



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

*“Rendimiento de la prueba de identificación de los Sniffin’
Sticks en el Instituto Nacional de Rehabilitación para detección
de hiposmia en pacientes con alteraciones en el olfato”*

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A:

Andrea Valdelamar Dehesa

PROFESOR TITULAR

Dra. Olga Beltrán Rodríguez Cabo

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ofelia Natsuko Taniyama López

ASESOR DE TESIS

Dr. Mario Sergio Dávalos Fuentes



Ciudad de México

Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“RENDIMIENTO DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE LOS SNIFFIN’ STICKS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN PARA DETECCIÓN DE HIPOSMIA EN
PACIENTES CON ALTERACIONES EN EL OLFATO”**

DRA. OLGA BELTRÁN RODRÍGUEZ CABO

PROFESOR TITULAR

DRA. OFELIA NATSUKO TANIYAMA LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. MARIO SERGIO DÁVALOS FUENTES

ASESOR DE TESIS

**“RENDIMIENTO DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE LOS SNIFFIN’ STICKS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN PARA DETECCIÓN DE HIPOSMIA EN
PACIENTES CON ALTERACIONES EN EL OLFATO”**

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES

SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL

JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DEDICATORIA

Para mi querida familia, por su apoyo incondicional en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre y madre, por sus palabras de aliento cada que lo necesité.

A mis compañeros de trabajo involucrados en el protocolo de investigación.

A mis asesores de tesis, por su dedicación y paciencia.

ÍNDICE

I. RESUMEN	7
II. INTRODUCCIÓN.....	8
III. OBJETIVOS.....	10
III.1. OBJETIVO GENERAL.....	10
III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
IV. HIPÓTESIS	11
V. MARCO TEÓRICO	12
V.1. SISTEMA OLFATORIO	12
V.2. FISIOLÓGÍA DEL OLFATO	14
V.3. CLASIFICACIÓN.....	16
V.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	17
V.5. OLFATO Y GÉNERO.....	20
V.6. OLFATO Y EDAD	21
V.7. ESTUDIOS CON SNIFFIN' STICKS.....	21
VI. JUSTIFICACIÓN	22
VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
VIII MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
VIII.1. TIPO DE ESTUDIO	24
VIII.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.....	24
VIII.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	24
VIII.4. CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
VIII.5. TIPO DE MUESTREO	25
VIII.6. BIOÉTICA	25
VIII.7. EVALUACIÓN.....	25
IX METODOLOGÍA	28
IX.1. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	29
X RESULTADOS	30
XI DISCUSIÓN	34
XII CONCLUSIÓN.....	37
XIII BIBLIOGRAFÍA.....	38

XIV ANEXOS.....43

I. RESUMEN

Los Sniffin' Sticks (SS) es una prueba de la función quimiosensorial nasal que se basa en dispositivos dispensadores de olores similares a plumas, introducidos hace unos 10 años por Kobal y colaboradores. Consta de tres pruebas: la de umbral de olor, la de discriminación y la de identificación. Los resultados de la prueba se presentan como "puntuación TDI", la suma de los resultados obtenidos para las medidas de umbral, discriminación e identificación.

El sentido del olfato ha sido menospreciado en épocas pasadas, al pensar que es una versión reducida y menos útil del sentido del rastreo de otros mamífero; sin embargo, su estudio ha tomado mayor importancia en los últimos años, ya que se ha establecido que la presencia de alteraciones en el olfato puede ser predictor del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

No existe una prueba de tamizaje para alteraciones en el olfato en nuestro país. En el presente trabajo se estudió el rendimiento de la prueba de identificación de los SS. Se observó que los SS cuentan con una alta especificidad permitiendo confirmar de forma objetiva la presencia de alteraciones en el olfato; sin embargo, cuenta con una baja sensibilidad, por lo cual no puede ser utilizada como una prueba de tamizaje, hasta el momento. Es necesario incrementar el tamaño de muestra para dar mayor validez a los resultados de nuestro estudio.

Palabras clave

Olfato, identificación, Sniffin' Sticks, UPSIT

II. INTRODUCCIÓN

Los seres humanos dependemos de nuestro sentido del olfato para detectar daños potenciales como fuego, humo, químicos o comida percedera (1,2). Se ha demostrado en diferentes estudios que la calidad de vida de los pacientes con alteraciones en el olfato se ve afectada en actividades cotidianas como cocinar, en la alimentación conduciendo a cambios en los hábitos dietéticos, en la memoria, en la higiene personal, entre otras (3,4). Se ha establecido que hasta un tercio de los pacientes con alteraciones en el olfato es más propenso a desarrollar problemas psiquiátricos como depresión (5).

La pérdida del sentido del olfato no es tan distintiva como la pérdida de otros sentidos como la visión o de la audición por lo que puede llegar a pasar desapercibida hasta por el 77% de los pacientes mayores (6,7). La prevalencia de la disfunción olfativa autoreportada varía del 1.4-15% en adultos mayores de 18 años a solamente 9.5% en adultos mayores de 53 años indicando que parece ser menor que la de la disfunción olfativa medida (8–11).

Las autoevaluaciones de la función olfatoria suelen ser inexactas (7,12–14) haciendo notar la necesidad de objetivar su funcionalidad (1). En Alemania, el “Working Group Olfaction and Gustation” de la Academia Alemana de Otorrinolaringología recomienda la olfatometría subjetiva mediante Sniffin' Sticks (SS) (15). Otros métodos son la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT) (16) y la prueba del Centro de investigación clínica quimiosensorial de Connecticut (CCCRC) (17), ambas utilizadas fuera del continente europeo (1,18,19).

Los SS es una prueba de rendimiento quimiosensorial nasal basada en dispositivos dispensadores de olores similares a plumas. Consta de tres pruebas de función olfatoria: pruebas de umbral olfatorio, discriminación de olores e identificación de olores (15,20). Se ha establecido su confiabilidad test-retest y su validez en comparación con distintas pruebas (21,22) y sus datos normativos se basan en investigaciones en más de 3,000 sujetos (23).

Debido a que realizar la batería completa de los 3 subtests de los Sniffin' Sticks consume un tiempo considerable, no puede considerarse como de tamizaje. Es por esta razón que el presente proyecto tiene como finalidad la valoración del rendimiento de la prueba de identificación de olores de los SS para poder considerarla como una prueba de tamizaje de hiposmia en población mexicana.

Así como los SS son utilizados en el continente europeo, la prueba del UPSIT es aceptada en Estados Unidos como la prueba validada para evaluar a pacientes con hiposmia, y por consiguiente, es utilizada en nuestro país con el mismo propósito; sin embargo, esta es una prueba que consume basto tiempo para realizarse y es de difícil obtención.

El presente trabajo tiene como finalidad determinar el rendimiento de la prueba de identificación de los SS para poder considerarla como una prueba de tamizaje para pacientes con alteraciones en el olfato. Habiendo demostrado esto, se podrá aplicar de forma fácil y rápido en consultorio a pacientes que acudan a consulta por alguna alteración en su olfato. Se aplicarán las 16 plumas de aromas a un grupo de sujetos mexicanos sanos y a un grupo de pacientes con alteración en el olfato y se establecerá el punto de corte para diagnosticar hiposmia. El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR LGII) de la Ciudad de México, en un periodo de un año, reclutando 32 pacientes (16 controles y 16 casos), los cuales de reclutaron mediante la consulta externa de Otorrinolaringología y de la consulta externa del servicio de neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la utilidad del subtest de identificación de olores de los SS de 16 plumas en población mexicana para detección de hiposmia.

III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar el subtest de identificación de olores de los SS y UPSIT a un grupo de sujetos con causa identificable de hiposmia
- Obtener la puntuación media del subtest de identificación de los SS y UPSIT a un grupo de sujetos con causa identificable de hiposmia
- Aplicar el subtest de identificación de olores de los SS y UPSIT a un grupo de sujetos sanos
- Obtener la puntuación media del subtest de identificación de los SS y UPSIT a un grupo de sujetos sanos
- Comparar los puntajes obtenidos en las pruebas olfatorias en ambos grupos
- Determinar la prevalencia de los trastornos del olfato en ambos grupos
- Establecer el puntaje necesario del subtest de identificación de olores de Sniffin' Sticks para detectar hiposmia.

IV. HIPÓTESIS

La prueba de identificación de los SS mostrará un rendimiento equivalente al UPSIT en cuanto a la detección de pacientes con una alteración en el olfato.

V. MARCO TEÓRICO

V.1. SISTEMA OLFATORIO

El sentido del olfato ha sido menospreciado como una versión reducida y menos útil del sentido del rastro de otros mamíferos. Se le ha atribuido esta característica debido a que la anatomía humana del sistema olfatorio es aparentemente menos compleja; sin embargo, éste es esencialmente equivalente a nivel microanatómico (24). Existen cuatro tipos de epitelio dentro de la fosa nasal: (1) el estratificado que delinea regiones donde el transporte de fluidos es pasivo, como en el piso de la cavidad nasal, (2) el respiratorio que contiene cilios que movilizan el moco hacia la faringe, (3) el transicional que se ubica entre los epitelios mencionados anteriormente y (4) el olfatorio donde existen cilios inmóviles involucrados en la quimiorrecepción. Éste último se distribuye a lo largo de la lámina cribiforme, en la porción más superior de la fosa nasal o corredor respiratorio, medial al cornete superior y a lo largo del cornete mismo; sin embargo, estudios recientes han revelado una distribución más amplia hacia el cornete medio anterolateral y el septum nasal medio y posterior (24–26). Es importante mencionar que la localización es variable entre personas y que con el tiempo, la distribución cambia según la exposición a insultos ambientales, la edad y procesos patológicos.

El sistema olfatorio se compone de una parte periférica y una central. El componente periférico incluye el epitelio olfatorio y los filetes nerviosos; el central, el bulbo olfatorio y sus conexiones centrales. El epitelio olfatorio está compuesto por neuronas sensoriales olfatorias bipolares, células sustentaculares, células con microvellosidades y células basales, además de ductos glandulares, nervios autónomos y vasos sanguíneos. Los axones de las células receptoras no están mielinizados y atraviesan en grandes fascículos (filetes olfatorios) las perforaciones en la lámina cribiforme, entrando a la fosa craneal anterior por la superficie ventral del bulbo olfatorio (**Figura 1**) (24). Las células basales globosas son consideradas células madre y dan origen a nuevas células olfatorias sensoriales, las cuales están en constante regeneración (27).

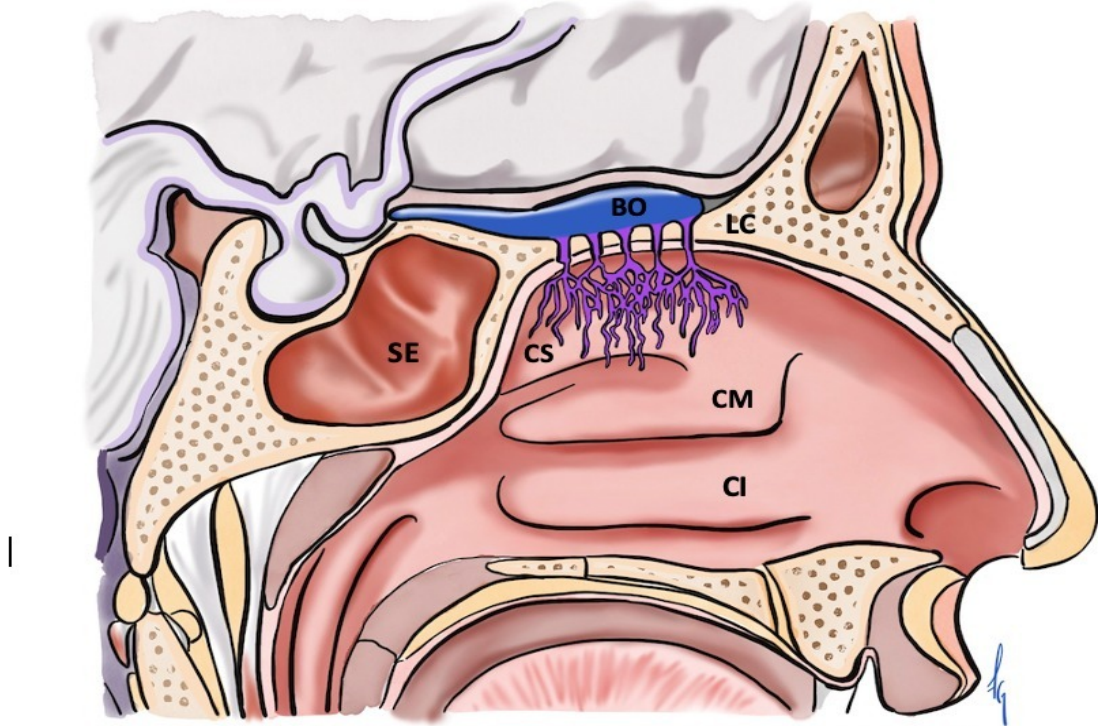


Figura 1. Se muestran los filetes olfatorios atravesando la lámina cribiforme CL para su sinapsis en el bulbo olfatorio BO; cornete inferior CI; cornete medio CM; cornete superior CS, seno esfenoidal SE.

El componente central se describe en una palabra, el rinencéfalo, también conocido como el lóbulo olfatorio primitivo. Como se mencionó previamente, se compone del bulbo olfatorio y de sus conexiones centrales. El bulbo se encuentra en la parte más anterior del cerebro; actúa como un primer centro de retransmisión, que recibe los estímulos olfatorios, los procesa y los transmite a diferentes regiones de la corteza olfatoria. Se organiza en seis capas (**Figura 2**): (1) fascículos nerviosos olfatorios del nervio craneal I, (2) glomerular, (3) plexiforme externa, (4) células mitrales, (5) plexiforme interna y (6) granular. En el bulbo olfatorio, existen dos tipos de neuronas heterogéneas: principales como las células mitrales y en penacho; y las no principales, como periglomerulares, granuladas y de axón corto. Las principales emiten axones a regiones corticales lejanas; las no principales modulan la transmisión de señales olfatorias. Las proyecciones centrales se dirigen hacia áreas olfatorias centrales, como la corteza piriforme, el núcleo del factor anterior, la corteza

entorrinal e insular y la amígdala, sin ningún relevo por el tálamo, a diferencia de otros sistemas (24,28).

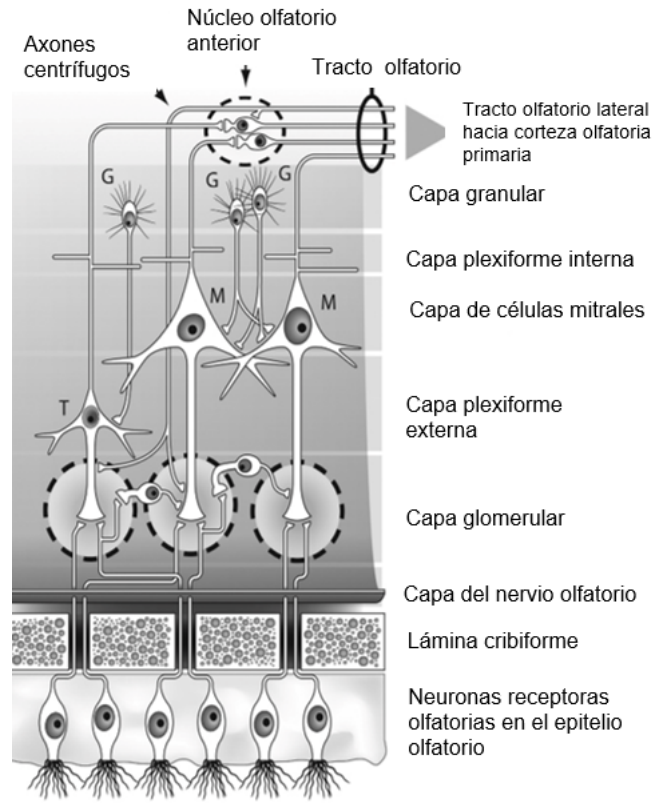


Figura 2. Se muestran los grupos que componen el bulbo olfatorio. *Traducido y Adaptado de:* DeVere R. (2017). Disorders of Taste and Smell (29).

V.2. FISIOLÓGÍA DEL OLFATO

Con cada inhalación, se genera flujo de aire turbulento, el cual transporta químicos volátiles al epitelio olfatorio. Las moléculas odorantes se difunden en el moco y son transportados al receptor olfatorio por las proteínas de unión a aromas, que aceleran el transporte de los odorantes a sus receptores en la superficie y ayudan en su aclaramiento para eliminar la señal. Un segundo método de percepción de olores es a través del olfato retronasal, donde los olores surgen a través de la nasofaringe, ascienden a través de las coanas y se elevan al epitelio olfativo (26).

El área de epitelio olfatorio en cada fosa nasal es de aproximadamente 2.5 cm² y contiene unos 50 millones de neuronas sensoriales olfatorias distintas. Estas neuronas se recambian cada 30 a 60 días (28,29). Cada tipo de neurona olfatoria sensorial tiene un receptor olfatorio particular que se une a una molécula aromática específica.

Los receptores olfatorios pertenecen a una súper familia de genes, la más larga identificada del genoma. El genoma humano contiene aproximadamente 900 genes de receptores olfatorios de los cuales sólo 396 son funcionantes y 468 son pseudogenes (28). Los receptores olfatorios pertenecen a la familia de receptores de membrana conocida como familia de receptores acoplados a proteínas G- Guanosina Tri Fosfato (GTP), con una estructura transmembrana de 7 hélices (28,30). Un solo receptor se puede acoplar a múltiples partículas aromáticas, y cada partícula aromática puede estimular a más de un receptor. Al unirse la molécula aromática con el receptor específico, esto resulta en la activación de las proteínas G, ocasionando la apertura de canales iónicos mediados por AMP cíclico, así como la entrada de calcio y sodio, despolarizando la neurona olfatoria y comenzando el potencial de acción que lleva la información al cerebro (**Figura 3**).

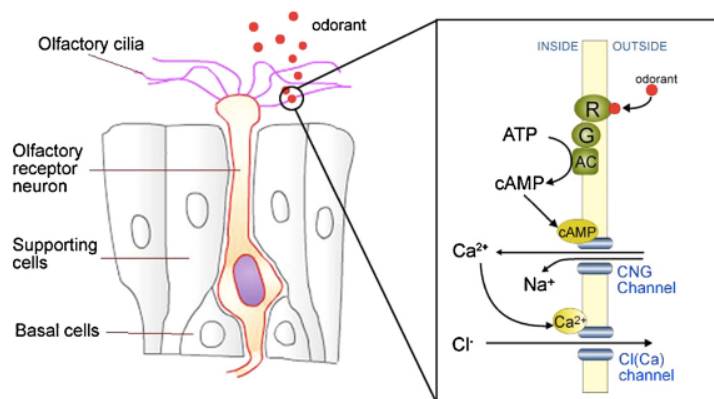


Figura 3. Se muestra la despolarización de la neurona olfatoria por la molécula aromática mediado por proteínas G. Traducido y adaptado de Liu, Q. (2010). Olfactory receptor cells respond to odors in a tissue and semiconductor hybrid neuron chip. Biosensors and Bioelectronics.

La interacción de la molécula aromática con el receptor desencadena una cascada de señalización que despolarizan la célula. Las neuronas con los mismos tipos de receptores

convergen en glomérulos similares. Los glomérulos guardan un orden espacial, lo cual forma la base anatómica de un mapa sensorial olfatorio. Para cada aroma se produce entonces un patrón específico de señalización neuronal. De la corteza olfatoria primaria, la señal se transmite a las áreas corticales superiores y al sistema límbico. La primera permite la percepción consciente de los aromas; el último, gobierna emociones análogas, el almacenamiento de memoria, efectos sensoriales y de comportamiento (28).

Previamente, se ha planteado que el sentido del olfato humano es inferior al de las demás especies animales; sin embargo, la percepción olfatoria de los seres humanos es altamente sensible y específica. En estudios comparativos sobre detección olfatoria, los umbrales de detección de humanos resultaron más sensibles a comparación de otras especies como en roedores y primates (31,32).

El órgano vomeronasal es un sistema accesorio del sistema olfatorio principal. Se considera como una “nariz especializada” capaz de detectar las señales químicas emitidas por los animales para determinar la especie, la identidad y el género. También se ha visto involucrado en procesos de comunicación química, como la percepción de feromonas, la regulación de hormonas luteinizante y testosterona. Por lo general, se encuentra en la base del tabique nasal o en el techo de la cavidad oral (28). Existe controversia sobre la existencia de este órgano en la raza humana. No hay duda con que esta estructura está presente en los embriones humanos e involuciona al poco tiempo, dejando sólo un saco ciego en la mucosa septal. Los estudios histológicos demuestran que no existen axones saliendo de este epitelio ni que hay conexiones sinápticas con otras células, por lo que aún si fuera un órgano quimio sensible no tendría forma de comunicarse con el cerebro (33).

V.3. CLASIFICACIÓN

La función olfatoria puede dividirse en orthonasal y retronasal. La primera se refiere a cuando los aromas alcanzan el epitelio olfatorio mediante la corriente de aire inhalado a través de la parte anterior de la nariz, mientras que la segunda describe la llegada de información olfatoria, que se ha liberada durante la masticación, alcanzando la hendidura

olfatoria a través de la nasofaringe (1). En esta investigación, nos enfocaremos en la vía ortonasal.

Los desórdenes olfatorios pueden dividirse en cualitativos (parosmia, fantosmia) y cuantitativos (anosmia, hiposmia). En los primeros, la calidad es la que se encuentra alterada; en los segundos, la intensidad. Su prevalencia varía entre el 19% (≥ 20 años) y el 24% (≥ 53 años), siendo más prevalente en el género masculino (9,10). Esta prevalencia incrementa de forma consistente con cada década adicional de edad hasta alcanzar un 62% para sujetos de 80 años o más (9,34). Dentro de las causas más comunes de un sentido del olfato disminuído se encuentran la infección postviral de vía aérea superior y la enfermedad nasal/sinonasal como una rinosinusitis crónica o alergias (7-56%) (1). Otras causas menos frecuentes son el traumatismo craneoencefálico (8-20%), efectos adversos de drogas o tóxicos (2-6%), anosmia congénita (0-4%) (1,35). Para llevar a cabo un adecuado diagnóstico, se debe realizar una historia clínica detallada (inicio, curso y naturaleza de la enfermedad así como el tratamiento médico que ha sido instaurado), una exploración física que incluya endoscopía nasal para evaluar el corredor olfatorio y descartar la presencia de pólipos. Se deberá referir a un especialista en Neurología cuando se sospeche de una enfermedad neurodegenerativa como enfermedad de Parkinson o demencia de Alzheimer (36–38) o cuando la pérdida del olfato sea idiopática.

V.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El sentido del olfato se conforma por múltiples sensaciones, las cuales se encuentran mediadas por 2 vías neurales diferentes, la olfatoria y la somatosensorial. Pocos estímulos químicos sensoriales producen exclusivamente sensaciones olfatorias o trigeminales (39). Una función importante del sistema trigeminal es actuar como un centinela de la vía aérea, deteniendo de forma refleja la inspiración para prevenir la inhalación de sustancias peligrosas. Debido a que la valoración de alteraciones en el olfato no es parte de un examen general, se debe confiar en lo que el paciente refiere en consulta; esto es específico pero no sensible (40). Además, el uso clínico de las pruebas olfatorias se vio obstaculizado por la

falta de pruebas integrales, fáciles de administrar, estandarizadas y comercialmente disponibles. Sin embargo, estas dificultades se han superado gracias a la disponibilidad de varios métodos validados y fáciles de administrar.

Uno de ellos es la batería completa de los Sniffin Sticks (SS), la cual es una batería diagnóstica ampliamente utilizada en países europeos como Alemania, Austria, Italia, Holanda, entre otros, y no europeos como Australia, Brasil y Taiwan (15,18,20). Evalúa la capacidad del sujeto para detectar un aroma (umbral), distinguir entre aromas (discriminar) y nombrar (identificar) un aroma. Combinar estas diferentes pruebas permite identificar el lugar afectado en las vías químico sensoriales y de asociación. Además, utilizar más de una medida aumenta la posibilidad de detectar una alteración del olfato (41). El poder identificar estos aromas está influenciado por la cultura y factores ambientales como altitud, temperatura, humedad y contaminación del ambiente. La razón por la que diversos estudios encuentran diferencias en las pruebas de detección y discriminación, pero no en las de identificación, es probablemente debido a que las pruebas de identificación utilizan los aromas a concentraciones muy por arriba del umbral y podrían depender más de funciones de memoria asociativa mediadas centralmente, a diferencia de las otras dos pruebas que podrían detectar más fácilmente un daño periférico (39,42,43). Al sumar los puntajes de cada prueba se obtiene un puntaje total o TDI (threshold, detection, identification). Se ha definido el percentil 10 para distinguir normosmia de hiposmia y así poder estimar la capacidad olfatoria individual en relación a la edad del sujeto (44,45). La hiposmia absoluta ha sido definida como el percentil 10 de los sujetos de 16-35 años (23). Se ha definido como “anosmia funcional” a una TDI en Sniffin Sticks menor de 16.5. Este tipo de anosmia significa que el sujeto no percibe ningún aroma o que tiene cierta función olfatoria residual que no es útil en la vida diaria, ya que no contribuye al goce de alimentos o a reconocer aromas nocivos (23).

La prueba de identificación consiste en 16 plumas dispensadoras de olores (**Figura 4**) que contienen 4 ml de olores líquidos disueltos en propilenglicol. Las plumas miden

aproximadamente 14 cm de largo, con un diámetro interno de 1.3 cm. Mediante opción múltiple con cuatro alternativas, se evalúa la identificación de esos 16 olores comunes. Se acerca la pluma a ambas fosas nasales del paciente aproximadamente a 2 cm de distancia, por aproximadamente 3 segundos cada pluma. Se espera entre 20 y 30 segundos para presentar un nuevo aroma al paciente para evitar la desensibilización olfativa. El sujeto elige 1 de las 4 alternativas presentadas. Las puntuaciones de los sujetos oscilan entre 0 y 16 (44,46). Debido a que la familiaridad con los distintos aromas varía con respecto al transfondo cultural, es mandatorio adaptar los test olfatorios en una región cultural nueva (41,45). En la rutina clínica previo a alguna cirugía, a menudo solo se utiliza la parte de identificación de olores de los Sniffin' Sticks como prueba de detección de la función olfatoria. Esta parte de la prueba toma aproximadamente 10 minutos (1).



Figura 4. Prueba de identificación de 16 plumas de los SS.

La prueba del UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) consiste en 4 libros que contienen 10 olores en cada uno, con 1 olor en cada página (**Figura 5**). Test olfatorio del tipo “rasca y huele” creado por la Universidad de Pensilvania, validado para detectar hiposmia. Ha sido modificado para varios países tomando en cuenta los aromas más comunes para las diferentes poblaciones. Hay incluso una versión en español; sin embargo, no existe uno especialmente creado para población mexicana. Es un libro

pequeño que consta de 40 aromas encapsulados, que al momento de “rayar” la cápsula con un lápiz desprende un aroma específico. La persona que la aplica debe tener adecuada función olfatoria para verificar que el aroma sea desprendido y posteriormente acercar el libro hasta 5 cm de las narinas del examinado, cada aroma consta de 4 opciones y solo una de ellas corresponde al olor correcto. Dentro de la gama de olores se encuentran aromas florales, de comestibles simples o hasta incluso aroma a pizza, tiene la presencia de humo o gas (referente a seguridad de los pacientes). Su aplicación es sencilla, la prueba de 40 aromas es comprensible por el paciente, cualquier persona la puede aplicar y toma aproximadamente 10 a 20 minutos en realizarse. Cada prueba puede aplicarse una sola vez y es individual.

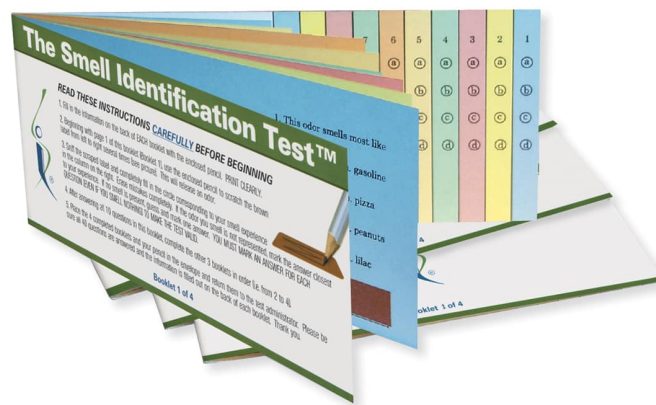


Figura 5. Prueba de UPSIT consistente en 4 libros de tipo “rasca y huele”

Un trabajo contemporáneo realizado por Lawton M, et al., produjo tablas de conversión entre los puntajes obtenidos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) estudiados mediante las pruebas de UPSIT y de los SS de 16 plumas. Las diferencias en el olfato entre pacientes con EP y controles no se relacionan con ningún olor en particular, por lo que la conversión puede ser aplicada en pacientes con alteraciones en el olfato por distintas causas (47).

V.5. OLFATO Y GÉNERO

En el estudio realizado por Hummel et al. (23), se demostró que el género femenino tiene un mejor desempeño en las 3 pruebas olfatorias de los SS. A su vez, Castillo et al. (48),

confirmaron que las mujeres mexicanas obtienen un mejor puntaje en la prueba de identificación, sin diferencias en la prueba de detección y discriminación.

V.6. OLFATO Y EDAD

Existe una disminución de la sensibilidad olfatoria relacionada con la edad, especialmente después de los 55 años. Los umbrales olfatorios de detección disminuyen con mayor intensidad con la edad. Es decir, las personas mayores pueden tener problemas para percibir aromas débiles, pero conservan su capacidad para disfrutar olores superiores al umbral (8,23,49). Castillo et. al encontraron un deterioro significativo de la función olfatoria en ambos sexos después de los 55 años (48). Los puntajes más bajos en pruebas de identificación en niños son atribuibles a una variación en la memoria/cognición y en lenguaje/cultura y no por una discapacidad olfatoria (50).

V.7. ESTUDIOS CON SNIFFIN' STICKS

En un estudio mexicano publicado recientemente, se determinó el valor de referencia para diagnosticar normosmia como el TDI obtenido por el 90% de sus pacientes (>25.4, > 27.5 y > 22.1 dependiendo de la edad) y anosmia si el TDI era menor a 15 sin importar la edad. Aunque se retiraron 3 aromas de la prueba de identificación (regaliz, manzana verde y aguarrás) por no ser familiares para lo mexicanos, los valores de referencia concuerdan con los resultados de una amplia gama de países (39,41,51).

En un intento por hacer un tamizaje clínico rápido de hiposmia, se ha mencionado que el subtest de identificación puede ser utilizado con dicho fin en sus distintas variantes de 12 o 16 plumas. Hummel y colaboradores (46), utilizaron la batería de 12 plumas, estableciendo que la identificación de 11 o 12 aromas era indicativo de normosmia; 7-10 aromas, de hiposmia y 6 aromas o menos de anosmia. De igual manera, en Lituania Jolita et al., establecen punto de corte para hiposmia de 9 aromas o menos con la prueba de 12 plumas (52). En un estudio portugués utilizando 16 plumas, se concluyó que esta prueba puede identificar pacientes hipósicos en caso de tener una puntuación menor a 13 (18).

VI. JUSTIFICACIÓN

- El otorrinolaringólogo requiere de un método de tamizaje para alteraciones en el olfato en consultorio para poder detectar rápida y fácilmente a pacientes con hiposmia.
- El otorrinolaringólogo podrá diagnosticar de forma más ágil y temprana una alteración en el olfato e iniciar con la rehabilitación olfatoria.
- Existe un acceso relativamente complicado en nuestro país a pruebas validadas como el UPSIT por distintas razones (como un costo elevado), lo que lleva a la búsqueda de otras pruebas de mejor acceso .

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país no existe un estudio que utilice únicamente el subtest de identificación para tamizaje de hiposmia. Por lo anterior, surge el siguiente problema: En México, ¿el subtest de identificación de olores puede ser utilizado de manera aislada para la detección de hiposmia?

VIII MATERIAL Y MÉTODOS

VIII.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo ensayo clínico (estudio de observación, transversal y comparativo del tipo pruebas diagnósticas).

VIII.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

La investigación incluye una muestra de pacientes que acuden para su atención al Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INRLGII) así como pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad neurológica (en su mayoría Enfermedad de Alzheimer) al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el periodo de 2020-2021.

VIII.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- Criterios de inclusión de controles
 - Sujetos sanos sin comorbilidades incluyendo hiposmia, enfermedades neurodegenerativas, pólipos nasales, trauma craneoencefálico previo severo, rinitis, infección de vía aérea superior en las últimas dos semanas.
 - Pacientes con RT- PCR para SARS COV2 negativa.
 - Mayores de 18 años.
 - Que firmen el consentimiento informado.
 - Pacientes con un puntaje de 26 o mayor en la prueba de Montreal Cognitive Assessment Test for Dementia (MoCA).
- Criterios de inclusión de casos
 - Mayores de 18 años
 - Con causa identificable de hiposmia (enfermedades neurodegenerativas, pólipos nasosinusal, COVID-19 confirmada por PCR, trauma craneoencefálico severo previo).
 - Que firmen el consentimiento informado.
- Criterios de eliminación
 - Pacientes que decidan retirarse del estudio.

- Pacientes con puntaje de 25 o menor en el MoCA (grupo de casos).
- Pacientes que no completen las pruebas.
- Criterios de exclusión
 - Pacientes fumadores activos o con un IT > 10 en los últimos 10 años (grupo control).

VIII.4. CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Mediante la fórmula de Buderer para el cálculo del tamaño de la muestra para sensibilidad y especificidad, se calculó un tamaño muestral de 70 pacientes con un nivel de confianza del 95%, precisión del 10% y prevalencia de enfermedad del 50%.

VIII.5. TIPO DE MUESTREO

El tipo de muestreo fue por conveniencia, ya que no existen estudios previos que orienten hacia la magnitud del efecto. A su vez, los insumos utilizados durante la investigación fueron limitados.

VIII.6. BIOÉTICA

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente trabajo se clasifica como de **riesgo mínimo**. Carta de consentimiento informado (ver anexo 1).

VIII.7. EVALUACIÓN

Previo al inicio de las valoraciones en pacientes, se estandarizó la forma en la que se realizarían las pruebas, tanto los SS como el UPSIT, entre los médicos residentes implicados en el protocolo de investigación. Habiendo homogeneizado la forma de valorar a los pacientes, se procedió al inicio del estudio. En los pacientes de consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y que firmaban el consentimiento informado, se aplicó lo siguiente:

- Valoración por Otorrinolaringología: en esta consulta se exploró la cavidad nasal mediante una endoscopia de 0º para descartar alguna patología en el grupo control, y fue realizada por un residente involucrado en el protocolo.

- “Sniffin’ Sticks” (SS): se aplicó la prueba de identificación de aromas por Sniffin’ Sticks de 16 plumas y el puntaje se percentiló según la edad del paciente, para categorizar la función olfatoria en normosmia, hiposmia o anosmia con base en la siguiente gráfica (Figura 6):

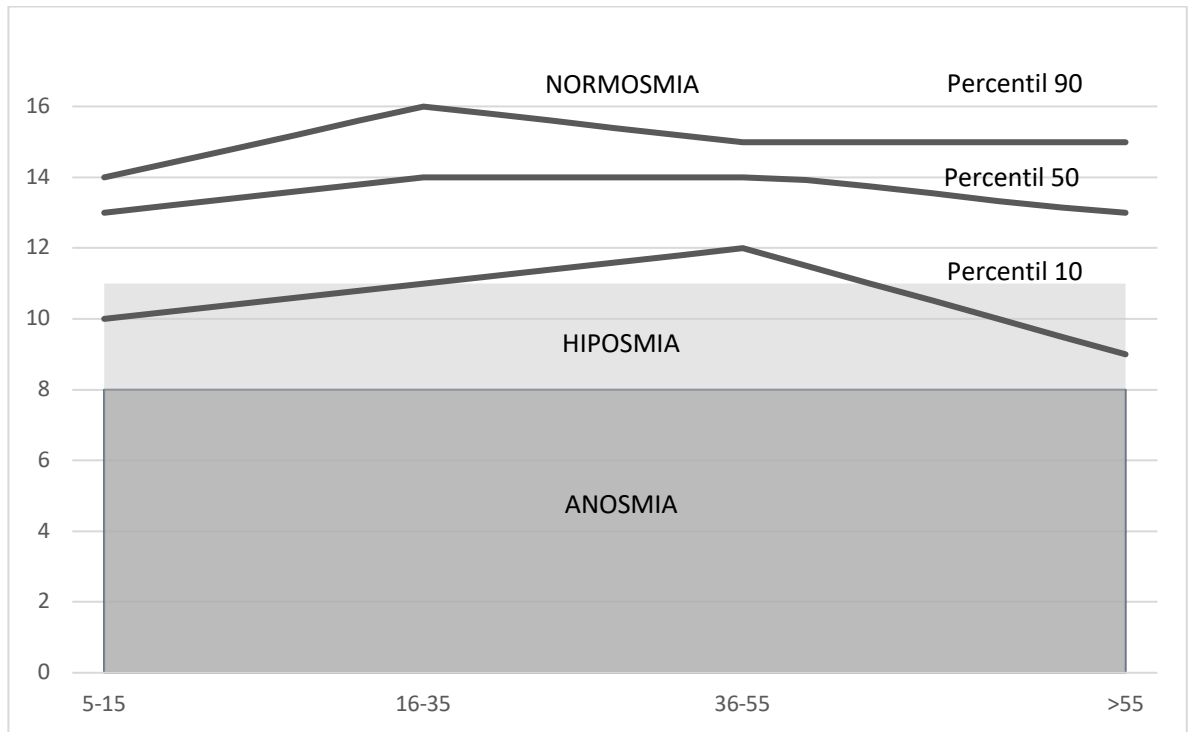


Figura 6. Gráfica que categoriza a pacientes evaluados mediante SS en normosmia, hiposmia y anosmia dependiendo su grupo etáreo

- “UPSIT” (University of Pennsylvania Smell Identification Test): se aplicó la prueba del UPSIT a cada paciente evaluado. Dependiendo del puntaje obtenido, se clasificó con base en la siguiente tabla:

Puntaje	Significado
0-5	Probable simulador
6-18	Anosmia
19-25	Microsmia severa
26-29	Microsmia moderada (hombres)
26-30	Microsmia moderada (mujeres)
30-33	Microsmia leve (hombres)

31-34	Microsmia leve (mujeres)
34-40	Normosmia (hombres)
35-40	Normosmia (mujeres)

Tabla 1. Significado de prueba de UPSIT dependiendo el puntaje obtenido

IX METODOLOGÍA

Describimos las variables utilizando frecuencias y porcentajes simples para las variables cualitativas, así como medidas de dispersión y resumen para las variables cuantitativas. Realizamos pruebas de asimetría y curtosis para determinar normalidad en las variables continuas y las describimos utilizando media y desviación estándar (paramétricas) o mediana y rango intercuartiles (no paramétricas). Utilizamos la prueba de χ^2 para comparar las diferencias entre las variables cualitativas y t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (como correspondiese según la distribución de la variable).

Para la validación de la prueba de SS, llevamos a cabo los siguientes pasos:

1. Para establecer la intercambiabilidad y equivalencia de ambas mediciones, realizamos una correlación de Spearman entre los resultados de las pruebas de UPSIT y de SS, así como el método de Bland-Altman para la comparación de correlación intraclase para la concordancia con el estándar de oro.
2. Corrimos curvas ROC con los resultados de ambas pruebas para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre la prueba de SS y el estándar de oro.
3. Elaboramos tablas de contingencia para observar el rendimiento diagnóstico (con su sensibilidad y especificidad correspondiente) de los puntos de corte predefinidos para la prueba de SS al compararla con los puntos de corte de la prueba de UPSIT. Para poder llevar esto a cabo, simplificamos las 5 posibles categorizaciones de la prueba UPSIT a 3 (normosmia, hiposmia y anosmia) para que concordara con las categorías presentes en la prueba de SS.

Establecimos un alfa de 0.05 para determinación de significancia estadística. Todos los análisis se llevaron a cabo en STATA v.14.0 (StataCorp, Texas).

IX.1. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables contempladas en el presente estudio están detalladas a continuación (Tabla 2).

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidad de medida	Estadística que aplica
Edad	Años de vida	Años cumplidos	Cuantitativa, discreta	Años	Descriptiva
Género	Genotipo de un individuo	Género registrado en acta de nacimiento	Cualitativa, nominal	Masculino, femenino	Descriptiva
UPSIT	Identificar aromas de manera correcta en la prueba "UPSIT"	Puntaje en la prueba "UPSIT"	Cuantitativa, discreta y cualitativa nominal	0-40 puntos 0-5: Probable simulador. 6-18: Anosmia 19-25: Microsmia severa. 26-29: Microsmia moderada (hombres) 26-30 Microsmia moderada (mujeres) 30-33: Microsmia leve (hombres) 31-34 Microsmia leve (mujeres) 34-40 Normosmia (hombres) 35-40 Normosmia (mujeres)	Descriptiva
Sniffin' Sticks	Identificar aromas de manera correcta en la prueba con Sniffin' Sticks	Puntaje en la prueba con Sniffin' Sticks	Cuantitativa discreta y cualitativa nominal	0-16 puntos: percentila según la edad	Descriptiva
Cualquier alteración por UPSIT	La presencia de cualquier alteración olfatoria encontrada por la prueba	Resultado diferente a normosmia por la puntuación de la prueba	Cualitativa, dicotómica	Presente, ausente	Descriptiva
Cualquier alteración por SS	La presencia de cualquier alteración olfatoria encontrada por la prueba	Resultado diferente a normosmia por la puntuación de la prueba	Cualitativa, dicotómica	Presente, ausente	Descriptiva

Tabla 2. Descripción de variable

X RESULTADOS

En total se reclutaron 33 pacientes, 17 casos y 16 controles. Ambos grupos tuvieron una distribución similar de edades, con los controles teniendo una mediana de edad de 47 (31-60) años y los casos de 41 (31-60) años ($p=0.971$). De igual forma la distribución de géneros fue similar, con las mujeres formando el 43.75% de los controles y 41.18% de los casos ($p=0.881$). No se excluyó ningún paciente durante la duración del estudio o su análisis.

En la figura 7 se muestra la correlación de los valores obtenidos en las pruebas de UPSIT y de SS y la regresión lineal resultante. Ambos valores mostraron una correlación significativa ($p<0.001$) con una fuerza de correlación moderada ($Rho = 0.623$). Los resultados del método de Bland-Altman para la comparación de correlación intraclase para la concordancia con el estándar de oro, reportaron una desviación estándar menor de las diferencias de ambos métodos al compararse con las desviaciones estándar de cualquiera de los métodos (diferencia ± 2.361 vs. UPSIT ± 3.350 vs. SS ± 3.529).

Figura 7. Correlación entre valores obtenidos por UPSIT y SS.

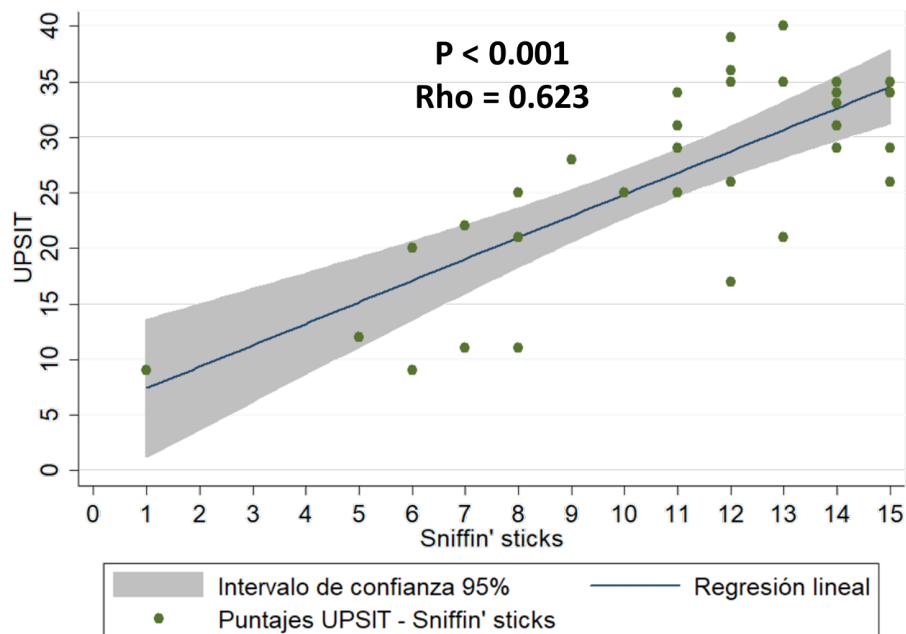


Figura 7. Aquí se muestra la correlación entre los valores obtenido por UPSIT y SS con la regresión lineal correspondiente. Los valores de UPSIT están graficados en el eje Y mientras que los valores de SS en el eje X. La regresión lineal con su intervalo de confianza al 95% correspondiente se representan con la línea azul y el área gris respectivamente.

En la figura 8 se muestran la comparación de las curvas ROC de UPSIT y SS para detectar hiposmia (panel A) y anosmia (panel B). En cuanto a la detección de hiposmia, el área bajo la curva de SS fue significativamente menor al ser comparada con el área bajo la curva de UPSIT (0.995 vs. 0.810, $P=0.012$). Para detectar anosmia, aunque hubo una tendencia a que el área bajo la curva de SS fuera menor al ser comparada con el área bajo la curva de UPSIT, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (1.000 vs. 0.873, $P=0.120$).

Figura 8. Comparación de curvas ROC de UPSIT y SS para detectar desenlaces.

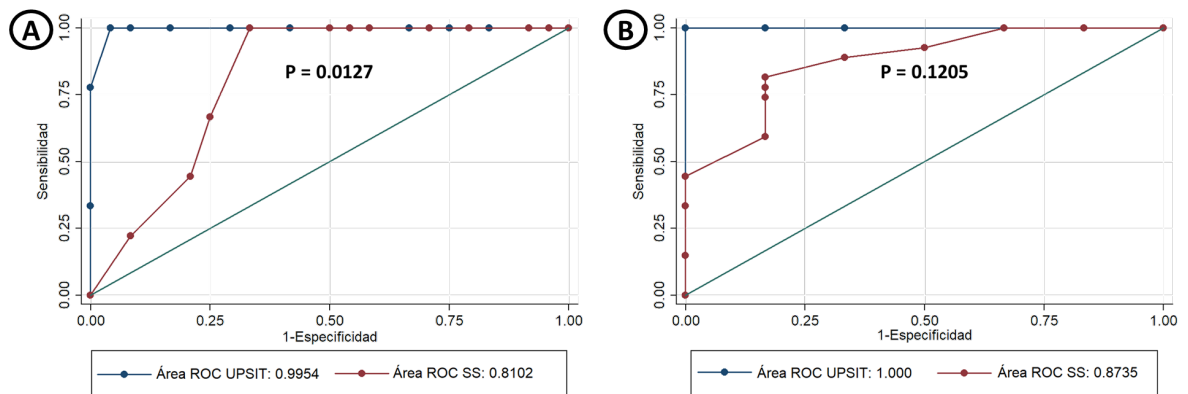


Figura 8. Aquí mostramos la comparación de curvas ROC de UPSIT y SS para detectar hiposmia (panel A) y anosmia (panel B). En azul se muestran las curvas ROC de la prueba de UPSIT y en rojo las de la prueba SS.

En la figura 9 se muestran las distribuciones de la función olfatoria clasificada con las pruebas de UPSIT y de SS (panel A), así como los porcentajes de pacientes correctamente clasificados en las diferentes categorías (panel B). Ambas pruebas clasificaron porcentajes iguales de pacientes en anosmia, pero solo el 66.67% de los pacientes clasificados con anosmia en la prueba de SS fueron clasificados de manera correcta. La prueba de UPSIT

identificó a casi el triple de pacientes que la prueba de SS con diversos grados de hiposmia. Todos los pacientes clasificados con hiposmia en la prueba de SS tenían algún grado de disfunción olfatoria en la prueba de UPSIT, mostrando un porcentaje de clasificación correcta del 83.33%. La mayor diferencia ocurrió en los pacientes clasificados con normosmia, los cuales representaron al 63.64% de las pruebas de SS y 27.27% de las de UPSIT. Este grupo mostró el menor grado de concordancia con 42.86%, ya que más de la mitad de los pacientes clasificados con normosmia en la prueba de SS tenían algún grado de disfunción olfatoria en la prueba de UPSIT.

Figura 9. Función olfatoria clasificada con las pruebas de UPSIT y de SS

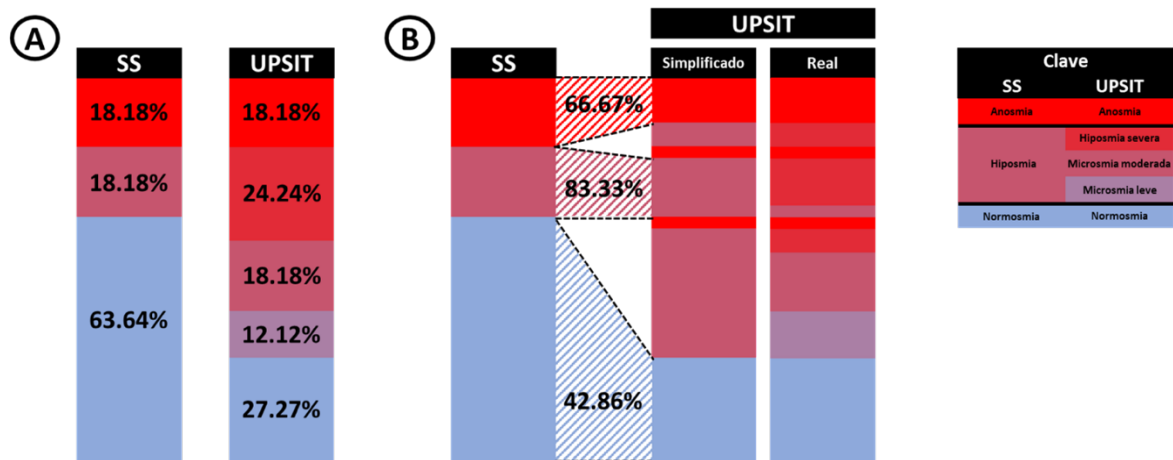


Figura 9. Panel A – Aquí mostramos las distribuciones de la función olfatoria clasificada con las pruebas de UPSIT y de SS en graficas de barras apiladas, la clave de colores utilizada para indicar la clasificación se encuentra en la derecha de la imagen. Panel B – Aquí mostramos el porcentaje de concordancia de las distintas clasificaciones de la función olfatoria. El porcentaje de concordancia se muestra en las áreas con barras diagonales entre las columnas de SS y de UPSIT simplificado.

En la figura 10 se muestran las tablas de contingencia de las clasificaciones de las pruebas de UPSIT y SS con sus sensibilidades y especificidades correspondientes. Al compararse con la prueba UPSIT, los puntos de corte establecidos en la prueba de SS mostraron alta especificidad para detectar hiposmia (93.33%), anosmia (92.59%) o cualquier alteración olfatoria (100%). Todos los puntos de corte mostraron una sensibilidad

baja en comparación (27.77% para hiposmia, 66.67% para anosmia y 50% para cualquier alteración).

Figura 10. Tablas de contingencia de las pruebas de UPSIT y SS

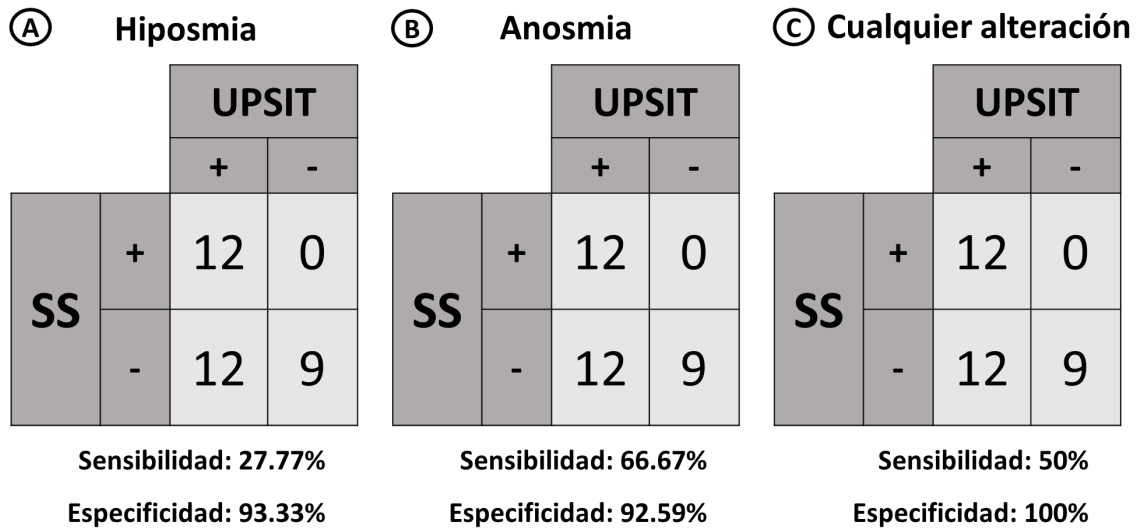


Figura 10. Aquí mostramos las tablas de contingencia de las clasificaciones de las pruebas de UPSIT y SS con sus sensibilidades y especificidades correspondientes para detectar hiposmia (panel A), anosmia (panel B) o cualquier alteración del olfato (panel C). Las filas representan los pacientes clasificados por SS y las columnas por UPSIT. Las filas y columnas marcadas con “+” representan a los pacientes con pruebas positivas y las filas y columnas marcadas con “-” a los pacientes con pruebas negativas.

XI DISCUSIÓN

En este estudio llevamos observamos el rendimiento de la prueba de SS para detectar hiposmia y anosmia utilizando como estándar de oro la prueba de UPSIT. Los resultados de la prueba de SS se mostraron equivalentes e intercambiables con los de la prueba de UPSIT, aunque tuvo un menor rendimiento para la detección de pacientes con hiposmia. Esto se ve particularmente marcado en la elevada cantidad de falsos negativos de la prueba de SS en pacientes con grados bajos de hiposmia detectada en la prueba de UPSIT, con una sensibilidad de tan solo el 27.27%. Aun así, la prueba de SS mostró una excelente especificidad para el diagnóstico de anosmia e hiposmia.

Uno de los puntos principales a discutir sobre el rendimiento de la prueba con SS es su baja sensibilidad, la cual, si nos basáramos únicamente en los resultados obtenidos en este estudio, la descalificarían como una buena prueba de tamizaje. Existen varias posibles explicaciones para este fenómeno. Una es la falta de una muestra más representativa de la prevalencia de hiposmia en el país (la cual ronda al 15%) (53), ya que al contar con una muestra en la que la mayoría de los pacientes tienen algún grado de disfunción olfatoria (como la de nuestro estudio), se puede sobre representar un déficit en la capacidad de detección de verdaderos negativos. Otra posible explicación concierne a los límites de detección previamente establecidos como puntos de corte en la prueba de SS, el cual puede no ser el más adecuado para nuestra población. Durante nuestro estudio, notamos que el punto de corte óptimo en la población de nuestro estudio (sin ajustar por edad o sexo) sería de 12 puntos (comparado con el mínimo de 9, 10 u 11 en el resto de las demográficas que establece el diagrama de las SS). Este punto de corte podría ser reajustado para tener mayor sensibilidad sin sacrificar especificidad en nuestra población.

La definición operativa actual de hiposmia en población mexicana tiene bemoles importantes a comentar. El estudio de referencia principal utilizado como base para las investigaciones olfatorias en México, fue el realizado por Guarneros et al en 2014 (39), en el cual se definieron percentiles y encontrar puntos de corte para definir hiposmia. Aunque la metodología es la recomendada en la literatura para localizar la prueba de SS a otras

poblaciones, esta fue realizada en residentes de la Ciudad de México (cuya población presenta una función olfatoria alterada, debido a la exposición a contaminación ambiental) (44) y sin compararla con un estándar de oro. No encontramos otros estudios que compararan el rendimiento de la prueba con SS contra el rendimiento de la prueba UPSIT en población mexicana, lo cual en representa una probable explicación del por qué los resultados son tan discordantes entre ambas pruebas en nuestro estudio (como no tenemos estudios basales para comparar nuestros datos, es posible que la diferencia de rendimiento entre ambas pruebas sea un nuevo hallazgo).

Nuestro estudio cuenta con unas limitaciones importantes que mencionar. La principal es la falta de un tamaño de muestra con un adecuado poder estadístico para detectar o definir la no inferioridad de rendimiento de la prueba de los SS al compararse con la prueba de UPSIT. No fue posible incrementar el tamaño de muestra debido a las limitaciones presupuestarias y de material, por lo que se requeriría de una nueva inversión para incrementar el tamaño de muestra. Otra limitación importante representa a la naturaleza unicéntrica de nuestro estudio, el cual se centró en un hospital de referencia de alta especialidad. Esto hace difícil la generalización de nuestros resultados a la población mexicana general o al contexto de otros centros de atención. Por último, el resto de las limitantes ya han sido mencionadas en la discusión e incluyen a la falta de estudios que comparen ambas pruebas en población mexicana para poder comparar nuestros resultados, la baja tasa de controles sanos que pueden producir infraestimaciones de la sensibilidad de la prueba y la falta de puntos de corte establecidos con base en un estándar de oro.

Nuestro estudio abre la posibilidad de llevar a cabo otras líneas de investigación. La primera sería el continuar con el estudio actual para aumentar el tamaño de muestra y así poder incrementar el poder estadístico y la validez de nuestras conclusiones, así como verificar la validez de los puntos de corte establecidos en nuestra población. La segunda sería el comparar nuestros resultados con otros centros para observar diferencias en

prevalencia y validar los puntos de corte a su vez en otros contextos del país. La tercera sería el comparar los resultados obtenidos a través del tiempo y observar si la pandemia del COVID-19 tuvo un efecto importante en los rendimientos establecidos de la prueba y en la prevalencia de las alteraciones olfatorias en la población, así como explorar si esto debería de impulsarnos a establecer nuevos puntos de corte para las pruebas.

XII CONCLUSIÓN

Los resultados de la prueba de SS presentan una correlación equivalente e intercambiable con la prueba de UPSIT al evaluar la función olfatoria. Los puntos de corte establecidos actualmente poseen una sensibilidad disminuida para detectar alteraciones olfatorias en nuestra población, por lo cual con los datos actuales no la podemos recomendar como una prueba de tamizaje para detectar hiposmia o anosmia. Vale la pena recalcar que la alta especificidad mostrada por la prueba de SS en nuestro estudio, le permite ser un buen estudio para confirmar y documentar de manera objetiva la presencia de una alteración olfatoria en nuestra población. Es necesario incrementar el tamaño de muestra para dar mayor validez a las conclusiones de nuestro estudio.

XIII BIBLIOGRAFÍA

1. Walliczek-Dworschak U, Hummel T. The Human Sense of Olfaction. *Facial Plast Surg.* agosto de 2017;33(04):396-404.
2. Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 de marzo de 2004;130(3):317.
3. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1 de junio de 2002;128(6):635.
4. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, et al. The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *The Laryngoscope.* enero de 2008;118(1):135-44.
5. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem Senses.* 1 de marzo de 2014;39(3):185-94.
6. Nordin S, Monsch A, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* julio de 1995;50(4):187-92.
7. Shu CH, Hummel T, Lee PL, Chiu CH, Lin SH, Yuan BC. The Proportion of Self-Rated Olfactory Dysfunction does not Change across the Life Span. *Am J Rhinol Allergy.* julio de 2009;23(4):413-6.
8. Hoffman H, Ishii E, MacTurk R. 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.* noviembre de 1998;(855):716-22.
9. Murphy C. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA.* 13 de noviembre de 2002;288(18):2307.
10. Williams L. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. 2004;5.
11. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction: A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope.* octubre de 2004;114(10):1764-9.
12. Landis BN. Ratings of Overall Olfactory Function. *Chem Senses.* 1 de octubre de 2003;28(8):691-4.

13. Soter A, Kim J, Jackman A, Tourbier I, Kaul A, Doty RL. Accuracy of Self-Report in Detecting Taste Dysfunction. *The Laryngoscope*. abril de 2008;118(4):611-7.
14. Philpott C, Wolstenholme C, Goodenough P, Clark A, Murty G. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. marzo de 2006;134(3):488-90.
15. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Roscher S, Barz S, Wolf S. «Sniffin' Sticks»: screening of olfactory performance. *Rhinology*. diciembre de 1996;34(4):222-6.
16. Doty R, Shaman P, Kimmelman C, Dann M. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. febrero de 1984;94(2 Pt 1):176-8.
17. Cains W, Gent J, Catalanotto F, Goodspeed R. Clinical evaluation of olfaction. *AM J Otolaryngol*. agosto de 1983;4(4):252-6.
18. Ribeiro JC, Simões J, Silva F, Silva ED, Hummel C, Hummel T, et al. Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the “Sniffin' Sticks” Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *Matsunami H, editor. PLOS ONE*. 10 de febrero de 2016;11(2):e0148937.
19. Yáñez C, Mora N, Nurko B. Prueba corta de olfato a utilizarse como una prueba de diagnóstico confiable. :6.
20. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. «Sniffin» Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. :14.
21. Cain W, Gent J, Goodspeed R, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. enero de 1988;98(1):83-8.
22. Doty R, Marcus A, Lee W. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. marzo de 1996;106(3 Pt 1):353-3.
23. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin' Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2 de febrero de 2007;264(3):237-43.
24. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 24 de abril de 2022]. p. 17-28. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444638557000022>

25. Kern RC. Chronic Sinusitis and Anosmia: Pathologic Changes in the Olfactory Mucosa. *Laryngoscope*. 2 de enero de 2009;110(7):1071-7.
26. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease: Anatomy, Physiology, and Disease. *Clin Anat*. enero de 2014;27(1):54-60.
27. Mackay-Sim A. Stem cells and their niche in the adult olfactory mucosa. *Arch Ital Biol*. junio de 2010;148(2):47-58.
28. Sharma A, Kumar R, Aier I, Semwal R, Tyagi P, Varadwaj P. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Curr Neuropharmacol*. 7 de diciembre de 2019;17(9):891-911.
29. DeVere R. Disorders of Taste and Smell. 2017;26.
30. Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J*. 1 de abril de 1999;18(7):1723-9.
31. Laska M. Olfactory Discrimination Ability for Homologous Series of Aliphatic Alcohols and Aldehydes. *Chem Senses*. 1 de junio de 1999;24(3):263-70.
32. Laska M, Seibt A. Olfactory sensitivity for aliphatic esters in squirrel monkeys and pigtail macaques. *Behav Brain Res*. agosto de 2002;134(1-2):165-74.
33. Meredith M. Human Vomeronasal Organ Function: A Critical Review of Best and Worst Cases. *Chem Senses*. 1 de mayo de 2001;26(4):433-45.
34. Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, Duffy VB. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. junio de 2016;17(2):221-40.
35. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. febrero de 2008;8(1):10-5.
36. Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory Dysfunction. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 7 de enero de 2013 [citado 23 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0001>
37. Doty R, Deems D, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. agosto de 1988;38(8):1237-44.

38. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci.* septiembre de 2002;9(5):521-4.
39. Guarneros M, Hummel T, Martinez-Gomez M, Hudson R. Mexico City Air Pollution Adversely Affects Olfactory Function and Intranasal Trigeminal Sensitivity. *Chem Senses.* 1 de noviembre de 2009;34(9):819-26.
40. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia—A Clinical Review. *Chem Senses.* 1 de septiembre de 2017;42(7):513-23.
41. Guarneros M, Hudson R, López-Palacios M, Drucker-Colín R. Reference Values of Olfactory Function for Mexico City Inhabitants. *Arch Med Res.* enero de 2015;46(1):84-90.
42. Hudson R, Arriola A, Martínez-Gómez M, Distel H. Effect of Air Pollution on Olfactory Function in Residents of Mexico City. *Chem Senses.* 1 de enero de 2006;31(1):79-85.
43. Lotsch J, Reichmann H, Hummel T. Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem Senses.* 1 de enero de 2008;33(1):17-21.
44. Mueller CA. A Self-administered Odor Identification Test Procedure Using the «Sniffin' Sticks». *Chem Senses.* 5 de abril de 2006;31(6):595-8.
45. Niklassen AS, Ovesen T, Fernandes H, Fjaeldstad AW. Danish validation of sniffin' sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. *The Laryngoscope.* agosto de 2018;128(8):1759-66.
46. Hummel T, Rosenheim K, Konnerth CG, Kobal G. Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* octubre de 2001;110(10):976-81.
47. Lawton M, Hu MTM, Baig F, Ruffmann C, Barron E, Swallow DMA, et al. Equating scores of the University of Pennsylvania Smell Identification Test and Sniffin' Sticks test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* diciembre de 2016;33:96-101.
48. Castillo-López IY, Govea-Camacho LH, Rodríguez-Torres IA, Recio-Macías DA, Alobid I, Mullol J. Olfactory Dysfunction in a Mexican Population Outside of COVID-19 Pandemic: Prevalence and Associated Factors (the OLFAMEX Study). *Curr Allergy Asthma Rep.* 8 de diciembre de 2020;20(12):78.
49. Murphy C. Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. *J Gerontol.* 1 de marzo de 1983;38(2):217-22.

50. Cain WS, Stevens JC, Nickou CM, Giles A, Johnston I, Garcia-Medina MR. Life-Span Development of Odor Identification, Learning, and Olfactory Sensitivity. *Perception*. diciembre de 1995;24(12):1457-72.
51. Guarneros M, Ortiz-Romo N, Alcaraz-Zubeldia M, Drucker-Colin R, Hudson R. Nonoccupational Environmental Exposure to Manganese is Linked to Deficits in Peripheral and Central Olfactory Function. *Chem Senses*. 1 de noviembre de 2013;38(9):783-91.
52. Čičelienė J, Vaičys Ž, Rastenytė D. Development of the Lithuanian Version of Sniffin' Sticks 12 Odor Identification Test. *Medicina (Mex)*. 11 de abril de 2018;54(2):13.
53. Allis TJ, Leopold DA. Smell and Taste Disorders. *Facial Plast Surg Clin N Am*. febrero de 2012;20(1):93-111.

XIV ANEXOS

XIV.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a ____ de ____ de 20__

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

[versión 1, 10/02/2021]

Título de la Investigación: “Rendimiento de la prueba de identificación de los Sniffin’ Sticks en el Instituto Nacional de Rehabilitación para detección de hiposmia en pacientes con alteraciones en el olfato”

Número Registro INRLGII: _____

Nombre del Investigador Principal: Dra Ofelia Natsuko Taniyama López _____.

Nombre de la persona que participará en la investigación:

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada “Rendimiento de la prueba de identificación de los Sniffin’ Sticks en el Instituto Nacional de Rehabilitación para detección de hiposmia en pacientes con alteraciones en el olfato”. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra en los consultorios de Otorrinolaringología.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación tiene como objetivo establecer el punto de corte para diagnosticar hiposmia en pacientes mexicanos aparentemente sanos utilizando solamente el subtest de identificación de olores de los Sniffin’ Sticks. Previamente se han utilizado para dicho propósito los 3 subtests de los Sniffin’ Sticks pero al ser una prueba larga, se utiliza mayormente con fines de investigación y no como tamizaje. Esto ya se ha realizado en otros países pero no en México.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

Esta investigación es importante ya que nos permitirá conocer si el subtest de identificación de olores de 16 plumas puede utilizarse como una forma de tamizaje rápida en consultorio para diagnosticar hiposmia y dar tratamiento a los pacientes.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque cumple con las características enlistadas a continuación (criterios de inclusión):

Los participantes son incluidos si:

- Pacientes sanos sin comorbilidades incluyendo hiposmia, polipos nasales, rinitis, infección de vía aérea superior en las últimas dos semanas.
- Mayores de 18 años.
- No ingerir alimentos 15 min previo a la examinación.
- Que firmen el consentimiento informado

5. ¿Estoy obligado a participar?

Su participación es voluntaria, anónima y confidencial; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención que reciba en el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra, en término de sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

Su participación consistirá en lo siguiente:

Todo paciente que cumpla con los requisitos para entrar al protocolo de investigación y que acepte participar, recibirá valoración por los especialistas en Otorrinolaringología y se les hará una endoscopía de su nariz (para determinar que no tengan alguna otra lesión que afecte su olfato). También se les aplicarán pruebas de olfato. Usted tendrá que oler distintos aromas y tratar de reconocer el aroma de entre 4 opciones que le daremos.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

Existe la posibilidad de que usted tenga hiposmia y no haya sido diagnosticada anteriormente.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta Investigación?

Existen otras pruebas para el diagnóstico de hiposmia como la prueba de UPSIT (tarjetas que se rascan y se desprenden un aroma). Tienen el mismo fin y tienen un costo más elevado.

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

No se ha reportado ningún riesgo de utilizar la terapia con aromas. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente trabajo se clasifica como de riesgo mínimo.

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

No experimentará ninguna molestia.

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio.

12. ¿Tendrá algún costo para mi participar en esta Investigación?

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que, voluntariamente, acepta participar en la misma, no serán pagados por usted. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Es importante comentarle los costos de consultas o insumos solicitados por otros servicios y que no tengan relación con esta investigación, deberán ser cubiertos por usted.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Únicamente avisando a alguno de los investigadores su decisión.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación?

Usted podrá ser retirado del protocolo si presenta cualquiera de las siguientes situaciones:

- Es fumador

- Tiene alguna alteración en la endoscopia nasal realizada al inicio de la evaluación

15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos.

Es posible que sus datos no personales e información médica pueden ser usadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de la misma, por favor contacte a los investigadores principales:

Dra. Andrea Valdelamar Dehesa, colaboradora y Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, teléfono 59 99 1000 ext 18274 y 18276. Horario laboral Lunes a Viernes de 9:00 a 13:00 hrs

Dra Ofelia Natsuko Taniyama López , investigador principal y Médico adscrito de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, teléfono 59 99 1000 ext 18274 y 18276. Horario laboral Lunes a Viernes de 9:00 a 13:00 hrs

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.
- c) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.
- d) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.

e) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.

f) Se hace de su conocimiento que existe la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho por parte del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, solamente en el caso de sufrir daños directamente causados por la Investigación.

g) En caso de que sea usted padre/tutor, o representante legal de un menor de edad o de una persona incapaz de tomar la decisión o firmar este documento, sírvase firmar la presente Carta de Consentimiento Informado dando su autorización.

h) En el caso de que el participante en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al Asentimiento Informado anexo a este documento, para que el menor lo comprenda y autorice.

i) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.

j) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

[versión X, fecha dd/mm/20XX]

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de mínimo riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____
_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE
PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL
(según aplique, se requiere identificación)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR
PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

PARENTESCO
DOMICILIO

PARENTESCO
DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.