doty RL. (1997). Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Chemical Senses*, 22: 565-586.

Doty RL, Mishra A. (2001). Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 111: 409-423

Doty RL. (2003). Olfactory psychophysics. *Chemical Senses*, 5: 2-7.

Doty RL. (2005). Clinical studies of olfaction. *Chemical Senses*, 30: 207–209.

Doty RL, Kamath V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology*, 5, 20. doi:10.3389/fpsyg.2014.00020

Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M. (2005). Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Science*, 26: 147-155.

Fernández-Ruiz J, Díaz R, Hall-Haro C, Vergara P, Fiorentini A, Neñez L, Drucker-Colín R, Ochoa A, Yescas P, Rasmussen A, Alonso ME. (2003). Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport*, 14: 1339-1341.

Figueres-Oñate M, Gutiérrez Y, López-Mascaraque L. (2014). Unraveling Cajal's view of the olfactory system. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8, 55. doi:10.3389/fnana.2014.00055

Fordyce ID. (1961). Olfaction tests. *British Journal of Industrial Medicine*, 18: 213-215.

Frings S, Reuter D, Kleene SJ. (2000). Neuronal Ca²⁺-activated Cl⁻ channels--homing in on an elusive channel species. *Progress in Neurobiology*, 60: 247-289.

Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. (1990). Dose-Related effects of cigarette smoking on olfactory function. *The Journal of the American Medical Association*, 263: 1233-1236.

Goldstein EB. (2004). *Sensación y percepción*, quinta edición (pp. 440-449). México: International, Thompson Editores.

Gottfried JA, Wilson DA. (2011). Smell. En: Gottfried, JA. (Ed). *Neurobiology of Sensation and Reward*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. Chapter 5. Disponible en línea: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92786/>

Guarneros M, Hudson R. (2009). La contaminación del aire deteriora la función olfativa cotidiana en residentes de la Ciudad de México. *El Residente*, 4: 81-86.

Guarneros M, Hummel T, Martínez-Gómez M, Hudson R. (2009). Mexico City air pollution adversely affects olfactory function and intranasal trigeminal sensitivity. *Chemical Senses*, 34: 819-826.

Guarneros M, Drucker-Colín R, Esquivelzeta J, Hudson R. (2011) Adverse effect of air pollution on odor perception. En A. M. Moldoveanu (Ed.) *Advanced topics in environmental health and air pollution case studies* (pp. 307-328) Rijika, Croatia: InTech Publishers.

Guarneros M, Ortiz-Romo N, Alcaraz-Zubeldia M, Drucker-Colín R, Hudson R. (2013). Nonoccupational environmental exposure to manganese is linked to deficits in peripheral and central olfactory function. *Chemical Senses*, 38: 783-791.

Haehner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. (2009). High test–retest reliability of the extended version of the “Sniffin’ Sticks” test. *Chemical Senses*, 34: 705-711.

Halpern BP. (2009). Retronasal olfaction. En LR. Squire (Ed) *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 297–304). Inglaterra: Oxford Academic Press.

Hawkes C. (2006). Olfaction in Neurodegenerative disorder. En: Hummel T, Welge-Lüssen A (Eds). *Taste and Smell. An Update* (pp. 133-151). Adv Otorhinolaryngol. Basel: Karger Publishers.

Hawkes CH, Doty RL. (2009). *The neurology of olfaction* (pp. 1-109) U.K. Cambridge University Press.

Hayes JE, Jinks AL. (2012). Evaluation of smoking on olfactory thresholds of phenyl ethyl alcohol and n-butanol. *Physiol Behav*, 107(2):177-80.

Hedner M. (2013). *Olfactory Function: The influence of demographic, cognitive, and genetic factors*. Tesis doctoral de Psicología. Universidad de Estocolmo. Tutora: Dra. Maria Larsson. Estocolmo, Suecia.

Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. (2007). Olfactory loss may be first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22: 839–842.

Hudson R. (1999). From molecule to mind: the role of experience. *Journal of Comparative Physiology A*, 185: 297-304.

Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32: 1062–1067.

Hudson R, Arriola A, Martínez-Gómez M, Distel H. (2006). Effect of air pollution on olfactory function in residents of Mexico City. *Chemical Senses*, 31: 79–85.

Hudson L, Silva MC, Núñez JC, Gómez R, Venegas-Francke P. (2012). Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería “sniffin sticks”. *Revista Médica de Chile*, 140: 442-446.

Hulshoff HE, Hijman R, Beeré WF, van Eekelen S, van Ree JM. (2000). Odor discrimination and task duration in young and older adults. *Chemical Senses*, 25: 461-464.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. (1997). Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22: 39-52.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. (2007). 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. *European Archives Otorhinolaryngology*, 264: 237–243.

Hummel T, Fließbach K, Abele M, Okulla T, Reden J, Reichmann H, Wüllner U, Haehner A. (2010) Olfactory fMRI in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 4:1-25.

Hummel C, Zucco GM, Iannilli E, Mamboshe W, Landis BN, Hummel T. (2012). OLAF: standardization of international olfactory tests. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269: 871-80.

Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. (2013). Olfactory dysfunction: common in later and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110: 1-8.

Ishimaru T, Fujii M. (2007). Effects of smoking on odour identification in Japanese subjects. *Rhinology*, 45: 224-228.

Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, Haga T, Kataoka H, Touhara K. (2001). Molecular bases of odor discrimination: reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *The Journal of Neuroscience*, 21: 6018–6025.

Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. (2006). Normative values of olfactory function testing using the 'Sniffin' Sticks'. *Laryngoscope*, 117: 114–120.

Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. (2007). The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*, 45: 273-280.

Katzenschlager R, Lees AJ. (2004). Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*, 17(4):417-23.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of

odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives Otorhinolaryngology*, 257: 205–211.

Konstantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Konstantinidis J. (2008). Cultural adaptation of an olfactory identification test: the Greek version of Sniffin' Sticks. *Rhinology*, 46: 292-296.

Kratskin I, Belluzzi O. (2003). Anatomy and neurochemistry of the olfactory bulb. En RL Doty (Ed.) *Handbook of Olfaction and Gustation* (pp. 139–164). New York: Marcel Dekker.

Kuehn M, Welsch H, Zahnert T, Hummel T. (2008). Changes of pressure and humidity affect olfactory function. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 265: 299-302.

Kurahashi T, Yau KW. (1993). Co-existence of cationic and chloride components in odorant-induced current of vertebrate olfactory receptor cells. *Nature* 363: 71-74.

Larsson M, Finkel D, Pedersen N. (2000). Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *Journal of Gerontology. Series B Psychological Sciences*, 55B: 304–P310.

Laska M, Galizia CG, Giurfa M, Menzel R. (1999). Olfactory discrimination ability and odor structure–activity relationships in honeybees. *Chemical Senses*, 24: 429-438.

Lehrner J, Glück J, y Laska M. (1999). Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chemical Senses*, 24: 337-346.

Liepelt-Scarfone I, Gauss K, Maetzler W, Müller K, Bormann C, Fruhmann M, Timmers M, Streffer J, Berg D. (2013). Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson's Disease: The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology*, 41: 174-182.

Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. (2008). Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chemical Senses*, 33: 17-21.

Liu HC, Wang SJ, Lin KP, Lin KN, Fuh JL, Teng EL. (1995). Performance on a smell screening test (The MODSIT): A study of 510 predominantly illiterate chinese subjects. *Physiology and Behavior*, 58: 1251-1255.

Mackay-Sim A, Grant L, Owen C, Chant D, Silburn P. (2004). Australian norms for a quantitative olfactory function test. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11: 874–879.

Mackay-Sim A, Johnston A, Owen C, Burne T. (2006). Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chemical Senses*, 31: 763–771.

Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. (2001). Remodeling is response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164: 76-80.

McClintock MK. (1999). Reproductive biology. Pheromones and regulation of ovulation. *Nature*, 401:232-233.

Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. (1998). Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855: 708-715.

Méndez-Ramírez I, Namihira-Guerrero D, Moreno-Altamirano L, Sosa de Martínez C. (2011). El protocolo de investigación: lineamientos para su elaboración y análisis. México DF: Trillas.

Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55: 84–90.

Milinski, M., Croy, I., Hummel, T., & Boehm, T. (2013). Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1755), 20122889. doi:10.1098/rspb.2012.2889

Miller SL, Maner JK. (2010). Scent of a woman: men's testosterone responses to olfactory ovulation cues. *Psychological Science*, 21: 276-283.

Murphy C. (1999). Loss of olfactory function in dementing disease. *Physiology and Behavior*, 66: 177–118.

Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Journal of the American Medical Association*, 288: 2307-2312.

Nacional Human Genome Research Institute. (14 de Marzo de 2014). Learning about Parkinson's Disease: What do we know about heredity and Parkinson's disease?. Recuperado el 05 de Septiembre de 2014, de Nacional Human Genome Research Institute: National Institutes of health: <http://www.genome.gov/10001217>.

Nageris B, Hadar T, Hansen MC. (2002). The effects of passive smoking on olfaction in children. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 123(2):89-91.

Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. (1984). Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol*, 110:641-646.

Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clerk A, Philpott C. (2012). Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication. *Clinical Otolaryngology*, 37: 23-27.

Nordin S, Brämerson A, Lidén E, Bende M. (1998). The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngologica*, 118: 226–234.

Olofsson J, y Nordin S. (2004). Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials. *Chemical Senses*, 29: 629-637.

Olsson P, Laska M. (2010). Human male superiority in olfactory sensitivity to the sperm attractant odorant bourgeonal. *Chemical Senses*, 35: 427-432.

Orhan KS, Karabulut B, Keles N, Deger K. (2012). Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 146: 240-246.

Paik SL, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. (1992). Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 118: 731-738.

Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56: 173–181.

Ponsen MM, Stoffers D, Wolters ECh, Booij J, Berendse HW. (2010) Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81:396-9.

Porter RH, Cernoch JM, McLaughlin FJ. (1983). Maternal recognition of neonates through olfactory cues. *Physiol. Behav.* 30: 151–154.

Rawson NE, Ozdener MH. (2013). Primary culture of the human olfactory neuroepithelium. *Methods in Molecular Biology*, 945: 81-93.

Rodríguez-Violante M, Lees AJ, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Silveira-Moriyama L. (2011). Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: a matched case-control study. *Movement Disorders*, 26: 173-176.

Rosenblatt MR, Olmstead RE, Iwamoto-Schaap PN, Jarvik ME. (1998). Olfactory thresholds for nicotine and menthol in smokers (abstinent and nonabstinent) and nonsmokers. *Psychology and Behavior*, 65: 375-379.

Ross G, Petrovitch H, Abbott R, Tanner C, Popper J, Masaki K, Launer L, White L. (2007). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63:167-73.

Rouby C, Thomas-Danguin T, Vigouroux M, Ciuperca G, Jiang T, Alexanian J, Barges M, Gallice I, Degraix JL, Sicard G. (2011). The Lyon Clinical Olfactory Test: validation and measurement of hyposmia and anosmia in healthy and diseased populations. *International Journal of Otolaryngology*, 203805. doi:10.1155/2011/203805.

Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, Gotow N, Naito N, Nozawa T, Mise M, Deguchi Y, Kobayakawa T. (2006). Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. *Chemical Senses*, 31: 379-391.

Santin R, Fonseca V, Bleil C, Rieder C, Hilbig A. (2010). Olfactory function and Parkinson's disease in Southern Brazil. *Arquivos Neuropsiquiatria*, 68: 252-257.

Secretaría de Salud (2001). *Programa de Acción: Adicciones. Tabaquismo*. Primera Edición, México.

Seo HS, Iannilli E, Hummel C, Okazaki Y, Buschuter D, Gerber J, Krammer GE, van Lengerich B, Hummel T. (2013). A salty-congruent odor enhances saltiness: functional magnetic resonance imaging study. *Human Brain Mapping*, 34: 62-76.

Shimizu A, Wang J, Tsutsui K, Iijima T. (2010). Odor concentration dependent neuronal activities in the anterior piriform cortex. *Neuroscience Research*, 68: e388.

Shu CH, Yuan BC, Lin SH, Lin CZ. (2007). Cross-cultural application of the "Sniffin' Sticks" odor identification test. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 21: 570-573.

Shu CH, Yuan BC. (2008). Assessment of odor identification function in Asia using a modified “Sniffin’ Stick” odor identification test. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 265: 787–790.

Siderowf A, Lang AE. (2012). Pre-Motor Parkinson’s Disease: Concepts and Definitions. *Movement Disorders*, 27: 608–616.

Silveira-Moriyama L, Sirisena D, Gamage P, Gamage R, Silva R, Lees AJ. (2009). Adapting the sniffin’ sticks to diagnose Parkinson’s disease in Sri Lanka. *Movement Disorders*, 24: 1229-1233.

Silveira-Moriyama L, Carvalho M, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R. (2008) The Use of Smell Identification Tests in the Diagnosis of Parkinson’s Disease in Brazil. *Movement Disorders*, 23: 2328-2334

Simpson PJ, Ronnett GV, Suh KS, Moon C (2003). Smell. En: Aminoff MJ, y Daroff RB. (Eds). *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (pp. 310-314). New York: Academic Press.

Sohrabi HR, Btes KA, Weinborn MG, Johnston ANB, Bahramian A, Taddei K, Laws SM, Rodrigues M, Morici M, Howard M, Martins G, Mackay-Sim A, Gandy SE, Martins RN. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational Psychiatry*, 2: e118.

Soudry Y, Lemonge C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128: 18-23.

Spielman AI. (1998). Chemosensory function and dysfunction. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9: 267-291.

Stevenson RJ. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical Senses*, 35: 3-20.

Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Köster EP. (2005). Odor naming methodology: correct identification with multiple-choice versus repeatable identification in a free task. *Chemical Senses*, 30: 23-27.

Suzuki Y, Critchley HD, Suckling J, Fukuda R, Williams SCR, Andrew C, Howard R, Ouldred E, Bryant C, Swift C, Jackson SHD. (2001). Functional magnetic resonance imaging of odor identification. The effect of aging. *The Journals of Gerontology*, 56: 756-760.

Temmel A, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 128: 635-641.

Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, Bengtson A, Hall G, Ormel W, De Graaf C, Rousseau F, Dumont JP. (2003). Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities. *Rhinology*, 41: 142-151.

Van Den Eeden S, Tanner C, Bernstein A, Fross R, Leimpeter A, Bloch D, Nelson L. (2003). Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157: 1015-1022.

Venstrom D, Amoore JE. (1968). Olfactory threshold in relation to age, sex or smoking. *Journal of Food Science*, 33: 264-265.

Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, Kern RC. (2004). Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope*, 2004; 114: 1383-1388.

Vroon P. (1999). *La seducción secreta: psicología del olfato* (pp. 41-68). Barcelona, España: Tusquets.

Weiten W. (2006). *Psicología temas y variaciones*. México: Thomson, pp. 121-128.

Wilson DA, Sullivan RM. (2003). Sensory physiology of central olfactory pathways. En RL Doty (Ed.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (pp. 181-197). New York: Marcel Dekker.

Wilson DA, Stevenson RJ. (2003). The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends Neurosci*, 26:243-247.

Yokoi M, Mori K, Nakanishi S. (1995). Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92: 3371-3375.

Yuan BC, Lee PL, Lee YL, Lin SH, Shu CH. (2010). Investigation of the Sniffin' Sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents. *Journal of the Chinese Medical Association*, 73: 483–486.

Zelano C, Sobel N. (2005). Humans as an animal model review for systems-level organization of olfaction. *Neuron*, 48: 431–454.

Anexos

Anexo 1. Lista de exposiciones laborales con efectos descritos sobre el olfato.

Historial de exposición	Sustancia
Exposición aguda con alguna perspectiva de recuperación.	Formaldehído, cianuro de hidrógeno, seleniuro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, sulfato de zinc.
Exposición aguda con mal pronóstico.	Pimienta y cresol en polvo, oxiclóruo de fósforo, dióxido de azufre.
<p>Exposición crónica</p> <p style="padding-left: 40px;">Metales</p> <p style="padding-left: 40px;">Polvos</p> <p style="padding-left: 40px;">Compuestos inorgánicos no metálicos</p> <p style="padding-left: 40px;">Compuestos orgánicos</p>	<p>Cromo, plomo, mercurio, níquel, plata, zinc, cadmio y manganeso; ya sea como metales básicos o sales.</p> <p>Cemento, cal, polvo de impresión, y el óxido de silicio.</p> <p>El disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cloro hidrazina, dióxido de nitrógeno, amoníaco, dióxido de azufre, y fluoruros.</p> <p>Acetofenona, benceno, clorometano, acrilatos, pentaclorofenol y tricloroetileno</p>

Amoore 1986, revisado en Hawkes y Doty 2009.

Anexo 2. Lista de sustancias recreativas y de origen medicamentoso con efectos negativos conocidos sobre el epitelio olfativo o la percepción de olores.

Antibióticos	Ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina.
Antihistamínicos y descongestionantes.	Clorfeniramina, loratadina, pseudofredrina.
Anti-hipertensivos	Acetazolamida, betaxolol, captopril, diltiazem, enalapril, hidroclorotiazida, nifedipina, nitroglicerina, propanolol, espironolactona.
Hipolipemiantes.	Fluvastatina, pravastatina.
Antidepresivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina.
Agentes anti-tiroideos	Metimazol.
Anti-inflamatorios	Auranofina, colchicina, dexametasona, hidrocortisona, penicilamina
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína.
Antineoplásicos	Cisplatino, doxorubicina, metotrexato, vincristina.
Sustancias recreativas	Alcohol, cocaína, tabaco.

Gordon et al., 1990; Bauer y Mott 1996; Rupp et al., 2003; Eibenstein et al., 2005; Katotomichelakis et al., 2007.

Anexo 3. Cuestionario

La información será manejada de manera confidencial

Nombre			Código	
Edad		Sexo	Fecha	
E-mail			Tel	
Cel			Zona CM	
Ocupación				

Lugar			
Entrevistador		Hr. inicio	

1. ¿Ha realizado antes un test o prueba olfativa? Si [] No [] ¿De qué tipo? _____

2. Tiempo de la última residencia en la ciudad o estado en el que vive _____

3. Tiempo total de residencia en ese lugar _____ años

4. ¿Ha padecido enfermedades respiratorias o relacionadas con el olfato?

Si [] No []

¿Cuáles y cuándo? _____

5. ¿Ha estado bajo prescripción de algún medicamento o consumido algún tipo de estupefaciente en las últimas semanas? Si [] No [] ¿Cuál? _____

6. Hábitos de tabaquismo

[] Nunca he sido fumador (pase a la pregunta 7)

[] Exfumador [] Hace cuánto dejó de fumar _____

Cuánto fumaba al día _____

Por cuánto tiempo fumó _____

[] Fumador [] Cuántos cigarros al día fuma normalmente _____

7. ¿Qué tan bueno (sensible) considera su sentido del olfato?

Muy malo Malo Regular Bueno Muy bueno

8. ¿Qué tan bueno considera su flujo aéreo nasal (paso de aire por la cavidad nasal)?

Muy malo Malo Regular Fuerte Muy fuerte

FIN DE LA ENCUESTA

Hora de Inicio y de término _____

Duración de la prueba _____

Anexo 4. Carta de consentimiento informado

“Función olfativa en la población general de la Ciudad de México”

Proyecto de Investigación

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Mediante el siguiente estudio se busca adaptar la prueba Sniffin' sticks a la población mexicana y obtener los valores normativos que permitan su uso para valoración clínica y en investigación.

Su participación como voluntario consistirá en dos partes: 1) una prueba psicofísica de olores y 2) un cuestionario. Las dos partes tendrán una duración total de no más de 60 minutos y, si usted así lo deseara, puede abandonar el proyecto en cualquier momento.

1) Prueba de olores

Como voluntario, se le presentarán diferentes olores y deberán responder preguntas sobre los olores. Los olores que utilizamos son muy utilizados en pruebas olfativas y son totalmente inofensivos.

2) Cuestionario

Al final, usted deberá responder un breve cuestionario en donde proporcionará información sobre su edad, residencia, historial médico de enfermedades olfativas o relacionadas con el olfato, y hábitos relacionados al consumo de tabaco. Las mujeres, además, deberán indicar si han utilizado anticonceptivos en los últimos días y la fase del ciclo menstrual en la que se encuentran.

En caso que usted tuviera alguna duda siéntase libre de hacérsela saber. Nosotros estamos para dar respuesta a cualquier pregunta y aclaración que usted tuviera.

Los resultados obtenidos serán confidenciales, por lo que se utilizarán códigos para su captura. Usted, como los demás voluntarios, será informado de los resultados de sus pruebas y de la identidad de los estímulos utilizados, una vez que se hayan analizado los datos. En el caso de que detectáramos indicios de que usted tiene algún problema severo con su sistema olfativo, se lo haremos notar y le recomendaremos acudir a un especialista.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado "Función olfativa en la población general de la Ciudad de México".

Nombre del voluntario _____

Firma _____

Anexo 5. Ejemplo de hoja de registro de la prueba olfativa

Olaf - olfactory test using Sniffin' Sticks

threshold	SL 1							
	SL 2							
	SL 3			xx !		xx !		xx !
	SL 4	xx !		o	xo !		xo !	
	SL 5		o !					
	SL 6	o						
	SL 7							
	SL 8	o						
	SL 9							
	SL 10	o						
	SL 11							
	SL 12	o						
	SL 13							
	SL 14	xo						
	SL 15							
	SL 16	o						
	TP		1	2	3	4	5	6
at SL		4	5	3	4	3	4	3
3.5								
discrimination	1	blue	• green	red	1			
	2	blue	• green	red	0			
	3	blue	• green	• red	0			
	4	blue	• green	red	1			
	5	blue	• green	red	1			
	6	blue	• green	red	1			
	7	blue	• green	red	1			
	8	blue	• green	red	1			
	9	blue	• green	red	1			
	10	• blue	green	red	0			
	11	blue	• green	red	1			
	12	blue	• green	red	1			
	13	blue	• green	red	1			
	14	• blue	green	red	0			
	15	blue	• green	red	1			
	16	blue	green	• red	0			
	11							
identification	1	orange	• blackberry	strawberry	pineapple	0		
	2	smoke	• shoe leather	glue	grass	1		
	3	honey	• vanillin	chocolate	cinnamon	0		
	4	chives	• peppermint	spruce	onion	1		
	5	coconut	• banana	walnut	cherry	1		
	6	peach	apple	lemon	• grapefruit	0		
	7	licorice	• gummibears	chewing gum	cookies	0		
	8	mustard	rubber	menthol	• turpentine	1		
	9	onion	sauerkraut	• garlic	carrots	1		
	10	cigarette	• coffee	wine	candle smoke	1		
	11	melon	• peach	orange	apple	0		
	12	• clove	black pepper	cinnamon	mustard	1		
	13	pear	plum	peach	• pineapple	1		
	14	camomile	raspberry	rose	• cherry	0		
	15	• aniseed	rum	honey	spruce	1		
	16	bread	• fish	cheese	ham	1		
	10							

date of investigation
16.12.08

patient

mode of investigation
nostril: both
decongestion: no
test battery: threshold
discrimination
identification

result

threshold	3.50
discrimination	11
identification	10
TDI score	24.50

hyposmia

note

signature
investigator

latest update 16. 12. 2008

*En la prueba de discriminación, los tripletes estaban conformados por un plumón (sniffin' stick) azul, uno verde y uno rojo. En todos los casos, el olor objetivo (es decir, el correcto) era el contenido en el stick verde (green), y el azul (blue) y rojo (red) eran los distractores.