

DESARROLLO DE UNA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE OLORES DE AMPLIA  
DISPONIBILIDAD

Sara Robledo Rengifo

Juan Sebastián Saavedra Moreno, Asesor de tema

Sandra Patricia Isaza Jaramillo, Asesora metodológica

Neurología Clínica  
Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia

2022

## Tabla de Contenido

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias



## 1. Introducción

La hiposmia es un síntoma de algunas enfermedades neurológicas como la Enfermedad de Parkinson (EP), de Alzheimer o de Huntington. En las últimas décadas se ha descrito la gran utilidad de la alteración olfatoria como marcador premotor de enfermedad de Parkinson y como factor que diferencia dicha enfermedad de otros parkinsonismos (1).

Hasta un 90% de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tienen hiposmia (2) y ésta puede iniciar hasta 2 a 5 años antes de los síntomas motores (3,4). En un estudio que siguió 1847 sujetos sin EP, se encontró que quienes tenían hiposmia diagnosticada por una prueba de identificación de olores tenían un RR de 6,5 para desarrollar EP (5). La identificación de marcadores premotores de entidades neurodegenerativas es fundamental para investigar el efecto de intervenciones tempranas que puedan modificar posiblemente el curso de la enfermedades.

Además de ser útil como marcador premotor, la hiposmia ayuda a diferenciar la EP de temblor esencial y de parkinsonismos degenerativos, medicamentosos o vasculares (6,7). Por este gran valor en el diagnóstico diferencial, la hiposmia ha sido incluida dentro de los criterios de soporte para el diagnóstico de EP desarrollados por la Sociedad de Trastornos de Movimiento (8).

Curiosamente existe un alto grado de anosognosia frente a este compromiso en pacientes con EP. Se ha reportado que 72% de los pacientes que fallaron en pruebas de olfato no habían reconocido tener problemas de olfacción previos a la prueba(2). Estos resultados se han replicado en otros estudios (9,10), reafirmando que la tamización de este síntoma premotor a través del interrogatorio es insuficiente.

La evaluación formal del olfato puede hacerse con pruebas psicofisiológicas, electrofisiológicas o imagenológicas. Por disponibilidad y costos, las más usadas en la práctica clínica son las psicofisiológicas de identificación de olores (1), las cuales han sido desarrolladas en países con condiciones culturales y sociales muy diferentes a las de Colombia.

En Estados Unidos se desarrolló la prueba UPSIT (University of Pennsylvania Smell Test) compuesta por 40 olores(11), y una derivada de ésta con solo 12 olores llamada CC-SIT (Cross Cultural Smell Identification Test) (12). También se dispone de otros instrumentos que permiten evaluar el umbral del olfato, la identificación y la discriminación de olores, como el SS-16 desarrollado en Alemania (Sniffin' Sticks 16) (13). Para facilitar y agilizar la aplicación de esta prueba en el ámbito clínico, se ha usado únicamente el componente de identificación, logrando un rendimiento similar para detección de problemas del olfato (14).

Las pruebas mencionadas tienen un alto costo y algunos de los olores contenidos en ellas son poco conocidos en países lejanos a donde fueron desarrolladas. La evaluación del olfato en nuestro medio suele reducirse al interrogatorio, o a lo sumo, a la identificación de olores como café, clavos, canela y azúcar, por su facilidad, disponibilidad, costo y corto tiempo respecto a las pruebas estandarizadas disponibles en el mundo.

Dada la importancia de las pruebas de olfato para apoyar el diagnóstico de enfermedades neurológicas y las barreras socioeconómicas para aplicar pruebas extranjeras, es importante iniciar la estandarización de una prueba de olfato en nuestro medio. Este proceso inicia definiendo el comportamiento de la prueba tradicionalmente realizada de identificación del olor a clavos, canela, café y azúcar en personas sanas en Colombia.

## 2. Metodología

Estudio observacional descriptivo de la identificación de los olores a café, clavos, canela y azúcar en un grupo de adultos sin EP y sin otras enfermedades que afecten la olfacción, en un hospital general al cual tienen acceso todos los niveles de aseguramiento en salud en Colombia. Se realizó un muestreo por conveniencia en voluntarios que aceptaron realizar la prueba. Se evaluaron 100 personas, número sugerido en validación de pruebas (15).

Fueron elegibles adultos mayores de 18 años en capacidad de realizar la prueba. Se excluyeron personas con antecedente personal o familiar de EP, trastorno depresivo mayor, demencia, antecedente de trauma craneoencefálico moderado – grave, enfermedad rinosinusal aguda o crónica, cirugía rinosinusal, síntomas sugestivos de trastorno de comportamiento del sueño REM (vocalización o actuación de sueños), tabaquismo en los últimos 10 años e infección activa o antecedente de infección por coronavirus SARS Cov2.

Previa autorización del comité de ética en investigación del Hospital Universitario San Vicente Fundación, se identificó entre las personas hospitalizadas quienes cumplieran con los criterios de elegibilidad y se invitaron a participar en el estudio. Se informó acerca del procedimiento; a quienes aceptaron se les tomó el consentimiento informado por escrito (ver anexo 1) y se les realizó la prueba. Durante la realización de la misma, además del paciente estuvo presente su acompañante y el investigador.

Se recolectó información de: edad, sexo, lugar de residencia, escolaridad, exposición a hipoclorito, ácido muriático, polvo o cenizas, solventes o pinturas, formol, dióxido de azufre, y si usaban o no protección contra estas sustancias. También se recolectó información del diagnóstico de hospitalización.

Además, se incluyó la valoración subjetiva de la capacidad de olfacción, para lo cual se utilizaron tres preguntas de fácil comprensión. Estas fueron extraídas de un cuestionario creado en Alemania y validado en inglés, que consta de 50 preguntas (16). Las preguntas realizadas a los participantes fueron las siguientes;

- ¿Cómo calificaría su pérdida de olfato de 0 a 10? Si la respuesta es mayor a 0 se deberán responder las siguientes dos preguntas:
- ¿Siente que su pérdida de olfato reduce su capacidad de apreciar los sabores de las comidas?
- ¿Alguna vez ha sentido que su pérdida de olfato ha puesto en riesgo su salud? (por ejemplo, al exponerse a gases o a comida en mal estado)

La investigadora principal y su coinvestigador se capacitaron y estandarizaron en la realización de la prueba. Estando el participante en sedente con ojos cerrados, el estímulo odorífero se ubicaba a dos centímetros de la nariz y se pedía que nombrara la sustancia que olfateaba. Este procedimiento se repetía para cada uno de los olores en cada nariz. Las sustancias se presentaban en empaques comerciales individuales y originales, utilizando un solo empaque por sujeto, el cual era abierto en su presencia pero ocultando su contenido. Se documentó la identificación del olor a clavos, canela, café y azúcar y se puntuó la respuesta como correcta cuando el sujeto identificó acertadamente la sustancia por cualquiera de las dos narinas. Esta información se consignó en formularios impresos y se transcribió en una base de datos en Excel®. Se verificó la digitación de 10% de los formularios seleccionados al azar, para asegurar la calidad del dato. Solo la investigadora principal tuvo acceso a la información y se conservó la confidencialidad de los datos de los participantes.

Con el programa SPSS® 23 se analizó la distribución de la edad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la cual no fue normal, por tanto se presentó con mediana y rango intercuartílico. Las demás variables eran cualitativas y fueron presentadas con frecuencias absolutas y relativas.

### 3. Resultados

Se realizó la prueba en 52 mujeres y 48 hombres sin EP y sin otras condiciones que afectaran la olfacción hospitalizados en el primer semestre del 2021. La mitad de los sujetos tenían menos de 40,5 años y dos terceras partes de los sujetos tenían menos de 58,5 años. Las demás características demográficas se observan en la tabla 1.

El olor a café fue el identificado con mayor frecuencia en un 83% de participantes y en todos los grupos de edad (ver tabla 2). El azúcar fue el olor con menos aciertos en cualquier sexo y grupo de edad analizado. De los 3 sujetos que identificaron el azúcar, 2 puntuaron 4 y 1 puntuó 3.

La confusión más frecuente de la canela con otros olores ocurrió con : aromática (2 sujetos), eucalipto (2 sujetos), fresa (2 sujetos), comino (2 sujetos), manzanilla (2 sujetos), mentol (2 sujetos), triguisar (2 sujetos) y vainilla (2 sujetos). Las otras confusiones más frecuentes se dieron en el caso del café con chocolate (4 sujetos), en el caso de los clavos con la canela (19 sujetos) y en el caso del azúcar con canela (7 sujetos).

La mayor diferencia entre sexos se encontró en la identificación de los clavos (22,9% en hombres vs 46,2% en mujeres). La mayor identificación de la canela se dio en el grupo de 26 a 30 años (93,8%). La mayor identificación del café (por 100% de sujetos) se dio en los grupos de 18 a 25 años y de 41 a 50 años. Ver Tabla 2.

La totalidad de las mujeres entre 26 y 30 años y 51 y 60 años identificaron la canela. La totalidad de hombres y mujeres entre 18 y 25 años y 41 y 50 años identificaron el café. El azúcar solo fue percibido por dos mujeres una de 18 a 25 años y otra de 51 a 60 años, y el único hombre que lo percibió tenía entre 26 y 30 años. Ver tabla 2.

La identificación del olor por una sola nariz ocurrió en el caso del café en 9 personas, la canela en 14 personas, los clavos en 4 personas y el azúcar en dos personas. Entre las 15 personas expuestas a irritantes, el olor que menos percibieron fue el azúcar y el que mejor percibieron fue el café. Entre las 9 personas expuestas a irritantes con protección, 7



percibieron el café, 6 la canela, 4 los clavos y ninguna el azúcar. Entre las 6 personas expuestas a irritantes sin protección, 6 percibieron el café, 5 la canela, 4 los clavos y 1 el azúcar. El irritante más común fue el hipoclorito.

Considerando calificar la prueba de 0 a 4 según el número de aciertos, 8 sujetos no reconocieron ningún olor, 2 sujetos reconocieron los cuatro olores. Un total de 23 personas reconocieron tres olores, 48 personas reconocieron dos olores y 19 personas reconocieron un olor.

Las dos personas que puntuaron 4 eran mujeres y se consideraban con buena percepción de olores. Una de ellas tenía 54 años del área rural, bachiller, expuesta a irritantes pero con protección. La otra de 22 años del área urbana norte, con educación técnica, no expuesta a irritantes.

Entre los sujetos con puntaje de cero, 6 de 8 eran hombres, 7 de 8 eran mayores de 54 años y 5 provenían de área rural. El otro sujeto tenía 40 años y había estado expuesto a irritantes con protección. Solo una de estas 8 personas reportó puntaje de 5 en la pérdida subjetiva de olfato, los demás no reconocieron tener pérdida de olfato.

De las 19 personas que percibieron un olor, sólo 2 personas reportaron pérdida subjetiva del olfato de 4. El 94% del total de sujetos no reportaron pérdida del olfato, ni que la pérdida del este alterara la percepción del sabor o afectara su salud. De las 6 personas que subjetivamente dijeron tener pérdida olfatoria, solo 3 puntuaron 0 o 1 en la prueba de identificación de olores.

El 93,3% de sujetos de área urbana sur identificó el café mientras que el 78,6% de sujetos de área rural y 83,7% de área urbana norte lo hicieron. La mayor diferencia para la identificación del café se encontró entre área rural (78,6%) y área urbana sur (93,3%).

Entre los participantes, 79 tenían un nivel educativo a lo sumo secundario y 21 tenían nivel educativo superior (técnico, tecnológico o universitario). La mayor diferencia en la identificación de un olor según el nivel educativo se encontró con los clavos, los cuales

fueron identificados por 57,1% de los sujetos con educación superior y 29,1% de los sujetos con educación como máximo secundaria.

Tabla 1. Características demográficas

| <b>Variable</b>                | <b>Frecuencia absoluta</b> | <b>Frecuencia relativa</b> |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Sexo femenino                  | 52                         | 52%                        |
| Lugar de residencia            |                            |                            |
| Rural                          | 42                         | 42%                        |
| Urbana norte                   | 43                         | 43%                        |
| Urbana sur                     | 15                         | 15%                        |
| Escolaridad                    |                            |                            |
| Primaria incompleta            | 18                         | 18%                        |
| Primaria Completa              | 13                         | 13%                        |
| Secundaria incompleta          | 12                         | 12%                        |
| Bachiller                      | 36                         | 36%                        |
| Técnica o tecnológica completa | 9                          | 9%                         |
| Universitaria completa         | 12                         | 12%                        |
| Exposición a irritantes *      |                            |                            |
| Si, sin protección             | 6                          | 6%                         |
| Si, con protección             | 9                          | 9%                         |

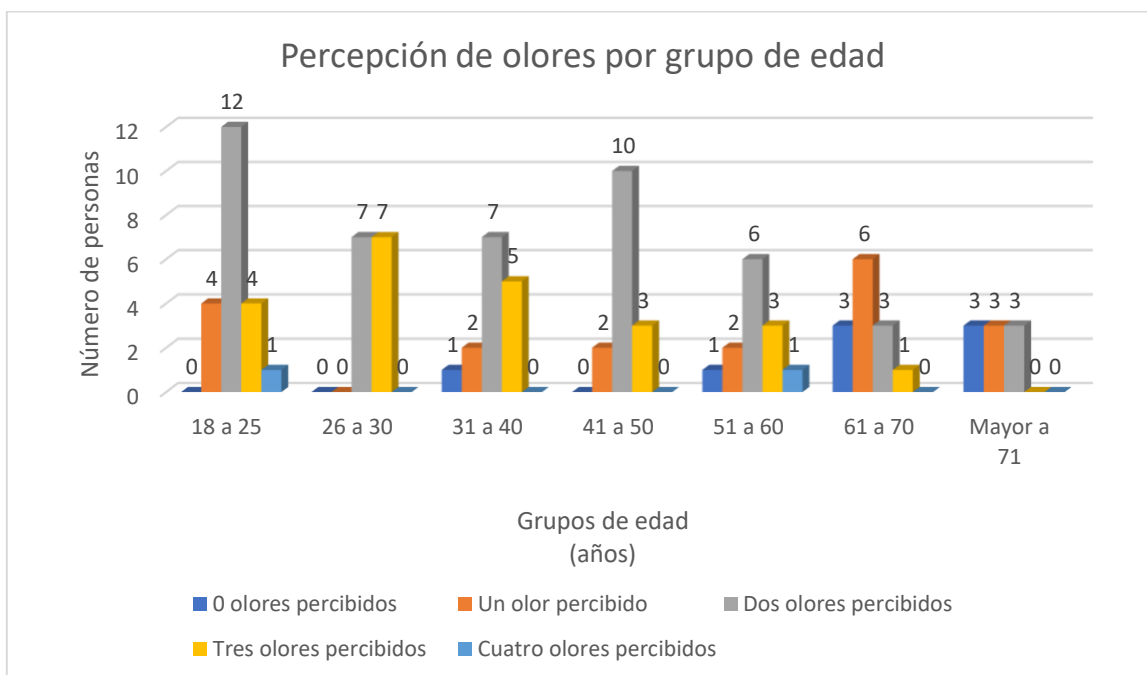
Tabla 2. Identificación de olores por edad y sexo

| Edad en años   | Total de personas evaluadas | Identificación olor  |                    |                     |                 |
|----------------|-----------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
|                |                             | Canela<br>N(%*)(%**) | Café<br>N(%*)(%**) | Clavo<br>N(%*)(%**) | Azúcar<br>N(%*) |
| 18 a 25        | 21                          | 15 (21,1%) (72,4%)   | 21 (25,3%)(100%)   | 7 (20,0%)(33,3%)    | 1(33,3%)        |
| Mujer          | 14                          | 10                   | 14                 | 6                   | 1               |
| Hombre         | 7                           | 5                    | 7                  | 1                   | 0               |
| 26 a 30        | 14                          | 13 (18,3%) (92,8%)   | 13(15,7%)(92,8%)   | 8 (22,9%)(57,1%)    | 1(33,3%)        |
| Mujer          | 9                           | 9                    | 8                  | 5                   | 0               |
| Hombre         | 5                           | 4                    | 5                  | 3                   | 1               |
| 31 a 40        | 15                          | 12 (16,9%) (80%)     | 13(15,7%) (86,6%)  | 6 (17,1%) (40%)     | 0 (0%)          |
| Mujer          | 9                           | 7                    | 8                  | 4                   | 0               |
| Hombre         | 6                           | 5                    | 5                  | 2                   | 0               |
| 41 a 50        | 15                          | 13 (18,3%) (86,6%)   | 15(18,1%) (100%)   | 3 (8,6%) (20%)      | 0 (0%)          |
| Mujer          | 5                           | 4                    | 5                  | 2                   | 0               |
| Hombre         | 10                          | 9                    | 10                 | 1                   | 0               |
| 51 a 60        | 13                          | 9 (12,7%) (69,2%)    | 10(12,1%) (76,9%)  | 7(20,0%) (53,8%)    | 1 (33,3%)       |
| Mujer          | 6                           | 6                    | 4                  | 5                   | 1               |
| Hombre         | 7                           | 3                    | 6                  | 2                   | 0               |
| 61 a 70        | 13                          | 5 (7,0%) (38,5%)     | 7(8,4%) (53,8%)    | 3 (8,6%) (23,1%)    | 0 (0%)          |
| Mujer          | 3                           | 1                    | 2                  | 1                   | 0               |
| Hombre         | 10                          | 4                    | 5                  | 2                   | 0               |
| Mayor a 70     | 9                           | 4 (5,6%) (44,4%)     | 4(4,8%) (44,4%)    | 1 (2,9%) (11,1%)    | 0 (0%)          |
| Mujer          | 6                           | 3                    | 2                  | 1                   | 0               |
| Hombre         | 3                           | 1                    | 2                  | 0                   | 0               |
| Total personas | 100                         | 71                   | 83                 | 35                  | 3               |

\* % respecto al total de personas percibieron dicho olor.

\*\* % respecto al total de personas en ese grupo de edad

Gráfica 1. Percepción de olores por grupo de edad



#### 4. Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue explorar el desempeño de personas sin EP y sin otras condiciones que afecten la olfacción en la prueba de identificación de café, canela, clavos y azúcar. Nuestros datos indican que solo el café y la canela fueron reconocidos por la mayoría de sujetos. En contraste, solo un poco más de 1/3 de sujetos identificaron los clavos y solo un 3% de individuos reconocieron el azúcar.

Se encontró que la mayoría de sujetos de todos los sexos, escolaridades, lugares de residencia, y sin importar la exposición a tóxicos, reconocieron el café y la canela. En otros estudios latinoamericanos se ha obtenido un rendimiento igualmente satisfactorio con estos olores. El café es reconocido por 70 a 90% y la canela por más del 50% de participantes en estudios brasileros, mexicanos y chilenos (17–20).

A diferencia del café y la canela, el azúcar y los clavos fueron pobremente identificados. No obstante, estos últimos fueron reconocidos por más del 50% de sujetos de algunos subgrupos como las personas con un nivel de escolaridad superior. Este impacto de la escolaridad en la identificación de olores no fue explorado en los estudios consultados. En el presente estudio, los clavos fueron reconocidos en una menor proporción que en otras muestras latinoamericanas en las que se usaron pruebas como el UPSIT, SS16 o SS12 y en las que al menos un 59% de personas reconocieron este olor (17–21).

El azúcar fue el olor con un menor número de aciertos, siendo únicamente reconocido por 3 de los 100 participantes. En nuestro estudio se utilizaron presentaciones individuales comerciales, mientras que históricamente se han utilizado grandes cantidades de este producto para evaluar el olfato. Esta discrepancia podría explicar por qué, a pesar de ser un olor tan pobremente identificado, se ha usado por años en la evaluación de la olfacción en la práctica clínica. En ninguna de las pruebas de olores ampliamente utilizadas y desarrolladas en el exterior se incluye el azúcar.

A pesar del bajo rendimiento del azúcar y los clavos, proponemos continuar usándolos como parte de la prueba porque no añaden un costo significativo y resultaría interesante explorar prospectivamente si las personas que reconocen el azúcar, quienes tienen una capacidad de

alguna forma supranormal para identificar olores, tienen menos riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como EP o enfermedad de Alzheimer. El azúcar y los clavos podrían dar alguna idea del umbral de detección de olores que tienen los participantes, por lo que se propone una clasificación ordinal en la que podría decirse que las personas que identifican el azúcar, clavos, canela y café, reconocen olores de muy baja, baja, moderada y alta intensidad respectivamente.

Por otro lado, debería seguir registrándose en estudios que utilicen esta prueba en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, las confusiones o respuestas erróneas. Esto permitirá explorar si estas distorsiones tienen algún valor discriminador entre diferentes parkinsonismos por ejemplo.

La edad afectó la identificación de los olores en el grupo de estudio, en el que por encima de los 60 años menos de 2/3 de personas reconocieron el café y la canela. En los grandes estudios de desarrollo de pruebas de olores se encontró este mismo efecto de la edad (11–13). En el estudio de desarrollo del CCSIT se encontró que la disminución de la identificación de olores iniciaba a los 55 años (12), y el estudio de desarrollo de SS16 indicó que era más pronunciado a partir de los 65 años (13). Lo anterior podría explicarse porque con la edad se dan cambios en el epitelio olfatorio como procesos metabólicos y vasculares, oclusión de los forámenes de la lámina cribiforme, pérdida de factores neurotróficos, disminución de sistemas enzimáticos que desactivan material xenobiótico y aumento de la viscosidad del moco. El daño progresivo del epitelio olfatorio culmina en degeneración de glomérulos del bulbo olfatorio, la cual es más acentuada a partir de la quinta década de la vida. Otros cambios centrales como la aparición de ovillos neurofibrilares en los bulbos olfatorios, aún en personas sin enfermedad neurodegenerativa, podrían relacionarse con dicha pérdida (22). La alta prevalencia de alteración olfatoria en personas mayores fue observada en más de 2000 sujetos sanos con 60 a 90 años, en quienes se reportó en 24,8% (23). En otra serie de más de 2000 sujetos mayores de 53 años se encontró una prevalencia de 24%, la cual ascendió hasta 62% cuando se analizó el subgrupo de mayores de 80 años (24).

El desempeño para la identificación del café y la canela fue similar en ambos sexos. Previamente se ha descrito un mejor desempeño de las mujeres en pruebas de olfato. En los

estudios de desarrollo del SS16, CCSIT y UPSIT se encontró dicha diferencia, sin embargo esta no fue significativa en el primero (11–13).

La exposición a irritantes no parece afectar la prueba, pues en el subgrupo de expuestos los resultados fueron similares a los demás. A excepción del efecto del cigarrillo, en la literatura consultada se ha explorado poco el efecto de la exposición a irritantes en las pruebas de identificación de olores.

De cada 9 personas que puntuaron 0 o 1, es decir con la peor percepción de olores, solo una persona fue consciente de su alteración de olfato. En grandes estudios de adultos mayores de 50 a 60 años, se ha encontrado igualmente baja sensibilidad de la evaluación del olfato por medio de interrogatorio variando según la serie entre 20 y 31% (23,24). Como se comentó previamente, en EP también existe un alto grado de anosognosia frente a la hiposmia lo cual hace indispensable recurrir a pruebas objetivas para evaluar este compromiso. Además, en el presente estudio solo 3 de los 6 sujetos que reportaron fallas en la evaluación subjetiva, efectivamente fallaron en la identificación de olores, reflejando una mala concordancia entre resultados malos en las pruebas subjetivas y objetivas. Por otro lado, calculando la proporción para el presente estudio, por cada 100 personas con buen puntaje en la prueba de olores, 96 consideraban subjetivamente que tenían buen olfato. Datos reportados en otras series, expresados en forma de especificidad dado que en estos contaban con un estándar de referencia, se asemejan a la proporción descrita en este estudio (23,24).

Este es el primer estudio en Colombia en el campo de la exploración objetiva del olfato mediante una prueba de identificación de olores de bajo costo, fácil acceso y de rápida ejecución. Tiene la limitación de no contar con un estándar de referencia que permitiera establecer puntos de corte y calcular las características operativas de la prueba diagnóstica. La otra limitación de nuestro estudio se relaciona con el método de evaluación seleccionado, en el que no se planteó un sistema de selección múltiple forzada, lo cual hace que nuestros resultados no sean comparables con los estudios que utilizaron pruebas de selección múltiple y forzada. En el desarrollo de la prueba se privilegió la fidelidad a la información reportada libremente por los participantes, pues la selección múltiple expone a un efecto de azar, y al ser pocos los olores evaluados este efecto podría magnificarse.



Nuestra prueba, al contener solo cuatro olores no permite identificar simuladores, como sí lo hacen pruebas como el UPSIT mediante el reconocimiento de sujetos que fallan sistemáticamente en más de 25% de las respuestas (al ser pruebas de selección múltiple deberían acertar al menos 25% por azar) y en olores que deberían identificar por medio de terminales trigeminales que son incluidos intencionalmente en la prueba.

Es concluyente, a partir de nuestros hallazgos y los de estudios previos, que la edad disminuye la capacidad de identificación de olores. Es importante conservar una prueba simple y rápida como la sugerida, pero deberá valorarse en estudios futuros a partir de qué edad debe aumentarse el número de olores a evaluar para diferenciar entre la hiposmia debida al envejecimiento normal, que pueden tener otro tipo de parkinsonismos, y la hiposmia debida a la EP.

Este es el inicio de la línea de investigación en pruebas de olfato, que a futuro valorará el comportamiento de esta prueba en pacientes con EP y en controles. Así mismo, es necesario validar una de las pruebas comerciales desarrolladas en otros países y evaluar la costo-efectividad de realizar una evaluación en dos pasos donde nuestra prueba de 4 olores sirva como tamización para identificar sujetos que requieran una evaluación más detallada, como se ha propuesto en estudios previos (25). Esta evaluación en dos pasos ayudaría a optimizar el recurso de las pruebas comerciales que son sustancialmente más costosas. Aunque no es posible calcular valores normativos a partir nuestro estudio, la mayoría de sujetos puntuaron 2 o más en la prueba, así que podría considerarse que puntajes de 1 o 0 ameritarían una prueba más exhaustiva.

## 5. Conclusiones

Presentamos una prueba de identificación de olores de bajo costo, fácil acceso y rápida ejecución. Encontramos que la mayoría de sujetos de cualquier sexo, escolaridad o lugar de residencia identifican dos de los cuatro olores contenidos en esta prueba y proponemos que sujetos con identificación de 1 o ningún olor deberían someterse a una evaluación más exhaustiva. El efecto de la edad en la identificación de olores coincide con el encontrado en estudios revisados e implica que es posible que sea necesario en sujetos de mayor edad utilizar pruebas con un mayor número de olores para diferenciar entre la pérdida de olfato asociada a la edad y la hiposmia asociada a enfermedad neurodegenerativa.

## 6. Referencias

1. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015 Sep;1(1):28–33.
2. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988 Aug 1;38(8):1237–1237.
3. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2017 Oct;33(5):515–25.
4. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters ECh, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A prospective study: Predictors of Future PD. *Mov Disord*. 2009 May 15;24(7):1060–5.
5. Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2013 Jan;20(1):102–8.
6. Alonso CCG, Silva FG, Costa LOP, Freitas SMSF. Smell tests to distinguish Parkinson's disease from other neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021 Mar 4;21(3):365–79.
7. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EMAB, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2009 Mar;67(1):21–4.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591–601.
9. Schmidt N, Paschen L, Witt K. Invalid Self-Assessment of Olfactory Functioning in Parkinson's Disease Patients May Mislead the Neurologist. Mirabella G, editor. *Parkinson's Disease*. 2020 Nov 16;2020:1–5.
10. Leonhardt B, Tahmasebi R, Jagsch R, Pirker W, Lehrner J. Awareness of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2019 Jul;33(5):633–41.
11. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984 Feb;94(2):176–8.

12. Doty RL, Marcus A, William Lee W. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test(CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996 Mar;106(3):353–6.
13. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. “Sniffin” Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. :14.
14. Krismer F, Pinter B, Mueller C, Mahlknecht P, Nocker M, Reiter E, et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2017 Feb;35:36–41.
15. Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study: Sample size considerations for validating a prognostic model. *Statist Med*. 2016 Jan 30;35(2):214–26.
16. Langstaff L, Pradhan N, Clark A, Boak D, Salam M, Hummel T, et al. Validation of the olfactory disorders questionnaire for English-speaking patients with olfactory disorders. *Clin Otolaryngol*. 2019 Sep;44(5):715–28.
17. Silveira-Moriyama L, Carvalho M de J, Katzenschlager R, Petrie A, Ranvaud R, Barbosa ER, et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson’s disease in Brazil. *Mov Disord*. 2008 Dec 15;23(16):2328–34.
18. Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordoñez A, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A. Low specificity and sensitivity of smell identification testing for the diagnosis of Parkinson’s disease. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014 Jan;72(1):33–7.
19. Rodríguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Camacho-Ordoñez A, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A. Comparing the accuracy of different smell identification tests in Parkinson’s disease: Relevance of cultural aspects. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014 Aug;123:9–14.
20. Hudson L, Silva MC, Núñez JC, Gómez R, Venegas-Francke P. Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería “sniffin sticks.” *Rev méd Chile*. 2012 Apr;140(4):442–6.
21. Santin R, Fonseca VF, Bleil CB, Rieder CRM, Hilbig A. Olfactory function and Parkinson’s disease in Southern Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2010 Apr;68(2):252–7.
22. Doty RL. Olfactory dysfunction in the elderly and in Alzheimer’s disease. *Olfaction*

and taste XI. 1994: 597-601.

23. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Bäckman L, et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017 Aug 1;72(8):1072–9.
24. Murphy C. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*. 2002 Nov 13;288(18):2307.
25. Joseph T, Auger SD, Peress L, Rack D, Cuzick J, Giovannoni G, et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol*. 2019 Aug;266(8):1897–906.