

Déficit de la olfacción en la enfermedad de Parkinson: Un síntoma a considerar en la práctica clínica

Pedro Chaná*
Carlos Jóri**

RESUMEN

Se estima que entre el 0,8 y 1,42% de la población general presenta algún grado de disfunción olfativa. En estudios epidemiológicos de población general han demostrado que esto aumenta con la edad, llegando a afectar al 29% de las personas entre 70 y 79 años. Las causas más comunes del déficit de olfacción en el adulto mayor son trauma de cráneo, inflamación del tracto respiratorio alto de etiología tanto infecciosa como alérgica y las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. El 60 al 90% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson tiene déficit olfativo, siendo uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad. Se presenta en forma precoz y bilateral, el déficit en general no es a todos los olores, permaneciendo la habilidad de reconocer algunos. En esta revisión, se caracteriza la forma de presentación de este trastorno y su impacto como un marcador biológico en la enfermedad de Parkinson. (MÉDICAS UIS 2007;20(3):185-9).

Palabras clave: Olfacción. Enfermedad de Parkinson. Disfunción olfativa. Enfermedades degenerativas. Sistema nervioso central.

INTRODUCCIÓN

Se estima que entre un 0,8 a 1,42% de la población presenta algún grado de disfunción olfativa, tomando en cuenta que la mayoría de las personas con problemas de olfacción no lo reportan, estas cifras hablan de una realidad subdiagnosticada. Diferentes investigaciones han demostrado que la prevalencia varía con el paso de los años, estudios de auto reporte refieren cifras de 1,99% entre los 55 a 64 años, 2,6% entre 56 a 74 años y de un 4,6% sobre los 75 años^{1,2}. Un análisis con *test* olfacción que consideró deficitario la identificación de menos de seis olores de una serie de ocho, en relación a una población

joven normal, muestra cifras mayores: 6,1%, entre los 53 a 59 años; 17,3% entre 60 y 69 años, 29,2% entre 70 y 79 años y 62,5% entre los 80 a 87 años².

El déficit de olfacción afecta múltiples aspectos de la vida. Por una parte genera cambios en la percepción de los sabores, lo que produce variaciones de la dieta hasta tal punto que se los relaciona con los frecuentes problemas de malnutrición de los adultos mayores. Adicionalmente, los olores representan también un importante sistema de alarma, frecuentemente se ven involucradas personas de edad en incendios hogareños probablemente producto de este déficit de olfacción entre otros factores².

Las causas más comunes del déficit de olfacción en el adulto mayor son tres: trauma de cráneo, inflamación del tracto respiratorio alto de etiología tanto infecciosa como alérgica y las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y de Parkinson (EP)³.

La presencia de trastornos olfativos han sido reportados en una serie de enfermedades neurodegenerativas como la EA, EP, Corea de Huntington, síndrome de Korsakoff, enfermedad de

*MD neurólogo. Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Santiago de Chile. Santiago de Chile. Chile.

**MD neurólogo. Departamento de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Chile.

Correspondencia: Dr. Chaná. CETRAM. Belisario Prats 1597 B. Independencia. Santiago de Chile. Chile. e-mail: chanapedro@gmail.com

Artículo recibido el 5 de Julio de 2007 y aceptado para publicación el 7 de noviembre del 2007.

Pick, Esclerosis Lateral Amiotrófica, entre otras, sin embargo continúa siendo un factor poco considerado en la práctica clínica. A continuación se revisarán diferentes aspectos del déficit olfativo en la enfermedad de Parkinson.

CARACTERIZACIÓN DEL TRASTORNO OLFATIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En muchos casos el primer síntoma en presentarse varios años previo a la aparición de los síntomas motores son los trastornos de la olfacción, clínicamente suele pasar desapercibido como algo poco importante, pero al ser consultados pueden referir que sus familiares han notado que no percibe los malos olores o que nota pérdida de sabor en las comidas. El 60-90% de los pacientes con EP tiene déficit olfativo, siendo uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad. Se presenta en forma precoz y bilateral incluso en los casos de hemiparkinsonismo⁴. El déficit en general no es a todos los olores, permaneciendo la habilidad de reconocer algunos. Suele conservarse el olor de la naranja, en cambio se ven más comprometidos olores de pasto, piña, semilla de anís y licores⁵.

La afeción de la olfacción en las personas con EP es más frecuente que la población general, logrando discriminar ambas poblaciones con una sensibilidad y especificidad cercana al 80%. Algunos de los olores evaluados tienen una mayor contribución a la diferenciación constituyéndose patrones específicos de alteración. El consumo de tabaco no afecta la capacidad de discriminar entre ambos grupos.

Los *tests* más comúnmente utilizados para el diagnóstico son los de identificación de olores. En ellas se le presenta al paciente una variedad de olores microencapsulados con un intervalo de tiempo para discernir entre ellos. La persona evaluada debe reconocer el aroma entre una lista de alternativas. En general son pruebas de fácil aplicación. Existen versiones abreviadas de evaluación con 8 a 12 aromas y extendidas donde se presentan 40 aromas diferentes como en el *test* de la universidad de Pensilvania para la detección de olores (UPSIT del inglés *University of Pennsylvania Smell Identification Test*). Este último es el más validado, ya que cuenta con la población normal estudiada más amplia, de diferentes culturas e idiomas. Es un *test* rápido y simple de aplicar, se correlaciona bien con los *tests* que evalúan la discriminación y los umbrales para la detección de olores⁶.

La interpretación del UPSIT puede presentar dificultades debido a las diferencias culturales de

algunos olores. En nuestra realidad cultural este *test* no ha sido validado aún, existiendo sólo una versión de 12 olores que ha sido homologada en forma trans-cultural, sin embargo, aún es poco usada en la investigación clínica⁷.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La causa que genera la alteración del olfato en la EP no es claramente reconocida. Se han descrito alteraciones a nivel del bulbo olfatorio y en particular el depósito de inclusiones intraneuronales conocidas como cuerpos de Lewy, característicos de la EP, en la corteza olfatoria de los sujetos que padecen esta enfermedad. Estos hallazgos sumados a la alteración de neurotransmisores no dopaminérgicos observados en esta patología han permitido plantear un déficit a nivel de la percepción y el procesamiento del olfato en estos pacientes. Sin embargo, también se ha reportado que el mecanismo de olfateo, un paso implicado en las etapas iniciales de la percepción de los olores, también está alterada en los que padecen esta enfermedad¹⁻². De lo anterior se deduce que la alteración del olfato en EP es probablemente un fenómeno multifactorial, en el que existen alteraciones en varios pasos del proceso de la olfacción.

La falla de la función olfativa es una manifestación temprana de la EP e incluso el déficit clínicamente detectable precede a los síntomas motores como ha sido demostrado por varios estudios⁸⁻¹¹. Por esto se ha utilizado como herramienta en la detección precoz de la enfermedad alcanzando una sensibilidad de 78% y especificidad de 74%. Si se combina con otros *tests*, como el tiempo de reacción o la aparición de síntomas depresivos, aumenta en un 10% su sensibilidad^{9,10}. Lo anterior plantea que los trastornos olfatorios reflejarían sólo parte del proceso degenerativo, lo que enfatiza la necesidad de complementar con otras evaluaciones, para así lograr una detección precoz de la enfermedad con un buen valor predictivo.

Otro estudio¹² seleccionó una población de sujetos con alteraciones de olfacción, quienes fueron evaluados mediante examen físico, estudio de neuroimágenes funcionales mediante tomografía de emisión de fotón único con marcador para transportador de dopamina y además evaluación de los depósitos de hierro mediante ecografía transcraneal. Los resultados obtenidos sugieren que esta combinación sería la mejor para determinar una población en riesgo de desarrollar EP, sin embargo faltan estudios de seguimiento, que permitan

determinar la sensibilidad y especificidad de esta combinación de estrategias diagnósticas.

El compromiso de la olfacción no siempre precede al trastorno motor por lo que su capacidad de discriminar precozmente la aparición de la EP es a corto plazo y en consecuencia la ausencia de trastornos olfativos permite predecir un largo periodo libre de EP. Esto se explica mejor al ver que la relación temporal existente entre el inicio del compromiso olfativo y el compromiso motor es bastante corta, de uno a tres años^{13,14}, lo que concuerda con proyecciones que establecen que el período presintomático de la enfermedad sería de cinco a siete años previo a la aparición de los primeros síntomas motores^{14,15}.

El déficit olfativo suele permanecer estable durante la progresión de la enfermedad, con una pobre correlación con la severidad de los síntomas motores¹⁷. Sin embargo, estudios con SPECT (del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*) usando marcadores para el transportador de dopamina han mostrado una relación entre la captación de radio fármaco en el cuerpo estriado y la identificación de olores. No obstante, no se logró establecer la misma correlación con los umbrales de detección de olores.

En pacientes que padecen EP que mediante el UPSIT fueron calificados como anósmicos o hipósmicos se observó una disminución de la captación de radio fármaco en el cuerpo estriado respecto a aquellos que estaban en el rango de normalidad¹¹.

También se ha reportado la presencia de alteraciones de la olfacción hasta en 20% de los familiares de primer grado de pacientes portadores de EP, lo que sugiere la utilidad de este método en la detección presintomática de la enfermedad.

Estudios recientes han mostrado que pacientes portadores de trastorno conductual del REM también presentan disminución de la olfacción, reflejando el proceso patológico subyacente, ya que en un alto porcentaje ésta condición corresponde a una alfa sinucleinopatía.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME PARKINSONIANO

El déficit olfativo severo se encuentra tanto en la EP como en la Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y el déficit moderado en la atrofia multisistémica. Ambas enfermedades al igual que la EP se caracterizan por la acumulación de alfa-sinucleína en el encéfalo

de los afectados. Es por ello que el déficit olfativo es considerado como un marcador de alfa sinucleinopatías.

En otros trastornos del movimiento, como el temblor esencial, parkinsonismos inducidos por 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), degeneración córtico basal, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismos familiares por gen parkin y parkinsonismos vasculares, entre otros, no existen alteraciones en la olfacción (tabla 1^{19,20}).

En los pacientes con demencia las pruebas olfativas nos pueden ayudar a distinguir la EA de la DCL o la EP asociada a demencia. La EA rara vez presenta anosmia al contrario de la DCL²¹. Si se usa este criterio para diferenciar entre DCL y EA se logra una discriminación en el 75% de los casos, con una sensibilidad de 65% y una especificidad de 78%, esto incluso se puede mejorar separando al grupo de los no fumadores, lo que aumenta la especificidad pero disminuye la sensibilidad. La diferenciación de los pacientes con DCL contra la población normal es muy buena mediante el uso de pruebas de olfacción, con una sensibilidad de 65% y una especificidad de 93%²².

La atrofia multisistémica suele presentar un patrón de compromiso moderado en el test UPSIT-40 con puntajes significativamente menores que los controles, pero mayores que los encontrados en pacientes con EP²³⁻⁵.

La degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva caracterizadas por la acumulación de proteína Tau, presentan un comportamiento similar a la población control respecto a las pruebas de olfacción, reflejando

Tabla 1: Compromiso de la olfacción en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Adaptado de Hawker et al.

Enfermedad	Compromiso de la olfacción
Enfermedad de Parkinson	++++
Enfermedad de Cuerpos de Lewy	+++
Enfermedad de Alzheimer	+++
Atrofia Multisistémica	++
Parkinsonismo inducido por fármacos	++
Enfermedad de Huntington	++
Enfermedad de la motoneurona	+
Parálisis Supranuclear Progresiva	+
Temblor esencial	0/+
Degeneración Córtico Basal	0
0 sin compromiso	++++ máximo compromiso

probablemente la ausencia de compromiso del bulbo olfatorio en este grupo de enfermedades²⁶.

En otros parkinsonismos no degenerativos como el de origen vascular se ha demostrado que el UPSIT-40 no difiere significativamente de los controles teniendo puntajes significativamente mayores que los pacientes con EP. Sin embargo, existe una importante superposición de los casos que puede llegar a un tercio de ellos, por lo que el valor predictivo de este *test* por si solo es bajo. Esto puede ser explicado por múltiples factores, como el compromiso propio de la edad y la imprecisión propia del diagnóstico clínico entre otros.

En una experiencia reciente se siguieron 10 pacientes portadores de parkinsonismo farmacológico, de los cuales cinco tenían compromiso olfativo con la prueba UPSIT-40, recuperándose sólo uno de ellos, en contraste a aquellos con puntajes normales en el test, en cuyo caso todos se recuperaron²⁷. Estos resultados sugieren que aquellos pacientes con compromiso olfativo tendrían mayor probabilidad de no recuperarse. Esto sugiere que los sujetos con alteración del olfato en esta muestra eran portadores de EP inicial en estadio presintomático, en los que el fármaco sólo agravó o desenmascaró los síntomas.

CONCLUSIONES

Los trastornos olfativos son frecuentes y de inicio precoz en la EP, por lo que se ha planteado su eventual utilidad como marcador biológico de la enfermedad, especialmente si se combina este síntoma con otras manifestaciones, como los trastornos motores o con el uso de técnicas complementarias como la ecografía transcraneal, permitiendo discriminar poblaciones con alto riesgo a desarrollar la enfermedad.

El diagnóstico diferencial de los parkinsonismos puede tener un alto nivel de dificultad clínica, y el déficit olfativo puede ayudar a discriminar un paciente con EP de otros con parkinsonismos farmacológico o de otros tipos en que este déficit esta ausente o es menos significativo.

SUMMARY

Olfaction deficit in parkinson disease: a symptom to considerate in clinical practice. Between 0,8 to 1,42% of the population presents some grade of smell dysfunction. Several epidemiological studies have demonstrated that this increases with the age, affecting to 29% of subjects between 70 and 79 years. The more common causes of this dysfunction are skull trauma, inflammation of upper respiratory tract of

infectious or allergic etiologies and the degenerative diseases of the central nervous system, mainly Alzheimer and Parkinson disease. Between 60 to 90% of the patients with Parkinson Disease have smell deficit, being one of the more common symptoms in this disease. Usually this smell dysfunction is presented bilaterally and it appears early in the course of the disease. In this review is characterized the clinical presentation of this dysfunction and its impact as a biological marker in the PD. MÉDICAS UIS 2007;20(3):185-9.

Keywords: Olfaction. Parkinson disease. Smell dysfunction. Degenerative disease. Central nervous system.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH, Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 1998 Nov 30;855:716-22.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002 Nov 13;288(18):2307-12.
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998 Jan;55(1):84-90.
- Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al, Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994 Feb;44(2):266-8.
- Double KL, Rowe DB, Hayes M, et al, Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003 Apr;60(4):545-9.
- Handbook of Olfaction and Gustation, 2nd edition, revised and expanded R.L. Doty, Ed., Marcel Dekker, 2003, New York
- Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004 Aug;17(4):417-23.
- Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, et al, Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997 Nov;49(5):1262-7.
- Montgomery EB Jr, Baker KB, Lyons K, Koller WC, Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999 Mar 10;52(4):757-62.
- Montgomery EB Jr, Olfaction and early detection of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005 Jan;57(1):157-8.
- Siderowf A, Newberg A, Chou KL, et al, [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 2005 May 24;64(10):1716-20.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al, Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004 Oct;19(10):1196-202.
- Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al, Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001 Jul;50(1):34-41.
- Marras C, Goldman S, Smith A, et al, Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005 Jun;20(6):687-93.

15. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ, Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Mar;64(3):314-9.
16. Fearnley JM, Lees AJ, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991 Oct;114 (Pt 5):2283-301.
17. Doty RL, Deems DA, Stellar S, Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988 Aug;38(8):1237-44.
18. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE, Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(5):p.436-46.
19. Pearce RK, CH Hawkes, SE Daniel, The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10(3):p.283-7.
20. Sobel N, et al, An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(7): p.4154-9.
21. Westervelt HJ, Stern RA, Tremont G, Odor identification deficits in diffuse lewy body disease. *Cogn Behav Neurol* 2003 Jun;16(2):93-9.
22. Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR, et al, Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Oct;76(10):1342-7.
23. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N, Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995 Apr;91(4):247-50.
24. Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wullner U, Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003 Dec;250(12):1453-5.
25. Kovacs T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL, Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003 Aug;18(8):938-42.
26. Tsuboi Y, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Cookson N, Dickson DW, Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon-4. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003 Oct;29(5):503-10.
27. Hensiek AE, Bhatia K, Hawkes C, Olfactory function in drug induced parkinsonism. *J Neurol* 2000 Aug;247(Suppl):p. 303.