

**EL olfato y el gusto como marcadores precoces  
de enfermedad de Alzheimer**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**



**Universidad de Murcia**

**Grado en Nutrición Humana y Dietética**

**2018/2019**

**Pozo Navas, Carlos Javier**

**Trabajo fin de grado**  
**Grado en Nutrición Humana y Dietética**  
**Facultad de Ciencias Sociosanitarias**  
**Universidad de Murcia**

# **EL olfato y el gusto como marcadores precoces de enfermedad de Alzheimer**

Alumno: Carlos Javier Pozo Navas

Profesor: Esteban Orenes Piñero

**2018/2019**

**Convocatoria Septiembre**

## **Resumen**

Los trastornos en la percepción organoléptica (olfato y gusto) aumentan con la edad y con frecuencia afectan a personas de edad avanzada que tienen pre-demencia o demencia.

En el presente trabajo se va a describir cómo la literatura previa nos muestra la relación que existe entre los procesos neurodegenerativos y el deterioro en la percepción organoléptica. Centrándonos en la percepción del olfato y del gusto, se puede observar que en deterioros sensitivos existe una relación significativa con la enfermedad de Alzheimer.

Según la bibliografía existente se ha demostrado que los métodos de identificación del deterioro en la percepción olfativa y gustativa son mejores y mucho más sencillos que incluso los métodos de análisis de deterioro cognitivo de Alzheimer, que no son tan eficaces. Se ha evidenciado también que dichas herramientas para la identificación de la percepción organoléptica son más económicas y fáciles de utilizar, por lo tanto son un buen método de trabajo para poner en marcha en las consultas de los neurólogos como método de prevención e identificación temprana de la patología neurodegenerativa.

**Palabras clave:** Percepción organoléptica, demencia, enfermedad de Alzheimer, olor, gusto y alteraciones sensoriales.

## **Abstract**

Disorders in organoleptic perception (smell and taste) increase with age and often affect elderly people who have pre-dementia or dementia.

In this paper we will describe how the existing literature shows us the relationship between neurodegenerative processes and the deterioration in organoleptic perception. Focusing on the perception of smell and taste, it has been observed that in sensitive impairment, there is a significant relationship with Alzheimer's disease.

According to the existing literature it has been shown that the methods to identify the deterioration in olfactory and gustatory perception are better and much simpler than even Alzheimer's cognitive methods, which are not as effective. It has also been shown that these tools for the identification of organoleptic perception are cheaper and easier to use; therefore, being a good working method to start up in neurologists' consultations as a protocol of prevention and early identification of neurodegenerative pathology.

**Keywords:** Organoleptic perception, dementia, Alzheimer disease, smell, taste y sensory alterations.

## **Abreviaturas**

AB: Beta amiloide

AD: Enfermedad de Alzheimer

AON: Núcleo olfativo anterior

APP/PS1: Ratones transgénicos dobles

BPSD: Tratamientos psicotrópicos convencionales para los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

DBL: Demencia con cuerpos de Lewy

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico

DCLna: Deterioro cognitivo leve no amnésico

DG: Disfunción gustativa subjetiva

ENT: Examen de oído, nariz y garganta

FTD: Demencia frontotemporal

HV: Volumen del hipocampo

IRM: Imagen por resonancia magnética

LLD: Pacientes con depresión en la vejez

LLD-OI: Pacientes con depresión en la vejez con deterioro en la identificación olfativa

LLD-NOII: Pacientes con depresión en la vejez con no deterioro en la identificación olfativa

MMSE: Mini examen del estado mental

MS: Esclerosis múltiple

NC: Grupo control normal

NFT: Ovillos neurofibrilares de proteínas tau fosforiladas

NOP: Neuronas olfativas primarias

OB: Bulbos olfatorios

OBV: Volumen del bulbo olfatorio

OE: Epitelio olfativo

OI: Identificación Olfativa

ON: Red olfativa

OR: Receptores olfativos

OT: Umbral olfativo

PD: Enfermedad de Parkinson

SGZ: Zona subgranular

SMI: Deterioro de la memoria subjetiva

SMS: Metodo Snoezelen o la estimulación multisensorial

SSOIT: La prueba de identificación de olores de palitos Sniffin

SVZ: Zona subventricular

TASR: Receptores del sabor

Trp: Triptófano

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

# Índice

1. Introducción .....	6
1.1. ¿Qué es la percepción Organoléptica?.....	6
1.2. El olfato.....	7
1.3. El gusto.....	10
1.4. Demencia y Alzheimer.....	14
1.5. Relación entre la percepción Organoléptica y las enfermedades neurodegenerativas .....	16
2. Objetivos.....	18
3. Materiales y Métodos .....	19
4. Fisiopatología del eje olfato cerebro.....	20
5. El gusto en personas de edad avanzada .....	24
6. Resultados y discusión.....	26
6.1. Estudios en animales.....	26
6.2. Estudios en humanos.....	29
6.2.1 Estudios sobre el olfato en humanos.....	29
6.2.2 Estudios sobre el gusto en humanos.....	40
7. Conclusiones.....	44
8. Perspectivas futuras.....	46
9. Referencias.....	48

# 1. Introducción

## 1.1 ¿Qué es la percepción Organoléptica?

La percepción organoléptica es la cualidad que tenemos mediante los sentidos de percibir todas las características físicas que nos aporta la materia en general (1). Dicha materia se corresponde con los objetos, el medio ambiente o los alimentos que nos rodean, y somos capaces de captarlos mediante la visión, el oído, el gusto, el olfato o el tacto. Mediante la percepción organoléptica podemos identificar determinados objetos, o cualquier cosa que aprecie nuestros sentidos gracias a sus propiedades sensitivas.

La información sensorial es esencial para percibir y dar sentido a nuestro entorno. La actividad de percepción es la participación de la cognición a la información recibida y transmitida por las funciones sensoriales (órganos receptores y vías relacionadas), contribuyendo con funciones cognitivas y afectando a la creación y organización de conductas dirigidas hacia un objetivo (1). Por su parte, La investigación sobre el aprendizaje indica claramente que la percepción sensorial es un determinante de muchos procesos de la memoria (2).

La existencia de una variable no despreciable entre el rendimiento cognitivo y las capacidades sensoriales de un individuo también son parte del envejecimiento. Otro aspecto que se ha demostrado es que la edad va acompañada de un descenso continuo y regular de todas nuestras habilidades sensoriales y cognitivas (3).

De los cinco sentidos del ser humano nos vamos a centrar en 2, el sabor y el olfato, ya que son los sentidos que mejor detectan las características sensoriales permitiendo la quimio-sensación y atravesando sus propias vías neurales (4). Se deben de mostrar una serie de aspectos importantes que den sentido a las investigaciones futuras de la percepción, como la interacción entre el sistema del gusto y del olfato con numerosas estructuras cerebrales (lóbulos frontal y temporal) o los trastornos neurológicos comunes, como la

enfermedad de Alzheimer (AD) que puede presentarse con deterioro de la capacidad de percepción de olor y sabor.

La disfunción químico-sensorial tiene aspectos importantes, como la falta de apetito y la desnutrición, la disminución de la calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad (5). Además, la disfunción quimio-sensorial (sentido del gusto y el del olfato) disminuye con el paso de los años (6,7).

En el ámbito geriátrico debemos de tener en cuenta la evaluación de múltiples factores implicados que interactúan entre sí. Las recomendaciones de la Autoridad Nacional de Salud indican las interacciones entre la debilidad neurológica, el déficit sensorial y la pérdida de autonomía (8).

Por ello debemos de determinar al olfato y al gusto como factores influyentes en la selección de la dieta, especialmente para los adultos y las personas mayores cuyo apetito se reduce debido a alguna enfermedad o al envejecimiento (9).

Esta actitud dentro de la población de más edad puede conducir a restricciones en la dieta que podrían afectar negativamente el estado nutricional y de salud (10,11). La disminución de la cantidad y calidad de los alimentos ingeridos y la incapacidad para detectar el sabor nocivo y olores hace que los pacientes de edad avanzada vulnerables a las enfermedades transmitidas por los alimentos, pérdida de percepción somato-sensorial y la sensibilidad oral, lo que es perjudicial para su capacidad para discriminar y diferenciar las texturas de los alimentos. En general, las pérdidas en gusto y el olfato de entrada de los alimentos pueden alterar drásticamente la conducta alimentaria y profundamente interferir con la calidad de vida (12).

## **1.2 El olfato**

El sentido del olfato es de vital importancia en la vida cotidiana, porque al ser un instinto primitivo de nuestros genes nos informa continuamente sobre nuestro entorno evaluando y advirtiendo sobre posibles peligros, por lo que es un mecanismo de alerta principal, siendo la única sensación que permanece

activa durante el sueño (13). El olfato posee una gran importancia en funciones tales como la alimentación, la capacidad de detectar olores peligrosos, las relaciones sociales (14,15), la hipótesis de ser capaz de modificar el comportamiento sexual (16) e incluso determinar diversos atributos de personalidad basado en el olor corporal (17).

La capacidad olfativa se caracteriza por diferentes habilidades como la detección del umbral olfativo, la identificación olfativa, la discriminación olfativa y la memoria del olor (14 y 18). Hay numerosos factores que influyen en la capacidad de oler, como son la actividad física, los factores genéticos, la nutrición, el tabaquismo, el sexo, los traumatismos craneales, los tratamientos médicos y la exposición a virus (19). Incluso la actividad profesional con experiencia y entrenamiento especializado, puede influir en la función del olor, como se muestra en el aumento de resultados de las pruebas olfativas en sumilleres (20) y perfumistas (21).

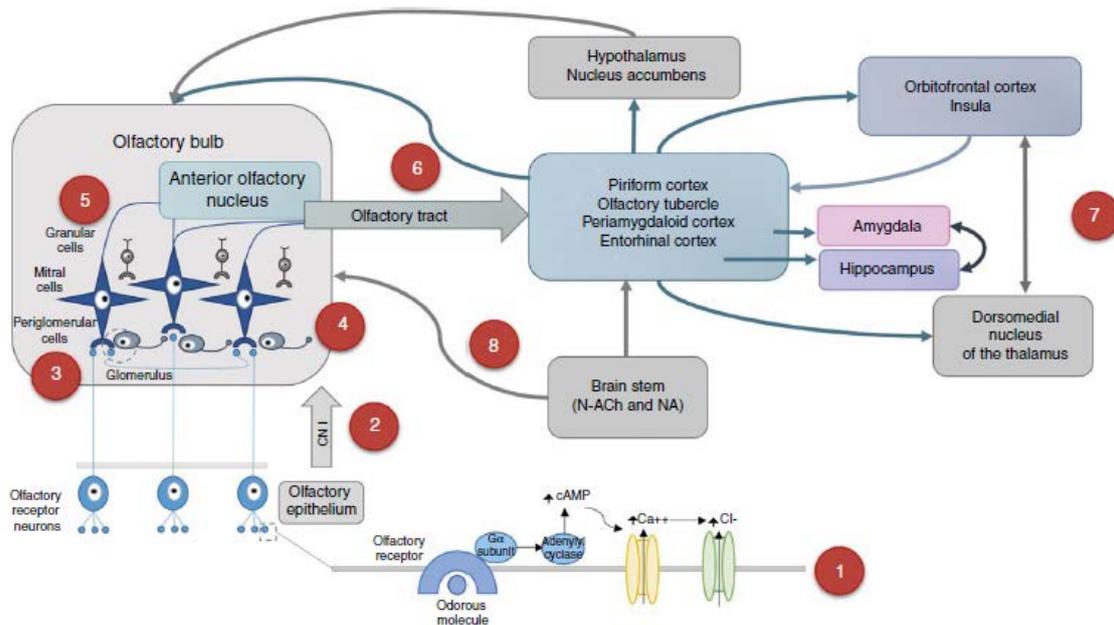
La detección del olor se caracteriza por la ausencia de percepción del olor (anosmia), una detección disminuida (hiposmia) y la captación normal para detectar e identificar los olores (normosmia). La pérdida de la función olfativa (hiposmia o anosmia) se estima según datos de prevalencia que afecta del 3 al 20% de la población (22,23). Las personas que han perdido la capacidad de detectar los olores o han nacido sin el sentido del olfato, pueden estar expuestos a intoxicaciones alimentarias por la ausencia de la función de alerta olfativa. También pueden desarrollar la incapacidad de percibir los olores corporales que les puede llevar a inseguridad en el ámbito social o miedo al contacto con otras personas y a la reducción del placer obtenido por la acción de comer o beber (24).

El olfato es un sentido químico especializado en la detección de moléculas olorosas que deben ser volátiles de manera que cuando son vaporizadas, se alcanza en las fosas nasales y se disuelven en la mucosa nasal, iniciando así al proceso de olfacción (Figura 1). Se considera un sentido humano ambiguo; es decir, la red olfativa se basa en la transferencia de información bidireccional entre la red olfativa extendida y otras redes cerebrales con el fin de lograr la óptima percepción del olor (25).

La memoria olfativa es una característica importante del sistema olfativo que comienza temprano en la vida, y todo el mundo recuerda los acontecimientos que se desencadenan por ciertos olores. Esto probablemente ocurre debido a la fuerte conexión anatómica entre las vías olfativas en los lóbulos mediales temporales (amígdala y corteza piriforme) y las regiones del sistema límbico, que se ocupan de la memoria y las emociones (26). En comparación con los adultos jóvenes, las personas mayores normales muestran pérdidas en la sensibilidad al olor, la percepción de la intensidad del olor, la identificación del olor y la memoria del olor (27,28).

La experiencia de sentir un olor es el resultado final de pequeñas moléculas que entran en la cavidad nasal, se disuelven en la mucosa del epitelio olfativo, y luego interactúan con las neuronas olfativas del receptor a través de la transmembrana acoplada a proteínas G receptoras olfativas (29). Durante el proceso de envejecimiento, el número de neuronas olfativas del receptor disminuye a medida que el epitelio olfativo es reemplazado gradualmente con el epitelio respiratorio (30). La disminución de la función del olor deteriora la capacidad para percibir los olores de advertencia, lo que aumenta el riesgo de peligro de incendio, toxinas ambientales, fugas de gas natural y alimentos en mal estado (15,31).

El deterioro olfativo se ha demostrado en la enfermedad de Alzheimer (AD), (32) presumiblemente como consecuencia de principios de degeneración del bulbo olfatorio, nervio olfativo y corteza olfativa situados predominantemente en el lóbulo temporal medial (33). Entre los tres tipos de mayor capacidad olfativa (detección, identificación y discriminación), la identificación olfativa se deteriora antes en comparación a la detección olfativa en pacientes con AD (34). Las consecuencias de la disfunción olfativa son asombrosas. Además de explicar por qué muchas personas mayores se quejan de que la comida carece de sabor (35), la disminución de la capacidad olfativa es en gran parte responsable de la cantidad desproporcionada de ancianos que mueren en intoxicaciones de gas accidentales y explosiones cada año. La pérdida del olfato, a menudo, no es una queja sin importancia expresada por individuos, especialmente en la persona mayor, y merece ser analizada por el cuidador para no ser ignorada (36,37).



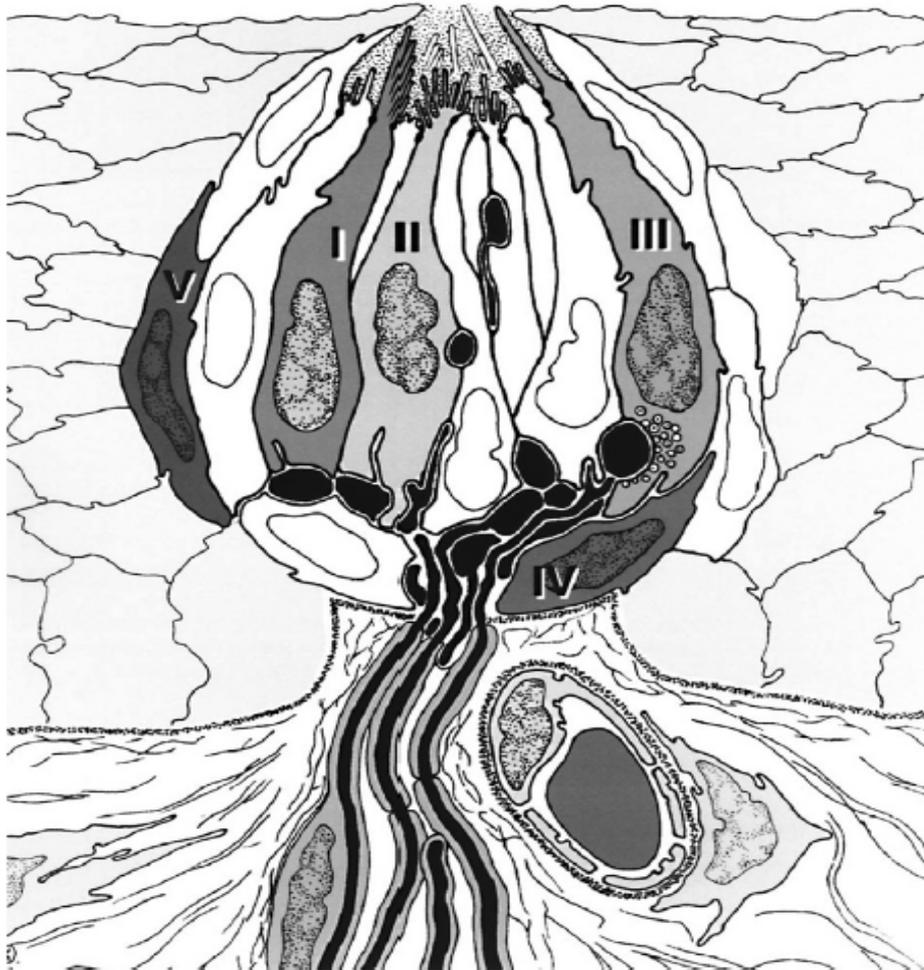
**Figura 1.** Mecanismo de procesamiento olfativo (Adaptado de Benarroch, 2010). Proceso que da pie al inicio de olfacción mediante la captación de moléculas olorosas volátiles que se vaporizan para poder entrar en las fosas nasales y ser disueltas por la mucosa nasal. N. Aguilar Martínezb, G. Aguado Carrillo a, et al. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. Medical Journal of the General Hospital of Mexico Volume 81, Issue 4, October – December 2018, Pages 268-275.

### 1.3 El gusto

El gusto y el olfato son dos sentidos que deben de considerarse simultáneamente. Las células sensoriales del sabor detectan una señal a partir de moléculas en solución en la saliva. El sistema de sabor humano reconoce cinco sabores básicos: dulce, agrio, amargo, salado y umami. El sabor umami (japonés "delicioso sabor") corresponde a la sensación inducida por dos aminoácidos, glutamato y aspartato, que reaccionan con el ácido inosínico en el pescado seco así como ácido guanílico en el hongo shiitake. Por esta razón, el glutamato es ampliamente utilizado como potenciador del sabor. La percepción del gusto tiene diferentes vías de señalización para salado, amargo, picante y fresco, por un lado, y por el dulce, amargo o umami de otra parte (8).

La percepción del gusto depende de las papilas gustativas, que promedian alrededor de 7500 en humanos, y cada papila gustativa tiene 150 células

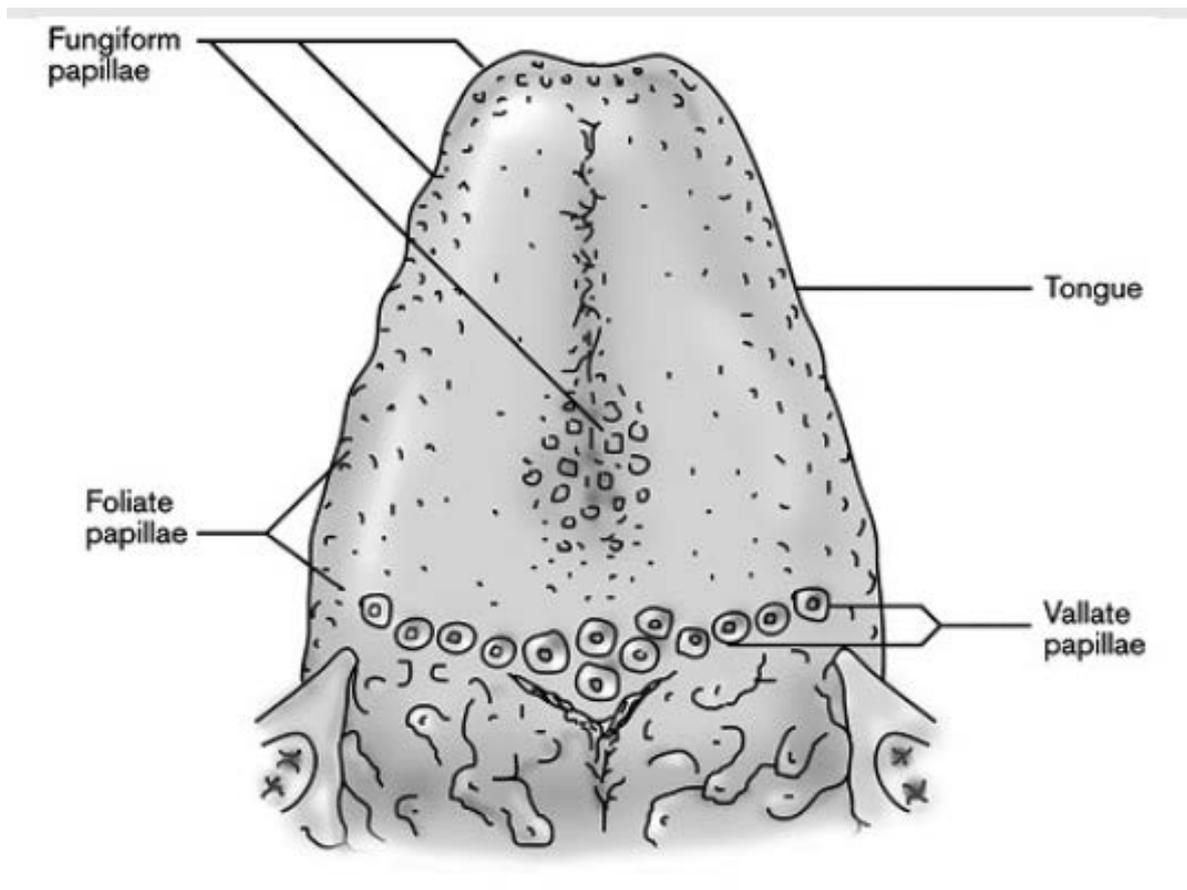
receptoras. Estas papilas gustativas son células epiteliales modificadas y no son neuronas directas como en el sistema olfativo. Las papilas gustativas tienen tres tipos de células e incluyen receptores del gusto, células de soporte y células progenitoras basales (Figura 2) (38). La presencia de células receptoras del gusto se ha confirmado en el paladar blando, la laringe y la epiglotis, así como en el dorso de la lengua, cuya superficie completa responde a todas las cualidades gustativas, confirmando la hipótesis de un "mapa del gusto en la lengua" (39). Hay tres clases generales de receptores gustativos (tipos I, II y III) dentro de las papilas gustativas (Figura 2). Las células tipo I son las principales responsables del sabor salado, y los iones de sodio activan estas células a través de canales de membrana especializados. Las células tipo II se activan con sabores dulces, amargos y salados. Los receptores de sabor tipo III están especializados en detectar el sabor agrio a través de iones de hidrógeno que pasan a través de canales de proteínas especializados (40).



**Figura 2.** Dibujo idealizado de la sección longitudinal de una papila gustativa de mamífero. Las células de los tipos I, II y III son alargadas. Estas células tienen diferentes tipos de microvellosidades dentro del pozo de sabor y pueden alcanzar el poro de sabor. El tipo IV son células basales y el tipo V son células marginales. Las sinapsis definidas clásicamente ocurren solo entre las células tipo III y las fibras nerviosas. Muchos de los nervios gustativos de conexión tienen vainas de mielina. (De Witt M, Reutter K. Anatomía de la lengua y las papilas gustativas. En: Doty RL, editor. Handbook of Olfaction and Gustation. 3rd edition. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2015. p. 638; con permiso.)

Estas células receptoras del gusto tienen una vida útil de aproximadamente 10 días y surgen continuamente de la capa basal subyacente en un proceso de rotación constante, muy parecida a las células olfativas. Están muy extendidas en la lengua, el paladar, la orofaringe, la laringe, el esófago superior y el intestino. Cualquier papila gustativa puede contener receptores para identificar cada sabor diferente (41,42). Nuestra percepción del sabor resulta de la

activación de los receptores del gusto ubicados en las numerosas papilas gustativas en nuestra lengua. Los sabores se perciben tanto en el frente como en el dorso de la lengua, con el dorso más sensible al amargo y el frente más sensible a otras sensaciones (dulce, agrio, salado y salado) (Figura 3) (43).



**Figura 3.** Vista superior de la lengua que muestra tres tipos y ubicaciones diferentes de papilas gustativas. Cada uno está compuesto de numerosas papilas gustativas y células gustativas. Reprinted with permission from DeVere R, Calvert M, Demos Medical Publishing.13 B 2010 American Academy of Neurology.

La mayoría de las disfunciones gustativas subjetivas relacionadas con la edad se informan como alteraciones en gusto, conocido como disguesia, y pérdida de sabor regional. Esto es probablemente atribuible a los complejos sistemas de codificación y numerosas proyecciones de los 3 nervios craneales que permiten para la percepción e interpretación de estas entradas sensoriales

importantes (44). Se ha documentado microscópicamente una reducción relacionada con la edad en el número de papilas gustativas en las papilas circunvaladas de la lengua (45). Una disminución de la percepción del gusto y el posible cambio hacia hábitos alimentarios poco saludables podrían tener graves consecuencias para la salud, ya que podría aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la dieta (46). La causa de los cambios en el gusto con la edad es múltiple. Entre las causas más destacadas están la desnutrición, la diabetes y la xerostomía (47). Los cambios neurológicos y epiteliales orales también son evidentes. Por lo tanto, la disminución en el número de papilas gustativas con la edad es frecuente en algunas regiones de la lengua (48).

#### **1.4 Demencia y Enfermedad de Alzheimer (AD)**

El envejecimiento se asocia con el deterioro fisiológico y mental, lo que conduce a condiciones que limitan la vida. Con el paso de los años, podemos notar que caminamos más lento, podemos tener más dificultad para sociabilizarnos con nuestro medio ambiente, escuchamos menos y podemos dejar de percibir los aromas que nos envolvían en recuerdos. A menudo, estos cambios sensoriales o motores son signos de envejecimiento y rara vez pensamos en ellos tan pronto como los primeros signos de la AD. La detección precoz del riesgo de enfermedad es reconocida como una estrategia crítica para la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y la extensión de la vida útil. Para la investigación de AD, el deterioro fenotípico definitivo es la pérdida progresiva de la función cognitiva, que a menudo consideramos como la primera función que disminuye en los pacientes. Sin embargo, la investigación clínica ha llevado al reconocimiento de que los cambios en los sistemas sensoriales y motores están presente en muchas personas en las primeras etapas de AD (49,50).

La AD es el trastorno neurodegenerativo más común en personas mayores, clínicamente caracterizado por pérdida progresiva de memoria (demencia) y deterioro cognitivo (51). La AD representa el 60-80% de todos los casos de demencia (52), con una incidencia anual del 1% en personas de 60 a 70 años y

del 6 al 8% en personas de 85 años o más (53). La prevalencia de AD continuará aumentando junto con la longevidad de la población (52). Las características patológicas de AD son la pérdida neuronal, la acumulación de placas  $\beta$ -amiloides y los ovillos neurofibrilares de proteínas tau fosforiladas (NFT), que pueden contribuir a los procesos neurodegenerativos (51,52).

Se ha sugerido que la disminución de neurogénesis en el hipocampo puede llevar al desarrollo de la AD. La neurogénesis adulta se produce principalmente en los restos de desarrollo de las regiones germinales del cerebro, es decir, la zona subgranular (SGZ) y la zona subventricular (SVZ). Estos dos sitios neurogénicos producen células precursoras que se diferencian en neuronas principalmente, y en menor medida, astrocitos y oligodendroglia. En el cerebro humano, las nuevas neuronas se generan en el hipocampo durante toda la vida ya que son necesarios para su función. Los cambios dependientes de la experiencia en la neurogénesis se asocian con la puesta a punto de la función del hipocampo incluyendo rendimiento de la memoria, la respuesta al estrés y actividades de exploración. Comprender cómo los estímulos externos alteran la neurogénesis puede ayudar a desarrollar intervenciones no invasivas para una mayor resistencia al deterioro por el proceso de envejecimiento, estrés y neurodegeneración. Los enfoques dirigidos a mejorar la neurogénesis del hipocampo, particularmente el recambio de las neuronas, son considerados en el tratamiento clínico de la disfunción cognitiva (54,55).

La identificación de marcadores preclínicos y un diagnóstico precoz de la AD son de importancia crítica, ya que la detección temprana ayudará a asegurar la intervención médica y social para el paciente y su familia. Los ovillos neurofibrilares y placas neuríticas aparecen en la zona entorrinal y áreas transentorrinales del cerebro durante las fases preclínicas silenciosas de la AD (56,57).

## **1.5 Relación entre la percepción organoléptica y las enfermedades neurodegenerativas**

El organismo del ser humano está compuesto por un sinnúmero de procesos fisiológicos y bioquímicos que nos permiten estar activos. Nuestras capacidades de captación de todo lo que nos rodea están compuestas por 5 sentidos principales (gusto, olfato, visión, audición y tacto). Para que nuestro sistema nervioso funcione a la perfección sin ningún tipo de fallo sistémico ni orgánico, nuestros sentidos deben de funcionar correctamente y ser partícipes de todas las conexiones motoras y nerviosas para proporcionarnos una correcta calidad de vida. Cuando se produce un fallo en alguno de nuestros sentidos debemos de comprender que a nivel fisiológico y neuronal se ha producido una variación que nos está afectando internamente. Este estudio se va a centrar en ver como los déficits del gusto y del olfato pueden ser indicadores de los procesos neurodegenerativos.

En las recomendaciones sobre los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia, también se afirma que los síntomas conductuales son de origen multifactorial. Pueden ser determinados por factores personales, tales como déficits sensoriales en asociación con la enfermedad. En este contexto, es importante entender mejor el papel de estos déficits sensoriales en la AD. El enfoque debe llevarse a cabo con sentido y de manera sistemática, con el fin de evaluar, diagnosticar y preparar las intervenciones posibles (8).

Es necesario entender las partes del sistema químico-sensorial necesarias para el reconocimiento de los alimentos que comemos. El sistema olfativo, además del reconocimiento de olores, es necesario para el registro sabor de los alimentos (por ejemplo, vainilla, chocolate, etc.). El sistema del gusto, que se compone de los receptores en la lengua, el paladar y la faringe, son necesarios para la identificación de 5 sabores: dulce, agrio, amargo, salado y umami. La parte sensorial del nervio trigémino reconoce textura, temperatura, y picante de los alimentos. Esta información ayuda a explicar por qué la alteración del gusto y el olfato causa un deterioro en la calidad de vida y por qué el cambio en la preparación de alimentos es un tratamiento importante (58).

De todos los sentidos humanos, gusto y el olfato son los menos comprendidos y están mal discutidos. Sin embargo, los neurólogos deben estar familiarizados con los trastornos del gusto y del olfato por las siguientes razones:

- Interactúan con numerosas estructuras cerebrales importantes que los neurólogos evalúan todos los días (por ejemplo, lóbulos frontal y temporal).
- Los nervios craneales V, VII, IX, y X son examinados con frecuencia y juegan un papel importante en el sabor y la sensación de la lengua.
- Trastornos neurológicos comunes, como traumatismos en la cabeza, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Parkinson (PD), y la enfermedad de Alzheimer (AD) a menudo pueden presentar deterioro secundario en el olor y el sabor (como trauma de cabeza) o puede ser asintomático, pero puede conducir a la pérdida de peso, la falta de apetito y a la depresión (como puede ocurrir con MS, PD y AD) (38).

Por todas estas razones se podría concluir que tanto los sentidos del gusto como del olfato están íntimamente relacionados con la detección y progresión de la AD. Se podría decir que utilizar un análisis de olfato y de gusto mediante sus test correspondientes podría darnos ventaja en la detección precoz de la enfermedad de AD. Este estudio se centra en remarcar todo lo relacionado con la prevención mediante la interacción del déficit organoléptico en una enfermedad degenerativa como la AD y que es tan difícil de tratar. Al fin y al cabo nuestros sentidos nos dan todo cuanto percibimos de nuestro alrededor y se debe de tomar en cuenta como un principio de alerta que algún fallo o deterioro de nuestros sentidos es un indicativo de que algo no va bien en nuestro interior.

## 2. Objetivos

- ✓ Explicar el funcionamiento de los órganos de los sentidos, especialmente gusto y olfato, detallando el efecto que puede producir un déficit y cómo podría detectarse para ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades neurodegenerativas.
- ✓ Explicar la fisiopatología de la demencia y la AD.
- ✓ Analizar exhaustivamente los estudios que relacionan la pérdida de estos sentidos y la progresión del AD, demostrando así que podría ser un biomarcador importante para futuras prevenciones en las intervenciones de los neurólogos.

### **3. Materiales y métodos**

Los datos publicados para esta revisión se identificaron mediante la base de datos de búsqueda y selección de MEDLINE, Google Scholar, PubMed, Elsevier, Scielo, listas de referencias de artículos relevantes, revisiones y libros sobre el tema. Se realizó una búsqueda con las palabras clave para analizar la relación entre la percepción organoléptica y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer: "Organoleptic perception", "dementia", "Alzheimer disease", "smell", "taste" y "sensory alterations". Las bibliografías de todos los artículos seleccionados y artículos de revisión sobre Alzheimer y percepción organoléptica también se revisaron para otros artículos relevantes. La búsqueda de los artículos se realizó en español, inglés, francés y alemán.

#### **4. Fisiopatología del eje olfato-cerebro**

Durante mucho tiempo ignorado por la comunidad médica, el sentido del olfato aparece como un significado valioso, involucrado en los procesos de memoria. Además de su importante papel en el comportamiento social de muchas especies y su interés en términos de seguridad, el sistema olfativo influye en la calidad de vida de los sujetos debido a un fuerte componente emocional. De hecho, pueden aparecer trastornos del estado de ánimo o incluso síndromes de reacción depresiva genuinos en caso de déficit olfativo (36,37).

La definición de trastorno olfativo incluye tanto la hiposmia (pérdida parcial de la función olfativa) como la anosmia (pérdida completa de la función olfatoria). Varios factores relacionados con la edad contribuyen a la alteración olfatoria, por ejemplo, cambios estructurales en el epitelio olfativo y las neuronas sensoriales olfativas [incluido el bulbo olfatorio que media la respuesta neural a los estímulos olfativos (59)], y las vías y las regiones de procesamiento (60). Los trastornos olfatorios pueden afectar el análisis de la señal de olor a diferentes niveles del sistema nervioso. De hecho, los trastornos olfativos a nivel periférico pueden resultar de alteraciones en el umbral de detección, es decir, la concentración molecular de odorante que un individuo puede detectar debido a alteraciones en el nivel del sistema nervioso periférico (61).

Para evaluar los trastornos del olfato se han desarrollado varias pruebas olfativas sensibles y fáciles de usar en la práctica diaria, con el objetivo de investigar los diferentes aspectos de la olfacción, como son la sensibilidad al olor, la identificación olfativa y la discriminación del olor.

La discriminación olfativa es la capacidad de reconocer un olor que se ha presentado y requiere que el olor original se almacene en la memoria del paciente. El componente mnemónico de estas pruebas está entrelazado con el componente semántico (62). Sin embargo, la capacidad de discriminación alterada es más predictiva del deterioro cognitivo en comparación con la sensibilidad al olor o las capacidades de identificación alteradas (63,64).

Se han notificado alteraciones de la identificación olfativa en participantes sanos y de edad avanzada (65), así como en pacientes con deterioro cognitivo

leve, incluido el deterioro cognitivo leve amnésico (un estado cognitivo más comúnmente asociado con la conversión a la AD) y el deterioro cognitivo leve no amnésico (66). La identificación olfatoria disminuida se ha asociado con marcadores de neurodegeneración como el grosor de la corteza entorrinal y el aumento de la carga amiloide cortical (65). La identificación de olores deteriorada también es un mejor predictor de deterioro cognitivo que algunos trastornos de la memoria (por ejemplo, déficits en la memoria episódica) entre los participantes cognitivamente sanos (67).

Actualmente, la AD se diagnostica basándose en pruebas cognitivas y de imagen, a pesar de que el trastorno del olfato puede ser un marcador clínico precoz de la demencia y por lo tanto podría mejorar el diagnóstico clínico temprano. La prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania se considera actualmente uno de los cinco principales predictores para evaluar el riesgo de conversión a la AD (68).

El olor es una sensación resultante de la interacción compleja de las llamadas moléculas olorosas con los receptores moleculares, ubicados en las neuronas olfativas primarias (NOP), de acuerdo con una sucesión de eventos relacionados con las condiciones fisicoquímicas de los odorantes y su contacto con el neuroepitelio olfativo. Después de cruzar el moco a través de las proteínas de unión al olor, las moléculas de olor se unen a los receptores de los NOP que luego realizan la transducción del mensaje químico en el mensaje biológico. Los NOP se encuentran entre los pocos tipos de neuronas capaces de renovarse en el sistema nervioso de los mamíferos, lo que explica la gran plasticidad del sentido de la acción (36,37).

A nivel histopatológico, los trastornos olfativos de la AD son causados por la presencia de placas amiloides en el epitelio olfativo, el bulbo olfatorio, el núcleo olfativo anterior y regiones límbicas asociadas con las funciones olfativas como el uncus y la amígdala. A nivel bioquímico, los déficits colinérgicos podrían contribuir a los trastornos olfativos encontrados en pacientes con AD debido a la acetilcolina que desempeña un papel importante en el proceso de aprendizaje olfativo (69).

La información olfativa se transmite desde el epitelio olfativo (OE) a los bulbos olfatorios (OB), que a su vez, se proyecta a una variedad de estructuras olfativas secundarias que incluyen el núcleo olfativo anterior (AON), el tubérculo olfatorio de la corteza piriforme, la corteza entorrinal lateral, y el complejo para-amigdaloides (71). Estas estructuras olfativas son consideradas como la corteza olfativa primaria. Las células en el AON son sensibles a la estimulación del olor (72) y la corteza piriforme tiene un papel importante en la modificación del procesamiento de los olores basados en la experiencia y el aprendizaje (70). En la AD, el bulbo olfatorio muestra placas amiloides maduras mínimas y la carga de maraña neurofibrilar con proteína tau anormalmente fosforilada es mayor (73).

En el caso de la entrada olfativa en el hipocampo, la corteza entorrinal representa el enlace directo y sustancial entre la entrada olfativa entrante y el hipocampo. La corteza entorrinal es multimodal y su integridad es crucial para el flujo de información olfativa.

Además de las proyecciones del hipocampo, la corteza entorrinal se proyecta hacia la corteza frontal orbital y recibe información de la corteza frontal y la amígdala, áreas importantes para la función olfatoria (74). Por lo tanto, las áreas que evidencian la neuropatía temprana en la AD, sobre todo en el lóbulo temporal mesial, son áreas que, además de su importancia conocida para la función de memoria, también son críticas para el procesamiento de información olfativa (75).

Los ovillos neurofibrilares son una característica patológica clave de la AD, se encuentran en las neuronas olfativas del bulbo olfatorio en pacientes con AD leve, y los déficits de identificación de olores durante la vida se correlacionan con los ovillos en el bulbo olfatorio y sus áreas de proyección en autopsias (76).

Existen varias causas para la disminución de la función olfatoria relacionada con la edad, algunas de las cuales también pueden ser aplicables a las disminuciones observadas en la función del gusto. Primero, las exposiciones a la contaminación del aire, humo de cigarrillos, virus, bacterias y otros xenobióticos en el aire dañan de manera acumulativa el epitelio olfativo. Dichas exposiciones tienen una consecuencia más funcional en los años posteriores,

cuando los efectos acumulativos se vuelven más manifiestos. En segundo lugar, la edad está asociada con la regeneración celular de los receptores retardados (77,78).

## **5. El gusto en personas de edad avanzada**

Varios factores fisiológicos están asociados con una función gustativa deteriorada en las personas mayores. Existen tres cambios importantes que se asemejan al proceso de envejecimiento saludable y que afectan a la percepción del gusto. Uno de estos cambios es la disminución de la percepción quimio-sensorial, mientras que otro de esos cambios es la dificultad para mantener la salud bucal a medida que las personas envejecen y por último, como último cambio en el envejecimiento saludable, tenemos la función olfativa que también afecta en gran parte al gusto ya que están fisiológicamente conectados (79). Así, podría decirse que la capacidad químico-sensorial (capacidad de percibir un olor o sabor) disminuye con la edad (80).

El gusto es uno de los factores más importantes en la preferencia de alimentos, la selección y el consumo (9). Esta actitud dentro de la población de más edad puede conducir a restricciones en la dieta que podrían afectar negativamente el estado nutricional y de salud (10,11).

La saliva desempeña un papel esencial en las funciones orales, como la deglución y el habla, y también en la sensibilidad al gusto. Primero, el flujo salival permite que los saborizantes se solubilizan mediante interacciones con los componentes de la saliva y se transporten a los sitios receptores de sabor. Luego, la saliva estimula los receptores del sabor, y las respuestas a los saborizantes dependen de la sensibilidad de estos receptores adaptados a la saliva. Finalmente, la saliva protege las células receptoras del daño, preservando la agudeza del sabor (81). El proceso de envejecimiento fisiológico coincide con una degeneración del parénquima de la glándula salival y una reducción en la producción de saliva. Estos cambios no son clínicamente relevantes per se, pero pueden reforzar el efecto de otros factores xerostómicos como las terapias farmacológicas que tienen un efecto nocivo en la sensación del gusto (82).

Una serie de distorsiones del gusto (disgeusias) parece ser inducida por medicamentos, particularmente en los ancianos, donde la polifarmacia es un problema importante. Casi las tres cuartas partes de los medicamentos antihiperlipidémicos están asociados con problemas de sabor, incluidos

medicamentos comunes como atorvastatina de calcio (Lipitor), fluvastatina (Lescol), pravastatina (Provachol), lovastatina (Mevacor) y simvastatina (Zocor). Según los informes, más de un tercio de los fármacos antihipertensivos tienen efectos secundarios adversos en el sabor, incluidos bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos (p. Ej., Amilorida) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el captopril es particularmente problemático, ya que se asocia con quejas de ageusia y una variedad de distorsiones del sabor (metálico, amargo, salado) (83). La base de tales problemas de sabor relacionados con las drogas es poco conocida, aunque es probable que en algunos casos se produzcan alteraciones en los canales iónicos (84).

La sensación oral es el resultado de una combinación de los sentidos del gusto y el olfato, y la somato-sensación (tacto, temperatura, dolor). Los saborizantes son moléculas que, al estimular las células receptoras, permiten la sensación de los cinco sabores esenciales (39).

Una disminución de la percepción del gusto y el posible cambio hacia hábitos alimentarios poco saludables podrían tener graves consecuencias para la salud, ya que podría aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la dieta (46). Por ejemplo, una percepción más débil de sabores salados puede inducir a la gente a la adición de cantidades excesivas de sal en los alimentos, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, puede aumentar el riesgo de obesidad o de enfermedades metabólicas y/o cardiovasculares debido a una mayor preferencia por comidas dulces. El riesgo de cambios en la percepción del gusto tiene consecuencias perjudiciales para la salud y se impone la necesidad de identificar estrategias compensatorias adecuadas para promover la alimentación saludable hacia mejores hábitos en los ancianos (79).

## **6. Resultados y discusión**

### **6.1 Estudios en animales**

La fisiopatología animal nos ha aportado una gran ventaja en la experimentación para poder revelar cómo interacciona el cerebro con el olfato y el gusto. Para ello, se han realizado diferentes estudios que demuestran que aparte de los órganos sensoriales periféricos específicos como son la cavidad nasal y la cavidad oral, y especialmente la lengua, existe una evidencia emergente de que esta relación entre el cerebro y los receptores olfativos (OR) y receptores del sabor (TASR) se hace también a través de quimiorreceptores (85). Con respecto al sistema nervioso, la expresión de OR en los ganglios del sistema nervioso autónomo y la corteza cerebral en ratones respalda la idea de que los OR podrían participar en la detección de productos químicos producidos endógenamente en su alrededor (86). La guía axonal a través de los OR también se ha demostrado en el sistema olfativo (87).

Por otro lado, un estudio de 2018 nos revela que en ratas, la relación de células receptoras vivas frente a las células muertas o moribundas disminuye con el envejecimiento (88). En otro estudio, esta vez en ratones, se observó que la reparación del epitelio olfativo es más lenta o inexistente en los ratones más viejos cuyos epitelios han sido dañado químicamente (89).

Los modelos animales contribuyen al conocimiento de la neuropatología temprana y la progresión de la AD; siendo, por lo tanto, una herramienta útil para estudiar la fisiopatología de la AD y los déficits cognitivos resultantes. Se considera que los ratones transgénicos Tg2576 son un buen modelo de primeras etapas de la AD. Estos ratones no muestran pérdidas extensas de células, y sus déficits patológicos abarcan impedimentos en la función sináptica, reducciones en la densidad de la columna dendrítica y alteración de la función mitocondrial, que ocurren antes de la formación de la placa beta amiloide (90). La neuropatogénesis de la AD comienza antes de lesiones histopatológicas provocadas por la placa amiloide (91); de hecho, diversos

estudios han demostrado que los deterioros cognitivos en varios modelos de ratones comienzan antes de la aparición de la placa amiloide (92).

La hiposmia (ocurre en una de cada cuatro personas) y la anosmia (ocurre en una de cada 200 personas) son comunes en todo el mundo en las poblaciones de edad avanzada. Se ha demostrado que la perfusión cortical se reduce significativamente en ratones jóvenes transgénicos con AD (en comparación con ratones de tipo salvaje) en la mayoría de las regiones del cerebro (93). También se ha visto que el deterioro metabólico después de la hipoperfusión afecta las funciones neuronales y gliales y, por lo tanto, causa daño funcional (94).

Dado que la hipoperfusión en la corteza parietal se asocia con cambios estructurales y funcionales prominentes, se puede usar como un biomarcador para identificar la AD prodrómica y para observar la progresión de la enfermedad. Dado que existen alteraciones relacionadas con la edad en el procesamiento olfativo y multisensorial (95), es comprensible que la disfunción sensorial/olfativa tenga un papel importante y temprano en la contribución del impacto nocivo y la regulación positiva del deterioro cognitivo y de la memoria.

En otro estudio, primero se analizó la capacidad olfativa de los ratones normales (WT) y ratones transgénicos dobles (APP/PS1) utilizando dos pruebas olfativas bien establecidas. En la prueba de rendimiento olfativo, los ratones APP/PS1 tuvieron un rendimiento significativamente peor que los ratones WT para distinguir olores separados como atractivo (mantequilla de cacahuete), neutro (agua destilada) y aversivo (ácido propiónico). En la prueba de pellets de alimentos enterrados, los ratones APP/PS1 mostraron una latencia significativamente más larga para encontrar pellets ocultos que los ratones WT. Además, todos los ratones APP/PS1 no pudieron encontrar el sedimento dentro de los 2 min (96).

Las pruebas de comportamiento olfativo mostraron que el reconocimiento olfativo y la diferenciación de los ratones transgénicos APP/PS1 se vieron dramáticamente afectados. También se detectaron déficits olfativos en otros modelos de roedores de AD, incluidos los ratones transgénicos APP/PS12576, 16 ratones triples transgénicos (3 × APP/PS1-AD; mutantes que expresaban

las proteínas PS1M146V, APP<sup>swe</sup> y tauP301L) y ratas Wistar inyectadas con A $\beta$  (97 y 98). La atrofia del epitelio olfativo (OE) asociada a A $\beta$  se correlaciona con déficits olfatorios reflejados por las pruebas de comportamiento en ratones APP/PS1. Estudios previos han reportado una serie de cambios patológicos en la mucosa olfatoria de pacientes AD, incluyendo placas seniles, nudos neurofibrilares y neuritis distrófica (99).

En otro estudio, se analizó la expresión de la proteína Ki-67, una proteína relacionada con la proliferación celular (100). Con este marcador se observó un aumento neto en el número de neuronas maduras en el hipocampo después de 3 semanas de exposición al olor pudiendo estar asociado con un mayor recambio de neuronas debido al estímulo externo (100). Sin embargo, otro estudio que utilizó la tinción de BrdU para etiquetar las neuronas proliferantes, descubrió que en el ambiente enriquecido con olores la neurogénesis se asociaba al bulbo olfativo, pero no al hipocampo (101). De esta forma, se puede concluir que un estímulo externo puede provocar la neurogénesis en distintas zonas del cerebro (102), activando a los reguladores del ciclo celular y desencadenando la proliferación celular (103). Un nuevo estudio confirmó los resultados de los análisis previos al observar cómo los estímulos olfativos causaron un aumento en el número de células proliferantes en el bulbo olfativo. Dichos resultados indican que los estímulos olfatorios modulan la neurogénesis del hipocampo en ratones, por lo tanto, pueden ofrecer un enfoque alternativo al entorno enriquecido para retrasar la progresión de la AD y otros trastornos neurodegenerativos (104).

Muchos estudios han demostrado que los oligómeros de  $\beta$ -amiloide son una causa más importante de disfunción sináptica y cognitiva que las placas. Varios estudios han documentado diferentes mecanismos de acción para el  $\beta$ -amiloide soluble. Estos incluyen cambios en las propiedades del canal iónico (105), alteraciones de la transmisión sináptica y plasticidad sináptica (106) y sus efectos en la red neuronal. Inicialmente, un circuito reducido de neuronas puede ser capaz de sostener actividades fisiológicas, con la ayuda de mecanismos compensatorios (107).

A pesar de una síntesis continua de oligómeros  $\beta$ -amiloides solubles durante los primeros 3 meses en ratones, se descubrió que la función neuronal sensorial (ajuste de orientación de las neuronas de la corteza visual) era normal. Sin embargo, después de la edad de 4 meses, un aumento en las placas de  $\beta$ -amiloide y  $\beta$ -amiloide soluble se asoció con el deterioro progresivo de la función neuronal cortical (108). Se ha demostrado que el  $\beta$ -amiloide soluble desencadena la disfunción axonal en el epitelio olfativo en ausencia de placas amiloides en ratones Tg2576. De esta forma, la sobreexpresión de la APP humana en estos ratones perturba la conectividad estructural del circuito neuronal olfativo periférico (109). En los ratones 5XFAD, curiosamente, los déficits en el aprendizaje y la memoria comienzan a los 4 meses de edad cuando el  $\beta$ -amiloide soluble está presente (108) con su efecto continuo sobre la función olfativa (110).

Una gran cantidad de hipótesis sobre la patogénesis de la AD subrayan la complejidad inherente de la AD. Existe abundante evidencia de que la disfunción olfativa también está involucrada en la patogénesis temprana de la AD. Por lo tanto, esto brinda una oportunidad para la neuroprotección temprana y la posible prevención de la AD.

## **6.2 Estudios en humanos**

### **6.2.1 Estudios sobre el olfato en humanos**

Tras la exploración de los estudios seleccionados para este trabajo, hemos podido ver cómo en la experimentación humana se han recogido una serie de datos y conclusiones muy interesantes que nos predicen como dicha hipótesis a la que nos enfrentamos cobra relevancia y evidencia.

El primer informe de deterioro olfativo en un trastorno neurodegenerativo fue en 1975 en PD idiopática. Más adelante, se estudió este deterioro en la AD en 1984. Desde estos informes, se han realizado muchos estudios en otros trastornos neurodegenerativos (111).

La disfunción olfatoria acompaña a muchas enfermedades neurodegenerativas. Su aparición temprana en PD y AD le da un papel especial en la detección temprana y el diagnóstico diferencial de estas enfermedades, que pueden ser decisivos en el inicio oportuno del tratamiento. Los pacientes con disfunción olfatoria de causa desconocida parecen tener un riesgo mayor de dos a tres veces, de desarrollar PD o AD en un momento posterior. Las directrices de la Sociedad Alemana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello (112) recomiendan que los pacientes con disfunción olfativa de origen incierto sean remitidos a un neurólogo después de la conclusión del “examen de oído, nariz y garganta” (ENT) que realizan los Otorrinolaringólogos.

Varios estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia y la gravedad de la disfunción olfativa aumentan con la edad (113,114). De esta forma, el 10% de las personas mayores de 65 años tienen algún tipo de disfunción olfativa que varía desde pérdida leve hasta anosmia (115), que afecta del 62% al 80% de las personas mayores de 80 años (113). En general, la disfunción olfatoria relacionada con la edad es más grave en hombres que en mujeres (116). Esto está de acuerdo con la observación de que, en general, las mujeres tienen una mejor función de olfato que los hombres (117).

Esta diferencia en ambos sexos puede estar relacionada con diferencias en el número de células OB en individuos. Así, un estudio confirmó las diferencias en el número total de células OB en humanos, mostrando que las mujeres tenían 40-50% más células OB que los hombres (118), lo que podría explicar la diferente función olfativa y la disminución en ambos sexos. Los trastornos olfatorios pueden ser la base de alteraciones en diferentes niveles del sistema nervioso (114).

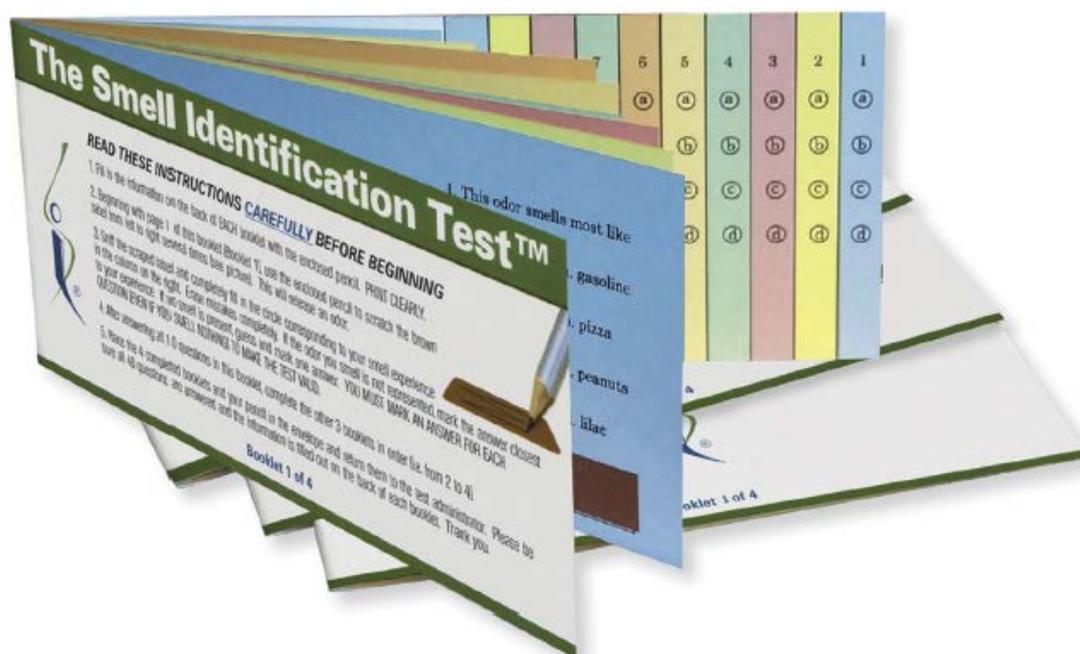
Los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) han encontrado que la activación en estructuras relacionadas con el olfato, como la corteza piriforme, la amígdala, la corteza entorrinal y en las regiones relacionadas con el olfato del cerebelo, disminuye en individuos de edad avanzada (119), lo que sugiere que el sistema olfativo central también está involucrado en la disfunción olfatoria relacionada con el envejecimiento.

El funcionamiento olfativo puede ser un indicador válido de la integridad del cerebro que envejece (120). Una observación relevante es que la identificación alterada del olor está asociada con un mayor riesgo de mortalidad en adultos de edad avanzada (121). Varios estudios indican que los déficits de identificación de olores están asociados con el deterioro cognitivo futuro (122). Además, la disfunción olfativa en personas cognitivas normales podría representar trastornos neurodegenerativos preclínicos (123), siendo útiles como parte de una estrategia de detección preclínica y para la inscripción en estrategias terapéuticas neuroprotectoras.

Un meta-análisis del año 2018 tuvo como objetivo evaluar específicamente las alteraciones en la enfermedad de Alzheimer, que se asocian con el deterioro tanto en términos de identificación y discriminación de olores, como de reconocimiento (124). Se analizaron once herramientas para evaluar la capacidad olfatoria. El más utilizado incluyó la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pennsylvania (UPSIT) (Figura 4) y la prueba de identificación de olores de palitos Sniffin (SSOIT). La diferencia entre los tres dominios olfativos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), siendo la diferencia entre identificación y discriminación más intensamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Las diferencias estadísticas entre las pruebas UPSIT y SSOIT también se analizaron por separado, con una relación estadísticamente significativa ( $p = 0.012$ ) (125). Estos hallazgos concuerdan con los análisis previos de un número menor de estudios, incluso en el caso del diagnóstico precoz, y están en línea con un meta-análisis previo de estas alteraciones en el deterioro cognitivo leve (124,126).

También es necesario tener en cuenta el hecho de que, incluso en grupos de ancianos sanos, hay una reducción en la sensibilidad olfatoria. Sin embargo, los dominios cognitivos se ven afectados de manera diferente en relación con la AD (127). Estas diferencias pueden explicarse por la asociación de los dominios cognitivos de ejecución y memoria, relacionados en parte con el rendimiento en pruebas que implican identificación y reconocimiento, que están estrechamente relacionadas con la memoria semántica (128), factores que deben tenerse en cuenta para elegir la mejor prueba para la evaluación olfativa.

Así, un estudio observacional encontró una correlación entre la puntuación baja en el cribado cognitivo y los déficits sensoriales olfativos más grandes (129).



**Figura 4.** La prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), conocida comercialmente como la prueba de identificación de olores. (Cortesía de Sensonics International. 2017 Sensonics International, Haddon Heights, NJ.)

Los ovillos neurofibrilares, una característica patológica clave de la AD, se encuentran en neuronas olfativas en el bulbo olfativo en pacientes con EA leve, y los déficits de identificación de olores durante la vida se correlacionan con los ovillos en el bulbo olfativo y sus áreas de proyección en la autopsia (130).

Después de que los estudios clínicos iniciales establecieran la presencia de marcados déficits olfativos en pacientes con AD en comparación con sujetos de control cognitivamente intactos, (131) investigaciones posteriores se han centrado en la utilidad del deterioro en la identificación de olores para predecir la transición del deterioro cognitivo leve (DCL) a AD y su asociación con el deterioro cognitivo en adultos mayores sin deterioro cognitivo (132). El déficit olfativo más prominente está en la identificación de olores, que implica identificar un olor específico cuando se presenta en las fosas nasales, generalmente en un formato de prueba de opción múltiple.

Se cree que el deterioro de la identificación de olores refleja el daño en las regiones del cerebro que reciben proyecciones neuronales directa o indirectamente del bulbo olfativo, incluida la corteza piriforme, la amígdala, la corteza hipocampal y entorrinal, y la corteza orbitofrontal. Cuando se percibe el olor, la memoria y el nombre del olor, que están modulados por varias regiones límbicas, en conjunto contribuyen al eventual proceso integrado de identificación del olor que probablemente involucra la corteza orbitofrontal y otras regiones del lóbulo frontal (133).

El deterioro en la discriminación del olor, que es la capacidad de diferenciar entre dos o más olores, también ocurre en pacientes con DCL y AD (134). Cada vez hay más pruebas de que los déficits de identificación de olores están asociados con el deterioro cognitivo, incluida la transición de la cognición normal a DCL (135).

En la AD, la evidencia demuestra claramente que la disfunción olfativa, típicamente evaluada mediante una prueba de identificación de olores, ocurre más temprano, en el proceso de la enfermedad, incluso en una etapa preclínica donde dicha prueba puede ser superior a la prueba de memoria episódica verbal para predecir el resultado cognitivo a largo plazo. En un estudio de una cohorte comunitaria multiétnica de 1037 adultos mayores en el norte de Manhattan con una edad promedio de 80 años, el deterioro en la identificación de olores fue superior a los déficits en la memoria verbal episódica para predecir el deterioro cognitivo en participantes cognitivamente intactos (132). Esto plantea la interesante pregunta de si una prueba de identificación de olores puede ser superior a la prueba de memoria en la detección de adultos mayores en riesgo de deterioro cognitivo, ya sea con fines pronósticos o terapéuticos potenciales. Otros datos epidemiológicos también muestran que los déficits de identificación de olores están asociados con el deterioro cognitivo futuro (136). Por lo tanto, el deterioro olfativo temprano puede significar una patología precoz de AD y puede ser útil como parte de una estrategia de detección preclínica.

En las muestras clínicas y epidemiológicas, hay un claro aumento en los déficits de identificación de olores de individuos cognitivamente intactos en

comparación con pacientes con DCL y de éstos a su vez con pacientes con AD (132). En un estudio longitudinal de 148 pacientes ambulatorios con DCL, los déficits de identificación de olores basales, ampliamente definidos, se asociaron con un riesgo 4 veces mayor de conversión de DCL a AD (137).

Estos resultados se confirmaron con otro estudio que tenía como objetivo evaluar las diferencias en la función olfativa entre pacientes con DCL y pacientes con AD. Hasta donde sabemos, este fue el primer meta-análisis que comparó directamente la disfunción olfativa entre estos grupos. El principal hallazgo fue que la función olfatoria estaba significativamente afectada en pacientes con AD en comparación con pacientes con DCL. En particular, el tamaño del efecto general sobre la identificación olfativa fue de moderado a alto. Estos resultados sugirieron que las pruebas de identificación olfativas podrían actuar como un indicador de la progresión de DCL a AD (138).

Otro hallazgo importante en un estudio observacional fue que el déficit de identificación de olores del grupo con deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) fue comparable con el grupo de AD temprana, mientras que el grupo deterioro cognitivo leve no amnésico (DCLna) mostró un mejor rendimiento olfativo, similar al del grupo con deterioro de la memoria subjetiva (SMI). Estos resultados están en línea con los resultados publicados en la literatura, que encontraron un deterioro de la identificación olfativa en AD (139) y su asociación con la conversión de DCLa hasta AD (140). La preservación relativa de la identificación de olores en el grupo DCLna puede explicarse por las etiologías heterogéneas de DCLna, que pueden representar etapas prodrómicas de demencias no relacionadas con AD, como la demencia frontotemporal (FTD) o la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) que a diferencia de la DCLa progresa a menudo a AD (141). Esta explicación está respaldada en parte por un estudio previo que informó un deterioro leve de la identificación olfativa en pacientes con (FTD) en comparación con pacientes con AD (142).

Además, algunos estudios neuropatológicos han abordado la asociación de la identificación de olores con la gravedad de la patología de la AD (143). Se observó en un meta-análisis que, entre varios aspectos de la olfacción, los

pacientes con AD están más afectados por las tareas olfativas de alto orden en comparación con las tareas perceptivas de bajo nivel (144). Además, un estudio de imagen demostró que no había una correlación significativa entre el volumen del bulbo olfativo y la función olfativa, lo que sugiere que la hiposmia en la AD podría estar relacionada con la degeneración de las estructuras centrales del sistema olfativo y el deterioro cognitivo posterior (145).

Algunos estudios han mostrado que los portadores de alelos APOE  $\epsilon$ 4 tienen asociaciones más fuertes entre el olfato deteriorado y el deterioro cognitivo que los no portadores (146). Está bien documentado que muchas afecciones, incluida la ingesta de drogas, la exposición a agentes químicos, los traumatismos craneales, las enfermedades sistémicas como las enfermedades crónicas del riñón y el hígado y el abuso crónico del alcohol, pueden interferir con la función olfativa (147). En base a estos resultados, se puede sugerir que el deterioro olfativo está relacionado con el proceso patológico de la AD.

Un estudio del 2013 reveló información acerca de unos individuos con AD que presentaban malos resultados en las pruebas de identificación del olor en comparación con el envejecimiento normal. El deterioro en la identificación de los odorantes sugiere ser uno de los primeros signos de AD y por lo tanto para la detección de AD puede ser necesario incluir pruebas de identificación del olor. Las pruebas más comunes utilizan el concepto de “rascar y oler”, donde los sujetos rascaban la superficie para liberar un odorante y emparejar el olor con las múltiples opciones dadas. En dicho artículo se comparó un grupo de control ancianos normal con un grupo DCL y la relación entre déficit olfativo y el deterioro cognitivo. Los resultados muestran que el grupo DCL mostró un déficit en el olfato que no pudo ser explicado por el deterioro cognitivo (148).

La percepción es de vital importancia a la hora de enfrentarnos a peligros externos que pueden atentar contra nuestra salud y es que en un estudio realizado por el Centro del gusto y el olfato de la Universidad Pennsylvania en el cual 750 pacientes acudieron al centro con quejas quimiosensoriales, el 68% experimentaron una alteración de la calidad de vida, el 46% cambios en el apetito o el peso corporal, y el 56% adversas influencias en la vida diaria o el bienestar psicológico (149).

Por otro lado, las intervenciones de estimulación olfativa, como el método Snoezelen y la aromaterapia, son de gran interés como alternativas a los tratamientos psicotrópicos convencionales para los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD). Estos BPSD resultan en una pérdida de independencia en las actividades de la vida diaria, una disminución en la calidad de vida del paciente y los cuidadores, y una alteración de las interacciones sociales que resulta en aislamiento social (150). Son una causa de estrés para los cuidadores y pueden conducir al fracaso de la atención institucional (151).

Utilizado por primera vez en una persona con discapacidad, el método de Snoezelen o la estimulación multisensorial (SMS) parece muy adaptado al paciente anciano demente, incluso en etapas severas (152) porque no atrae las capacidades intelectuales (153). De hecho, consiste en la estimulación de los cinco sentidos por parte de personal específicamente entrenado (152). Los beneficios a corto plazo de este enfoque se han descrito en muchos estudios (154).

La aromaterapia es el uso de aceites esenciales puros, que son esencias extremadamente fragantes extraídas de plantas mediante destilación, ya sea en atmósfera o en masajes. Se han utilizado varias plantas en medicina, particularmente por su impacto positivo en la ansiedad o la depresión, como el bálsamo de limón, lavanda, manzanilla, bergamota, neroli y valeriana. En el contexto de la AD, la lavanda y el bálsamo de limón son particularmente interesantes debido a sus propiedades sedantes, con la mejora del sueño y ser positivos en la cognición (155). Muchos estudios describen un efecto positivo de la aromaterapia en pacientes con demencia, especialmente la lavanda, la más utilizada, con acción relajante y estimulante (150). Su uso más frecuente es la aromaterapia por inhalación y masaje. La inhalación es fácil de lograr en pacientes con demencia que cuestionan su nivel de conciencia y su condición física y mental (156). Se ha descrito una mejora en la calidad de vida y las actividades del bálsamo de limón (157). Además, es una técnica ya conocida por muchos cuidadores, fácilmente aceptada y factible en pacientes con demencia (156). Además, tiene un costo mínimo y pocos efectos secundarios

(150). La aromaterapia podría utilizarse como un tratamiento complementario a los medicamentos existentes (157).

Varios estudios transversales sugieren que aproximadamente la mitad de la población de Estados Unidos entre 65 y 80 años de edad tiene pérdida de olfato demostrable y que, a lo largo de los 80 años, aproximadamente tres cuartas partes de dicha población experiencia tal pérdida (158). La mayor parte de los estudios longitudinales tienen el objetivo de detectar la demencia incipiente u otros trastornos neurológicos en los grupos de mayor edad (159). Los resultados de la mayoría de estas pruebas están fuertemente correlacionados, reflejando en gran parte, la dependencia mutua de la integridad de los elementos comunes de las vías olfativas. Las consecuencias de la disfunción olfativa son asombrosas. Además de explicar por qué muchas personas mayores se quejan de que la comida carece de sabor (35), la disminución de la capacidad olfativa es en gran parte responsable de la cantidad desproporcionada de ancianos que mueren en intoxicaciones de gas accidentales y explosiones cada año. En Gran Bretaña, aproximadamente el 10% de todas las muertes accidentales en el hogar entre 1931 y 1956 se produjeron por intoxicación de gas de carbón, y la mayoría en personas mayores de 60 años (160).

Una investigación estimó que el 45% de los adultos mayores son incapaces de detectar el gas de petróleo diluido al nivel dictado por las normas de seguridad, en comparación con sólo el 10% de los adultos más jóvenes (161). En 2004, en un estudio de 445 ancianos con disfunción químico-sensorial, el 37% de aquellos con deterioro olfativo refirieron haber sufrido un evento peligroso relacionado con el olfato en algún momento de sus vidas, en comparación con sólo el 19% de los que no tenían tal deterioro. Los incidentes relacionados en la cocina fueron los más comunes (45%), con la ingestión de alimentos en mal estado (25%), la falta de capacidad de detectar fugas de gas natural (23%), y la incapacidad para oler un incendio (7%) fueron menos frecuentes (162).

Se ha demostrado que el triptófano (Trp) es un precursor de varios compuestos bioactivos, incluidos los neurotransmisores, y su metabolismo desempeña un papel crucial en el sistema inmune y la actividad neuronal. De hecho, se ha

observado una mayor degradación de Trp a través de la ruta de la kinurenina en varias enfermedades, incluidos los trastornos inmunológicos (163) o las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la AD) (164). Por lo tanto, los bajos niveles de Trp circulantes podrían estar asociados con enfermedades y problemas de salud.

De esta manera, un estudio mostró una asociación significativa entre los niveles bajos de Trp en plasma y la disfunción olfativa en los ancianos japoneses (49). Este resultado es tentador para especular que los bajos niveles de Trp circulantes reflejarían un metabolismo de Trp anormal, lo que conduciría a la desregulación de los metabolitos de Trp bioactivos y, en consecuencia, causaría una disfunción olfatoria. Por lo tanto, los niveles bajos de Trp en plasma podrían indicar una disminución de la función olfativa. Así, los factores de estilo de vida potencialmente modificables (como por ejemplo la alimentación) podrían reducir el riesgo de deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas en personas de edad avanzada (49). La disfunción olfativa puede interferir con los factores del estilo de vida, como los patrones dietéticos y, por lo tanto, afectar la reserva cognitiva (165), lo que a su vez puede explicar cómo la disfunción olfativa predice las enfermedades neurodegenerativas y la mortalidad (166).

También se ha demostrado que el repertorio de genes de receptores del olor humano es muy variable, lo que se sugiere que la mayoría de las personas no tendrán la misma respuesta a la estimulación del olor (167). La percepción de metanotiol se ve afectada por la variación genética solo en personas caucásicas: no se ha demostrado ninguna correlación para las personas africanas (168). Si bien la prueba europea de las capacidades olfativas, la prueba de 'Sniffin' Sticks' y la prueba de identificación rápida del olor se diseñaron específicamente para la AD, se usan preferentemente para otro tipo de enfermedades neurodegenerativas (169).

Otro artículo nos detalla cómo el bajo rendimiento olfativo predijo el riesgo de mortalidad durante un intervalo de hasta 10 años después de las pruebas de referencia. Después de controlar los factores de confusión demográficos, relacionados con la salud y cognitivos, cada olor adicional correctamente

identificado redujo el riesgo de mortalidad en un 8%. Las personas que se desempeñaron al azar en la prueba de identificación (que indica pérdida olfativa completa) tenían un riesgo de muerte un 19% mayor que las personas normóslicas. Estos resultados replican y amplían los hallazgos de estudios previos (170).

Un estudio del 2018 fue el primero en centrarse en la identificación olfativa (OI) y umbral olfativo (OT) en pacientes con depresión en la vejez (LLD), y el riesgo de AD en pacientes con LLD. Se analizó desde la perspectiva de la función olfativa por primera vez y se encontraron principalmente 4 resultados. Primero, los pacientes con LLD sufrieron un deterioro significativo de OI y OT, y los pacientes con AD tuvieron peor OI y OT que los pacientes con LLD. En segundo lugar, la disminución de la OI en los pacientes con LLD se correlacionó con un bajo rendimiento cognitivo (particularmente memoria) y un volumen reducido de materia gris (volumen del bulbo olfatorio (OBV) bilateral y volumen del hipocampo (HV)). Tercero, el grupo de pacientes con depresión en la vejez con deterioro en la identificación olfativa (LLD-OII) mostró un peor rendimiento cognitivo y más anomalías estructurales que el grupo de pacientes con depresión en la vejez y no deterioro en la identificación olfativa (LLD-NOII), y no se encontró una reducción significativa en el volumen de materia gris en el grupo LLD-NOII. Finalmente, el volumen reducido en muchas áreas (hipocampo, precuneus, etc.) en el grupo AD también se observó en el grupo LLD con discapacidad OI pero no en el grupo LLD sin discapacidad OI (171). En dicho estudio, en comparación con el grupo control normal (NC), los pacientes con LLD sufrieron un deterioro significativo de OT y OI, y la prevalencia de deterioro de OI en los pacientes con LLD fue significativamente mayor que en los controles (10.2%). Se ha demostrado en repetidas ocasiones que la OI disminuida contribuye a identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar AD entre los adultos mayores normales y los pacientes con DCL (172).

## 6.2.2 Estudios sobre el gusto en humanos

Un indicador sensorial muy importante en la salud del adulto mayor es el gusto, el cual es indicativo de muchas percepciones que nos ayudan a tener calidad de vida y nos alertan continuamente ante peligros alimentarios.

Las personas mayores con frecuencia se quejan de la suavidad de los alimentos o los cambios sensoriales que pueden influir en su gusto y posterior consumo de alimentos, lo que afecta aún más su riesgo de desnutrición (173). Investigaciones previas han utilizado la mejora del sabor, con el objetivo de aumentar el gusto y el consumo de comidas por parte de los adultos mayores, con resultados contradictorios (174). Dicho artículo investigó los umbrales de detección de sal que aumentaron con la edad ( $p < 0,0001$ ), y observó que había sensibilidad regional en toda la lengua.

Por otra parte, los umbrales de detección de sabor se pueden medir sin la presentación de ningún estímulo gustativo, sino mediante el uso de electrogustometría, una técnica que se utilizó por primera vez en 1960 y que sirvió para informar las diferencias de detección del gusto con la edad (175), que ha recibido atención más recientemente. La técnica supone que las respuestas a la estimulación eléctrica de la lengua imitan la función del gusto. Se observó que los umbrales eléctricos aumentaron con la edad (176), es decir que se necesita más estímulo para la misma detección; sin embargo, otro estudio observó que había una pobre correlación entre los umbrales eléctricos y los umbrales de sabor agrio o salado (177).

Quizás sea razonable concluir que aunque el uso de la electrogustometría es muy útil como herramienta clínica para detectar aumentos sustanciales en los umbrales de sabor, no se puede usar para inferir umbrales de sabor específicos. Cuando los autores investigaron la misma modalidad de sabor usando diferentes compuestos saborizantes, se encontró que las respuestas de detección de sabor varían con la edad (178). El método de electrogustometría se utilizó con 461 participantes con un rango de edad de 15 a 94 años (176). Se encontró que los umbrales de electrogustometría aumentaron a partir de los 60 años o más de 70 años, dependiendo del sitio exacto de medición.

En otro estudio se rociaron alícuotas de solución de saborizante directamente en la boca de los participantes donde investigó cuatro saborizantes con 670 participantes de edades entre 20 y 90 años. Descubrieron que los umbrales de sal eran significativamente más altos a los 70 años, el amargo a los 80 años, el ácido era significativamente más alto a los 60 años en los hombres, pero no hasta los 80 años en las mujeres, mientras que los umbrales dulces no se vieron afectados por la edad en su estudio. Parece que el deterioro del gusto con la edad solo se observa en la edad adulta, más allá de al menos 60 años de edad (179).

También se ha evidenciado que la carbamazepina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se consideran tratamientos efectivos para la disestesia y el dolor posterior al accidente cerebrovascular (180). Veinticuatro pacientes con disestesia de la cara, cavidad oral o lengua, se dividieron en 2 grupos sin disgeusia subjetiva. Los umbrales de sabor se evaluaron objetivamente utilizando prueba de papel de filtro y electrogustometría. No hubo diferencias significativas en los umbrales de sabor entre los dos grupos. La terapia de administración de carbamazepina afectó la disgeusia subjetiva en 4 de los 8 pacientes tratados. Llegaron a la conclusión de que la disgeusia y la disestesia en el accidente cerebrovascular podrían ser causadas por trastornos de la vía somatosensorial en lugar de trastornos de la vía gustativa.

Como se ha comentado anteriormente, se ha documentado microscópicamente una reducción relacionada con la edad en el número de papilas gustativas en las papilas circunvaladas de la lengua (45); y, usando un análisis histomorfométrico, se observó que las personas mayores tienen una densidad media significativamente menor de las papilas gustativas en la superficie laríngea de la epiglotis (que contienen hasta el 25% de todas las células gustativas) que las personas más jóvenes (181).

Hipotéticamente, otro posible mecanismo involucrado puede ser una vida útil más corta de las células receptoras que envejecen, lo que conduciría a un deterioro en las respuestas somatosensoriales a los saborizantes (182). Los cambios más pronunciados relacionados con la edad se han observado para los sabores agrios y amargos, pero existe evidencia de que la percepción de

las personas mayores de sabores salados y dulces también disminuye con la edad, mientras que el umbral de detección de umami aumentó (183).

El proceso de envejecimiento fisiológico coincide con una degeneración del parénquima de la glándula salival y una reducción en la producción de saliva. Estos cambios no son clínicamente relevantes per se, pero pueden reforzar el efecto de otros factores xerostómicos como las terapias farmacológicas que tienen un efecto nocivo en la sensación del gusto (82).

Los investigadores todavía están debatiendo en el grado y tipo de pérdida del gusto experimentado por los ancianos, pero entre todos, los compuestos saborizantes, agrio y amargo parece ser los más afectados. Hay informes de una disminución la percepción de sabores salados y dulces con el envejecimiento también, aunque esto no siempre ha sido confirmado, mientras que todos los estudios sobre el tema han informado de un aumento en el umbral de detección para el umami (183).

Un grupo de especialistas encontró que, durante la evaluación hedónica de los estímulos gustativos dulce (sacarosa) y amargo (cafeína), una mayor activación bilateral en “la imagen por resonancia magnética” (IRM) funcional en adultos jóvenes y de mediana edad dentro de las regiones sensoriales (ínsula) y de recompensa (núcleo lentiforme) para la sacarosa, pero no para la cafeína. Los adultos jóvenes tuvieron mayores respuestas durante la evaluación hedónica de sacarosa que de cafeína en varias regiones de procesamiento sensorial y motor (circunvoluciones precentral y postcentral, ínsula), pero no hubo diferencias relacionadas con el sabor en la activación en los adultos de mediana edad (184). Estos hallazgos sugirieron la posibilidad de que las disminuciones de la edad media en la función del gusto puedan ser precursoras de las disminuciones que ocurren en los ancianos. Una serie de distorsiones del gusto (disgeusias) o alucinaciones (fantogeusias) parecen ser inducidas por medicamentos, particularmente en los ancianos, donde la polifarmacia es un problema importante.

Un estudio encontró, por ejemplo, que las personas de edad avanzada que recibieron terapia de higiene oral profesional 3 veces por semana durante 5 semanas exhibieron una disminución de los umbrales de sacarosa y cloruro de

sodio en relación con los controles, que fueron visitados de manera similar por un higienista oral que solo inspeccionó y frotó sus dientes (185). Además, las dentaduras postizas mal ajustadas pueden afectar la masticación y el sabor general de los alimentos, además de la percepción del sabor retronasal.

Por otro lado, se examinó a participantes con disfunción gustativa subjetiva (DG), observando que la prevalencia de la identificación errónea de quinina 1 mM (14.88%) y NaCl 0.32M (11.02%) fue significativamente más común que la identificación errónea del NaCl 1M más concentrado (3.13%). Estos hallazgos pueden sugerir que los participantes que no pueden identificar correctamente el NaCl 1M tienen una GD más grave que aquellos que identificaron erróneamente la quinina 1 mM y el NaCl 0,32M. Con esto en mente, el análisis de GD y cognición reveló que la identificación errónea del saborizante de NaCl 1M, o GD grave, se asoció significativamente con la demencia según las pruebas CERAD. Este hallazgo fue persistente al controlar posibles factores de confusión demográficos y comorbilidades. Se observó una reducción en la función gustativa en pacientes con enfermedades demenciales, especialmente síndrome de Parkinson, más allá de lo esperado con el envejecimiento normal al examinar a 52 pacientes en una clínica de memoria (186).

Los diferentes artículos revisados nos dan una muestra de la importancia que tiene identificar a tiempo en un adulto mayor, una debilidad sensorial, tanto a nivel olfativo como gustativo, y poder ser utilizados como predictores o biomarcadores en diferentes enfermedades neuronales.

## 7. Conclusiones

Podemos deducir que el olfato y el gusto dentro de los aspectos funcionales sensitivos, son dos sentidos muy importantes en la caracterización de los deterioros neurológicos en personas de edad avanzada. Los trastornos olfativos pueden predecir la conversión del deterioro cognitivo leve a la AD. Se han desarrollado una serie de pruebas que pueden ayudar en la identificación del deterioro olfativo, siendo esto un buen biomarcador para los neurólogos como herramienta para predecir o diagnosticar la AD. No existe como tal un estándar que mediante una prueba de olfato nos indique problemas neurológicos en el adulto mayor, pero si una serie de herramientas para detectar fallos relacionados con el olfato que nos pueden ayudar en la identificación del AD.

Se ha demostrado que la prevalencia y la gravedad de la disfunción olfativa aumentan con la edad. Además, la disfunción olfativa en personas cognitivas normales podría representar trastornos neurodegenerativos preclínicos. En las enfermedades neurodegenerativas, la disfunción olfatoria puede aparecer temprano, con frecuencia precediendo a los síntomas motores y cognitivos, siendo considerado un síntoma de algunas enfermedades, como la PD y la AD.

El efecto de la edad sobre la percepción sensorial, y específicamente la percepción del gusto, es complejo. La principal conclusión a extraer de los estudios revisados es que la percepción del gusto disminuye con la edad. Comprendiendo esta disminución en la capacidad gustativa podríamos ayudar a las personas mayores a compensar esas pérdidas sensoriales con el desarrollo de alimentos específicamente mejorados.

Una prueba de sabor parece ser un procedimiento útil en un contexto clínico para diferenciar entre personas sanas, ancianos y pacientes con DCL/AD y, por lo tanto, es un biomarcador útil en el diagnóstico temprano de DCL y el diagnóstico de AD. Sin embargo, la prueba de sabor no puede diferenciar entre pacientes con DCL y AD. Para poder diferenciarlos, se puede recomendar utilizar la prueba del sabor más otros marcadores, es decir, Mini examen del estado mental (MMSE), ApoE4 genotipado o una prueba de olor.

En conclusión, podemos decir que tanto el olfato como el gusto son sentidos que en su déficit nos pueden llevar a un estado neurodegenerativo deteriorado, es decir, nos pueden servir mediante sus pruebas correspondientes como biomarcadores para identificar un AD temprano o cualquier patología neurológica. Por lo tanto, los neurólogos deben de tener conciencia de esto, para poder realizar pruebas sensitivas, que son mucho más económicas, más sencillas e incluso más fiables que otras pruebas cognitivas, y así utilizarlo como una herramienta preventiva.

## **8. Perspectivas futuras**

Se está demostrando cada vez más que el deterioro olfativo y gustativo es un marcador fiable para la AD y esto nos puede ayudar a gran escala para resolver con antelación muchos problemas de dicha patología. Se está viendo en los neurólogos de la actualidad como este tema coge más importancia y se debería de propulsar con fuerza hacia un adelanto en la prevención de estos pacientes con esta patología tan marcada.

No obstante, insistir en que dichas herramientas nos pueden aportar un beneficio diagnóstico y por lo tanto se deben de aplicar con más regularidad realizando consultas a personas con una edad superior o igual a 60 años para detectar problemas organolépticos y poder predecir con mayor exactitud si se trata de un problema simplemente de envejecimiento sensitivo o de un problema asociado a la AD.

En un futuro próximo nos gustaría poder hablar de la AD como una enfermedad mucho más predecible y con mejor resolución para que los pacientes puedan mejorar y recuperarse. Lejos aún de esa idea, nos vamos poco a poco acercando y vamos concluyendo métodos de diagnóstico que pueden predecir la patología. Estos métodos se deben de instaurar cuanto antes y hacer ver a los profesionales de la salud y a los pacientes que es muy fiable y tiene muy buenos resultados, además de ser mucho más económicas que otras pruebas cognitivas.

Como aportación propia, en mis prácticas curriculares he podido ver de antemano con mis aplicaciones y mis conocimientos en cata, aportados por una de mis titulaciones (técnico superior en enología), que los ancianos de la Residencia San Diego, mediante unos juegos de percepción organoléptica, podían diferenciar o no según sus patologías unos determinados olores o sabores. Esto nos llamó la atención, ya que no solo es la percepción la que nos ayuda a reconocer un alimento sino ese cómputo entre la percepción retronasal (olfato y gusto) con el cerebro (memoria). Esta experiencia me ayudó a ver cómo se podría de alguna forma investigar el hecho de que un deterioro de la percepción organoléptica nos podría afectar neurológicamente y por lo tanto agravar la patología al no identificar algo tan básico como un alimento y

poner en peligro la salud del anciano por no saber que está tomando en cada momento al no percibir su olor o sabor.

De esta manera, estas prácticas y los resultados que en ellas obtuve, me hicieron recapacitar sobre este tema tan interesante y me ayudaron en la idea de que mi TFG se basara en este problema. Así, según la bibliografía existente y según mi propia experiencia, existe una clara relación entre la pérdida del sentido del gusto y/o olfato y la presencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. De esta manera, la disminución en estos sentidos podría utilizarse como un marcador precoz, sencillo de utilizar y barato en este tipo de enfermedades.

## 9. Referencias

1. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23: 412-7.
2. Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, et al. Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 204-11.
3. Lindenberger U, Baltes PB. Intellectual functioning in old and very old age: cross-sectional results from the Berlin aging study. *Psychol Aging* 1997; 12: 410-32.
4. Wyatt TD. *Neurobiology of Chemical Communication*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
5. Gopinath B, Sue CM, Kifley A, et al. The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67:204–209.
6. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 2014;5:20.
7. Methven L, Allen VJ, Withers CA, et al. Ageing and taste. *Proc Nutr Soc* 2012; 71:556–65.
8. Kenigsberg PA, Aquino JP, Berard A, et al. Sensory functions and Alzheimer's disease: a multi-disciplinary approach. *Geriatr Psychol Neuropsychiatric Old*. 13:243-58.
9. Murphy, C. (2008). The chemical senses and nutrition in older adults. *J. Nutr. Elder*. 27:247–265.
10. Schiffman, S. S. (2007). Critical illness and changes in sensory perception. *Proc. Nutr. Soc*. 66:331–345.
11. Shatenstein, B. (2008). Impact of health conditions on food intakes among older adults. *J. Nutr. Elder*. 27:333–361.

12. Mattes, R. D. and Cowart, B. J. (1994). Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. *J. Am. Diet Assoc.* 94:50–56.
13. N. Aguilar Martínez, G. Aguado Carrillo, P.E. Saucedo Alvarado, et al. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Medical Journal of the General Hospital of Mexico* Volume 81, Issue 4, October – December 2018, pp 268-275.
14. Hummel T, Landis BN, Hüttenbrik KB. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;10: Doc04.
15. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014; 5:1–20.
16. Ottaviano G, Frasson G, Nardello E, et al. Olfaction deterioration in cognitive disorders in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:37–45.
17. Sorokowska A, Sorokowski P, Havlicek J. Body odor based personality judgements: the effects of fraganced cosmetics. *Front Psychol.* 2016;7:530.
18. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2018;109:226–48.
19. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrates? *Lancet Neurol.* 2017;16:478–88.
20. Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, et al. Structural and functional MRI differences in master sommeliers: a pilot study on expertise in the brain. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:414.
21. Delon-Martin C, Palilly J, Fonlupt P, et al. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage.* 2013;68:55–62.
22. Mulloj J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a populationbased survey (OLFACAT study). *BMJ Open.* 2012;2:e001256.

23. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, et al. Anosmia—a clinical review. *Chem Senses*. 2017;42:513–23.
24. Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, et al: Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110:1–7.
25. Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:628–641.
26. Pain S. Stench warfare. *N Sci*. 2001; 171:43-45.
27. Murphy C, Nordin S, Acosta L. Odor learning, recall and recognition memory in young and elderly adults. *Neuropsychology*. 1997; 11:126–137.
28. Schiffman, S.S. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997; 278:1357-1362.
29. Masurkar AV, Devanand DP. Olfactory Dysfunction in the Elderly: Basic Circuitry and Alterations with Normal Aging and Alzheimer’s Disease, in *Neurology of Aging*. *Curr Geriatr Rep*. 2014; 3:91-100.
30. Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, et al. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 118:731–8.
31. Attems J, Wlaker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a minireview. *Gerontology*. 2015; 61:485–490.
32. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003; 18:364–372.
33. Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. *J Alzheimers Dis*. 2005; 7:149–58.
34. Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148:357–360.
35. Schiffman SS, Zervakis J. Taste and smell perception in the elderly: effect of medication and disease. *Adv. Food Nutr. Res*. 2002; 44:247–346.

36. Dhouib S, Vergnon L. L'olfaction: un sens à ne pas méconnaître, en particulier chez les personnes âgées. *Rev Geriatr.* 2006; 31:95–104.
37. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. *Rev Neurol.* 2007; 163:155–167.
38. Ronald DeVere, MD, FAAN. Disorders of Taste and Smell. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017; 23:421–446.
39. Duffy VB. (2007). Variation in oral sensation: implications for diet and health. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23:171-177.
40. Chang RB, Waters H, Liman ER. A proton current drives action potential in genetically identified sour taste cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:22320-22325.
41. Breer H, Eberle J, Frick C, et al. Gastrointestinal chemosensation: chemosensory cells in the alimentary tract. *Histochem Cell Biol.* 2012; 138:13-24.
42. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metabolism.* 2012; 15:421-431.
43. Devere R, Calvert M. Navigating smell and taste disorders. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2010.
44. Bartoshuk LM, Catalanotto F, Hoffman H, et al. Taste damage (otitis media, tonsillectomy and head and neck cancer), oral sensations and BMI. *Physiol Behav.* 2012; 107:516–526.
45. Shimizu Y. A histomorphometric study of the age-related changes of the human taste buds in circumvallate papillae. *Oral Med Pathol.* 1997; 2:17-24
46. Imoscopi A, Inelmen EM, Sergi G, et al. Taste loss in the elderly: epidemiology, causes and consequences. *Aging Clin Exp Res.* 2012; 24:570-579.

47. Bromley SM, Doty RL. Clinical disorders affecting taste: an update. In: Doty RL, editor. Handbook of olfaction and gustation. 3rd edition. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2015. p. 887–910.
48. Arey LB, Tremaine MJ, Monzingo FL. The numerical and topographical relations of taste buds to human circumvallate papillae throughout the life span. *Anat Rec.* 1935; 64:9–25.
49. Adachi Y, Shimodaira Y, Nakamura H, et al. Low plasma tryptophan is associated with olfactory function in healthy elderly community dwellers in Japan. *BMC Geriatrics.* 2017; 17:239.
50. Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11:70-98.
51. McKhann GM, Knopman DS, Cheretkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7:263–269.
52. Zou YM, Lu D, Liu LP, et al. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Dis Treat.* 2016; 12:869–875.
53. Sun GH, Raji CA, Maceachern P, et al. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope.* 2012; 122:1455–1462.
54. Rusznak Z, Henskens W, Schofield E, et al. Adult neurogenesis and gliogenesis: possible mechanisms for neurorestoration. *Exp Neurobiol.* 2016; 25:103-112.
55. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016; 539:180-186.
56. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 1997; 18:351-357.

57. Price JL, Davis PB, Morris JC, et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1991; 12:295-312.
58. Devere R. Smell and taste in clinical neurology: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2012; 2:208-214.
59. Enwere E. Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J Neurosci*. 2004; 24:8354–8365.
60. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a minireview. *Gerontology*. 2015; 61:485–490.
61. Frasnelli J, Lundström JN, Schöpf V, et al. Dual processing streams in chemosensory perception. *Front Hum Neurosci*. 2012; 6:288.
62. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008; 29:693–706.
63. Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG, et al. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e118.
64. Naudin M, Mondon K, El-Hage W, et al. Long-term odor recognition memory in unipolar major depression and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2014; 220:861–866.
65. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, et al. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015; 84:2153–2160.
66. Vyhnalek M, Magerova H, Andel R, et al. Olfactory identification in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *J Neurol Sci*. 2015; 349:179–184.

67. Devanand DP, Lee S, Manly J, et al. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*. 2015; 84:182–189.
68. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2008; 64:871–879.
69. Gros A, Manera V, De March CA, et al. Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. *J Laryngol Otol*. 2017; 131:572-579.
70. Wilson DA, Sullivan RM. Cortical processing of odor subjects. *Neuron*. 2011; 72:506–519.
71. Misiak M, HipolitoMM, RessonHW, et al. Apo E4 alleles and impaired olfaction as predictors of Alzheimer's disease. *Clin Exp Psychol*. 2017; 3:169.
72. Kay RB, Meyer EA, Illig KR, et al. Spatial distribution of neural activity in the anterior olfactory nucleus evoked by odor and electrical stimulation. *J Comp Neurol*. 2011; 519:277–289.
73. Mundinano IC, Caballero MC, Ordonez C, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*. 2011; 122:61–74.
74. Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1994; 346:403-434.
75. Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci*. 1992; 4:232-243.
76. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:30-35.

77. Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, et al. The aging olfactory epithelium: neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci.* 1996; 14:881–900.
78. Hirai T, Kojima S, Shimada A, et al. Age-related changes in the olfactory system of dogs. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1996; 22:531–539.
79. Sergi G, Bano G, Pizzato S, et al. Taste Loss in the Elderly: Possible Implications for Dietary Habits. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57:3684-3689.
80. Mojet J, Christ-Hazelhof E, Heidema J. Taste perception with age: generic or specific losses in threshold sensitivity to the five basic tastes? *Chem Senses.* 2001; 26:845-860.
81. Matsuo R. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11:216-229.
82. Gueiros LA, Soares MS, Leao JC. (2009). Impact of ageing and drug consumption on oral health. *Gerodontology.* 2009; 26:297-301.
83. Grosskopf I, Rabinovitz M, Garty M, et al. Persistent captopril-associated taste alteration. *Clin Pharm.* 1984; 3:235.
84. Zervakis J, Graham BG, Schiffman SS. Taste effects of lingual application of cardiovascular medications. *Physiol Behav.* 2000; 68:405–413.
85. Ansoleaga B, Garcia-Esparcia P, Llorens F, et al. Dysregulation of brain olfactory and taste receptors in ad, psp and cjd, and ad-related model. *Neuroscience.* 2013; 248:369-382.
86. Otaki JM, Yamamoto H, Firestein S. Odorant receptor expression in the mouse cerebral cortex. *Inc J Neurobiol.* 2003; 58:315–327.
87. Feinstein P, Mombaerts P. A contextual model for axonal sorting into glomeruli in the mouse olfactory system. *Cell.* 2004; 117:817–831.

88. Mackay-Sim A, St John J, Schwob JE. Neurogenesis in the adult olfactory epithelium. In: Doty RL, editor. Handbook of olfaction and gustation. 3rd edition. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2015. p. 133–56.
89. Breipohl W, Mackay-Sim A, Grandt D, et al. Neurogenesis in the vertebrate main olfactory epithelium. In: Breipohl W, editor. Ontogeny of olfaction. Berlin: Springer-Verlag; 1986. p. 21–33.
90. Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, et al. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:5161–5166.
91. Hanzel CE, Pichet-Binette A, Pimentel LS, et al. Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014; 35:2249–2262.
92. Kelly PH, Bondolfi L, Hunziker D, et al. Progressive age-related impairment of cognitive behavior in APP23 transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2003; 24:365–378.
93. Hébert F, Grand'maison M, Ho MK. Cortical atrophy and hypoperfusion in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013; 34:1644–1652.
94. Cechetti F, Pagnussat AS, Worm PV, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. *Brain Res Bull*. 2012; 87:109–116.
95. Grady CL. Cognitive neuroscience of aging. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1124:127–144.
96. Yao ZG, Hua F, Zhang HZ, et al. Olfactory dysfunction in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Morphological evaluations from the nose to the brain. *Neuropathology*. 2017; 37:485-494.
97. Cassano T, Romano A, Macheda T, et al. Olfactory memory is impaired in a triple transgenic model of Alzheimer disease. *Behav Brain Res*. 2011; 224:408–412.

98. Bernal-Mondragón C, Rivas-Arancibia S, Kendrick KM, et al. Estradiol prevents olfactory dysfunction induced by A- $\beta$  25-35 injection in hippocampus. *BMC Neurosci.* 2013; 14:104.
99. Yamagishi M, Ishizuka Y, Seki K. Pathology of olfactory mucosa in patients with Alzheimer's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994; 103:421–427.
100. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000; 182:311-322.
101. Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, et al. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci.* 2002; 22:2679-2689.
102. Kee N, Sivalingam S, Boonstra R, et al. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis. *J Neurosci Methods.* 2002; 115:97-105.
103. Fajas L. Re-thinking cell cycle regulators: the cross-talk with metabolism. *Front Oncol.* 2013; 3:4.
104. Fu Y, Yu Y, Paxinos G, et al. Aging dependent changes in the cellular composition of the mouse brain and spinal cord. *Neuroscience.* 2015; 290:406-420.
105. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci.* 2007; 27:2866–2875.
106. Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron.* 2009; 62:788–801.
107. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci.* 2010; 13:812–818.

108. Grienberger C, Rochefort NL, Adelsberger H, et al. Staged decline of neuronal function in vivo in an animal model of Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2012; 3:774.
109. Cao L, Schrank BR, Rodriguez S, et al. Ab alters the connectivity of olfactory neurons in the absence of amyloid plaques in vivo. *Nat Commun.* 2012; 3:1009.
110. Girard SD, Jacquet M, Baranger K, et al. Onset of hippocampus-dependent memory impairments in 5XFAD transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus.* 2014; 24:762–772.
111. Hawkes CH, Doty RL. *Neurology of Olfaction.* Cambridge: Cambridge Publishers; 2009.
112. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Riechstörungen: Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017\\_050\\_S2\\_Riechstoe\\_rungen\\_\\_mit\\_Algorithmus\\_\\_05-2007\\_05-2011\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017_050_S2_Riechstoe_rungen__mit_Algorithmus__05-2007_05-2011_01.pdf) (last accessed 7 December 2012).
113. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017; 54:1–30.
114. Gros A, Manera V, de March CA, et al. Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. *J Laryngol Otol.* 2017; 131:572–9.
115. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrates? *Lancet Neurol.* 2017; 16:478–88.
116. Choudhury ES, Moberg P, Doty RL. Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test. *Chem Senses.* 2003; 28:799–805.
117. Liu G, Zong G, Doty RL, et al. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016; 6:e013246.

118. Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, et al. Sexual dimorphism in the human olfactory bulb: females have more neurons and glial cells than males. *PLoS Ones*. 2014; 9:e111733.
119. Ferdon S, Murphy C. The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2003; 20:12–21.
120. Attems J, Wlaker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a minireview. *Gerontology*. 2015; 61:485–490.
121. Devanand DP, Lee S, Manly J, et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol*. 2015; 78:401–411.
122. Kreisi WC, Jin P, Lee S, et al. Odor identification ability predicts PET amyloid status and memory decline in older adults. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62:1759–1766.
123. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrates? *Lancet Neurol*. 2017; 16:478–88.
124. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88:226-232.
125. Silva MME, Mercer PBS, Witt MCZ, et al. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2018; 12:123-132.
126. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2012; 231:60-74.
127. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*. 2014; 5:1-20.
128. Dulay MF, Gesteland RC, Shear PK, et al. Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008; 30:327-337.

129. Bahar-Fuchs A, Moss S, Rowe C, et al. Olfactory performance in AD, aMCI, and healthy ageing: a unirhinal approach. *Chem Senses*. 2010; 35:855-862.
130. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:30-35.
131. Tabert MH, Liu X, Doty RL, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005; 58:155-160.
132. Devanand DP, Lee S, Manly JJ, et al. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer's dementia in an urban community. *Neurology*, 2015; 84:182-189.
133. Masurkar AV, Devanand DP. Olfactory Dysfunction in the Elderly: Basic Circuitry and Alterations with Normal Aging and Alzheimer's Disease, in *Neurology of Aging*. *Curr Geriatr Rep*. 2014; 3:91-100.
134. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008; 29:693-706.
135. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*.. 2007; 64:802–808.
136. Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, et al. Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:1517–1521.
137. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2008; 64:871- 879.
138. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88:226–232.

139. Attems J, Lintner F, Jellinger K. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. *J Alzheimers Dis.* 2005; 7:149–157.
140. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol.* 2016; 73:93–101.
141. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011; 364:2227–2234.
142. Luzzi S, Snowden JS, Neary D, et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia.* 2007; 45:1823–1831.
143. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, et al. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology.* 2015; 84:2153–2160.
144. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2012; 231:60–74.
145. Servello A, Fioretti A, Gualdi G, et al. Olfactory dysfunction, olfactory bulb volume and Alzheimer's disease: is there a correlation? A pilot study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48:395–402.
146. Wang QS, Tian L, Huang YL, et al. Olfactory identification and apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele in mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2002; 951:77–81.
147. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, et al. Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *Laryngoscope.* 2011; 121:873–878.
148. Djordjevic, J., Jones-Gotman, M. De Sousa K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2008; 29:693–706.

149. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:519–528.
150. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5:245–255.
151. Nguyen QA, Paton C. The use of aromatherapy to treat behavioural problems in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23:337–346.
152. Lehnhart G, Penin F, Paille F, et al. Évaluation des effets de la stimulation sensorielle par la méthode Snoezelen auprès des personnes âgées atteintes de démence. *Ann Gerontol*. 2004; 18:145–155.
153. Van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM, et al. Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:24–33.
154. Andreeva V, Dartinet-Chalmey V, Kloul A, et al. « Snoezelen » ou les effets de la stimulation multisensorielle sur les troubles du comportement chez les personnes âgées démentes à un stade avancé. *NPG*. 2011; 11:24–29.
155. Holmes C, Ballard C. Aromatherapy in dementia. *Adv Psychiatr Treat*. 2004; 10:296–300.
156. Fujii M, Hatekeyama R, Fukuoka Y, et al. Lavender aroma therapy for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2008; 8:136–138.
157. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:553–558.
158. Murphy, C., Schubert, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002; 288:2307–2312.

159. Velayudhan, L., Pritchard, et al. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2013; 25:1157–1166.
160. Chalke HD, Dewhurst JR, Ward CW. Loss of sense of smell in old people: a possible contributory factor in accidental poisoning from town gas. *Public Health.* 1958; 72:223–230.
161. Stevens JC, Cain WS, Weinstein DE, et al. Aging in impairs the ability to detect gas odor. *Fire Technol.* 1987; 23:198–204.
162. Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, et al. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch. Head Neck Surg.* 2004; 130:317–319.
163. Iwagaki H, Hizuta A, Tanaka N, et al. Decreased serum tryptophan in patients with cancer cachexia correlates with increased serum neopterin. *Immunol Investig.* 1995; 24:467–478.
164. Widner B, Leblhuber F, Walli J, et al. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2000; 107:343–353.
165. Clare L, YT W, Teale JC, et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: a cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017; 14:e1002259.
166. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One.* 2014; 9: e107541.
167. Secundo L, Snitz K, Weissler K, et al. Individual olfactory perception reveals meaningful nonolfactory genetic information. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112:8750–8755
168. Pelchat ML, Bykowski C, Duke FF, et al. Excretion and perception of a characteristic odor in urine after asparagus ingestion: a psychophysical and genetic study. *Chem Senses.* 2011; 36:9–17.

169. Joussain P, Bessy M, Faure F, et al. Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273:381–390.
170. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS ONE*. 2014; 9:e107541.
171. Ben Chen, Xiaomei Zhong, Naikeng Mai, et al. Cognitive Impairment and Structural Abnormalities in Late Life Depression with Olfactory Identification Impairment: an Alzheimer's Disease-Like Pattern. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 21:640-648.
172. Lojkowska W, Sawicka B, Gugala M, et al. Follow-up study of olfactory deficits, cognitive functions, and volume loss of medial temporal lobe structures in patients with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2011; 8:689–698.
173. de Jong N, Mulder I, de Graaf C, et al. Impaired sensory functioning in elders: the relation with its potential determinants and nutritional intake. *J Geront A Biol Sci Med Sci*. 1999; 54:324–331.
174. Essed NH, Kleikers S, van Staveren WA, et al. No effect on intake and liking of soup enhanced with monosodium glutamate and celery powder among elderly people with olfactory and/or gustatory loss. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60:143–154.
175. Hughes G. Changes in taste sensitivity with advancing age. *Gerontol Clin (Basel)*. 1969; 11:224-230.
176. Nakazato M, Endo S, Yoshimura I, et al. Influence of aging on electrogustometry thresholds. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122:16–26.
177. Murphy C, Quinonez C & Nordin S. Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses*. 1995; 20:499–503.
178. Mojet J, Christ-Hazelhof E, Heidema J. Taste perception with age: pleasantness and its relationships with threshold sensitivity and supra-

threshold intensity of five taste qualities. *Food Quality Preference*. 2005; 16:413–423.

179. Yamauchi Y, Endo S & Yoshimura I. A new whole mouth gustatory test procedure. II. Effects of aging, gender and smoking. *Acta Otolaryngol*. 2002; 122:49–59.

180. Shimodozono, M. Kawahira, K. Kamishita, et al. Reduction of central post stroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int. J. Neurosci*. 2002; 112:1173–1181.

181. Kanoet M, Shimizu Y, Okayama K, et al. Quantitative study of ageing epiglottal taste buds in humans. *Gerodontology*. 2007; 24:169-172.

182. Fukunaga A, Uematsu H, Sugimoto K. Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60:109-113.

183. Methven L, Allen VJ, Withers CA, et al. Ageing and taste. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71:556-565.

184. Green E, Jacobson A, Haase L, et al. Can age-related CNS taste differences be detected as early as middle age? Evidence from fMRI. *Neuroscience*. 2013; 232:194–203.

185. Langan MJ, Yearick ES. The effects of improved oral hygiene on taste perception and nutrition of the elderly. *J Gerontol*. 1976 ;31:413–418.

186. Lang CJ, Leuschner T, Ulrich K, et al. Taste in dementing diseases and parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2006; 248:177–184.