

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Olfato y envejecimiento: evidencias de la identificación
olfatoria como marcador temprano del deterioro cognitivo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jaime Bouhaben Olmedo

DIRIGIDA POR

María Luisa Delgado Losada

Madrid

© Jaime Bouhaben Olmedo, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Olfato y envejecimiento: evidencias de la identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro cognitivo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jaime Bouhaben Olmedo

DIRECTORA

María Luisa Delgado Losada

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Olfato y envejecimiento: evidencias de la identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro cognitivo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jaime Bouhaben Olmedo

DIRECTORA

María Luisa Delgado Losada

Agradecimientos

Nunca creí que llegaría el momento de escribir esta página de agradecimientos. Esta tesis ha ocupado 5 años de los 28 que tengo. Siendo sincero, creí que llegar a este momento me generaría más satisfacción de la que realmente siento. Es posible que aún no me crea que esté llegando al final de este camino.

Esta tesis es fruto de 5 años de investigación, con un equipo magnífico formado principalmente por Marisa y Alice, a quienes agradezco enormemente todo lo que hemos conseguido y aprendido estos años. Pocas investigaciones científicas llegarían a puerto sin la colaboración altruista de todos los voluntarios que han participado en nuestros estudios. A todos nuestros mayores, mil gracias.

No habría llegado hasta aquí sin el apoyo de toda mi familia. Agradezco fundamentalmente a mis padres, Nuria y Jaime, todo su apoyo, nada de lo que he conseguido estos años habría sido posible sin ellos. Mis abuelos, abuelas, tías, tíos, primas y primo también son personas imprescindibles en mi vida, nada en mi vida tendría sentido si no lo compartiera con ellos y ellas. Esta tesis me ha visto disfrutar con ellos momentos inolvidables. Sin embargo, también me ha visto llorar pérdidas. Juliana y Luis, mis yayis, quienes me han visto crecer, no han podido ver el final de este camino. Es duro escribir sobre envejecimiento y deterioro cognitivo mientras ves cómo hace mella en tus mayores más cercanos. Tampoco mi abuelo Jaime ni mi tío Julián han podido compartir este final conmigo. De todos ellos me acuerdo cada día.

Hace 5 años, cuando comencé esta tesis, creí que mi futuro profesional se orientaba a la Psicología y la investigación científica. Agradezco a mis excompañeros Rafa y Pedro su empujón y apoyo para comenzar el doctorado. Lamentablemente, el horizonte profesional que ofrece el mundo de la investigación y la Universidad, aunque excitante, es bastante precario. Cuando tuve que reorientar mi carrera laboral, allá por 2021, creí que continuar con esta tesis no tenía sentido. Sin embargo, fue en este punto cuando mi perspectiva cambió. Comencé a dedicarle tiempo a esto porque realmente me gusta y me apasiona, porque realmente siento que puedo aportar algo a la comunidad científica. Fue en 2021, año de mi cambio laboral más significativo hasta la fecha, cuando adquirí la determinación para terminar el camino de la tesis. No puedo olvidarme de mis actuales compañeros y compañeras de Reporting, con quienes comparto la friolera de 43 horas a la semana, 1800 horas al año, y que, desde hace más de 3 años, han tenido que soportar mis constantes quejas respecto a la tesis. Muchas gracias por hacerme disfrutar del trabajo y por considerarme vuestro amigo.

Aunque ya no me dedique profesionalmente a la Psicología (y a veces piense que haber elegido esta opción laboral me ha supuesto más dificultades que otra cosa), todos los años dedicados a la Facultad de Psicología de la UCM me han llevado a conocer profesionales de una calidad docente e investigadora excepcional. Aunque la consecuencia más importante de haber entrado en dicha facultad a los 18 es sin duda mi amiga Silvia, mi confidente, a quien le agradezco que siga en mi vida aun habiendo pasado tantos años.

No me olvido de Aluche, el barrio de Madrid donde crecí y donde, afortunadamente, sigo construyendo mi vida. En este barrio se encuentra el colegio e instituto Gamo Diana, donde pasé 15 años de mi vida y donde empezó a fascinarme el mundo de la investigación científica. Hay una parte de este trabajo que se la debo a todo el personal docente del Gamo Diana que alguna vez ha pasado por mi vida. En Aluche es también donde guardo amistades forjadas durante años: Johanna, Juan, Iván, Jaime, Elena, Noah, Mónica, Andrea, Ana... Esta tesis también va dedicada a vosotros. También a todos aquellos que no nombré, pero que han dejado una huella especial en mi vida.

Y por último, esta tesis va dedicada a mi compañera de vida, a Alba, quien tiene reservado el lugar más especial. Alba me conoció en 2020, ya siendo doctorando, y, desde entonces hemos construido una vida en común que no podría hacerme más feliz. Esta tesis ha visto cómo nos enamoramos, cómo empezamos a vivir juntos, cómo aumentamos nuestra familia con nuestra hermosa perrita Mulán. He dedicado mucho tiempo a esta tesis, tiempo que Alba, sin duda, merecía muchísimo más. Pero ella siempre ha estado ahí, apoyándome, creyendo mucho más que yo que la iba a terminar. Alba me ha dado también una familia repartida por Elche, Madrid, Cartagena y Salamanca, los cuales me han acogido y querido desde el primer día como a uno más. Compartir este logro con ella es lo que le da sentido.

Si pudiera volver al pasado, ¿elegiría nuevamente emprender este camino? La verdad que ahora mismo no lo sé. Pero, ¿me arrepiento de algo? Lo cierto es que no.

«En caso de duda, sigue siempre tu olfato»

-Gandalf

Índice

<i>Agradecimientos</i>	4
<i>Índice</i>	7
<i>Listado de publicaciones</i>	11
<i>Tablas y Figuras</i>	12
<i>Glosario de abreviaturas</i>	15
<i>Resumen/Abstract</i>	16
<i>Introducción</i>	19
Capítulo 1. El olfato: una aproximación teórica a sus correlatos neurobiológicos y conductuales	20
1.1 Introducción a la neurobiología del olfato	21
1.2 Bases neuroanatómicas del olfato	22
1.2.1 Procesamiento olfatorio en el sistema nervioso periférico	22
1.2.1.1 ¿Qué es un olor?	22
1.2.1.2 El epitelio olfatorio	22
1.2.2 Procesamiento olfatorio en el sistema nervioso central	25
1.2.2.1 El bulbo olfatorio	25
1.2.2.2 Áreas corticales primarias	27
1.2.2.4 Corteza orbitofrontal	30
1.2.2.5 Amígdala, hipocampo y otras regiones superiores	31
1.3 Componentes del olfato	33
1.3.1 Los procesos componentes del olfato	33
1.3.1.1 Umbral olfatorio	35
1.3.1.2 Discriminación olfatoria	36
1.3.1.3 Identificación olfatoria	38
1.3.2 Olfato, aprendizaje y memoria	41
1.3.3 Olfato y procesamiento emocional	42
1.4 La disfunción olfatoria	44

1.4.1 Prevalencia de la disfunción olfatoria en la población general _____	45
1.4.2 Características y factores de riesgo asociados a las alteraciones olfatorias _____	47
1.4.2.1 Edad _____	47
1.4.2.2 Tabaco y alcoholismo _____	48
1.4.2.3 Género _____	50
1.4.2.4 Otros factores _____	51
1.4.3 Etiología de la disfunción olfatoria _____	53
1.4.3.1 Patologías de las vías aéreas _____	53
1.4.3.2 Daño cerebral adquirido _____	55
1.4.3.3 Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas _____	58
1.4.3.4 Alteraciones congénitas _____	60
1.4.3.5 Otras causas _____	61
1.4.4 Diagnóstico de las alteraciones olfatorias y posibles tratamientos _____	63
1.4.4.1 Diagnóstico de la disfunción olfatoria _____	63
1.4.4.2 Tratamiento de la disfunción olfatoria _____	69
Capítulo 2. La medida psicométrica del olfato _____	74
2.1 ¿Por qué es necesario medir el olfato? Introducción a la medida psicométrica _____	75
2.1.1 La medida de lo inobservable _____	75
2.1.2 Marcos teóricos de la psicometría _____	76
2.1.3 Fiabilidad y estabilidad de un instrumento psicométrico _____	78
2.1.4 El proceso de validación de un instrumento psicométrico _____	79
2.2 Psicometría aplicada a la detección de la disfunción olfatoria _____	82
2.3 Tests psicométricos destacados para la medida del olfato _____	85
2.3.1 Tests para la evaluación completa del olfato _____	86
2.3.1.1 Sniffin' Sticks Olfactory Test _____	86
2.3.1.2 Barcelona Smell Test – 24 _____	88
2.3.1.3 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center _____	90
2.3.2 Tests para evaluar componentes específicos _____	92
2.3.2.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test _____	92
2.3.2.2 Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test _____	93
2.3.2.3 Odor Stick Identification Test for the Japanese _____	94
2.3.2.4 Otros tests de identificación _____	95
2.3.3 Tests de screening o cribado _____	96
2.3.3.1 Brief Smell Identification Test _____	96

2.3.3.2 Smell Diskettes Test	97
2.3.3.3 Otros tests de cribado	98
Capítulo 3. El olfato en el envejecimiento normal y patológico	103
3.1 Una aproximación al concepto de envejecimiento	104
3.2 Envejecimiento patológico: la enfermedad de Alzheimer	111
3.2.1 Definición, características y prevalencia	111
3.2.2 Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer	115
3.2.3 Progresión de la enfermedad de Alzheimer	120
3.2.4 Factores de riesgo y protección para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer	124
3.2.5 Criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer	125
3.3 El deterioro cognitivo leve	127
3.3.1 ¿Qué es el deterioro cognitivo leve?	127
3.3.2 Diagnóstico del deterioro cognitivo leve	133
3.3.3 Correlatos fisiológicos y anatómicos del deterioro cognitivo leve	137
3.4 El envejecimiento como un continuo: el declive cognitivo subjetivo	141
3.4.1 Definición de declive cognitivo subjetivo	143
3.4.2 Diagnóstico, progresión y pronóstico del declive cognitivo subjetivo	144
3.5 Olfato y envejecimiento	146
3.5.1 El olfato en el envejecimiento	147
3.5.2 El olfato y el riesgo de demencia	150
3.5.2.1 El olfato en la enfermedad de Alzheimer	150
3.5.2.2 Identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro cognitivo	152
<i>Objetivos, hipótesis y metodología</i>	157
Capítulo 4. Objetivos, hipótesis y metodología	158
4.1 Objetivos de la tesis	159
4.2 Hipótesis de la tesis	161
4.3 Metodologías	165
4.3.1 Estudio 1: Desarrollo de la versión española del Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test: datos normativos y validez de sus medidas paralelas	165
4.3.2 Estudio 2: El papel de la disfunción olfatoria en el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer	172
4.3.3 Estudio 3: ¿Puede la identificación olfatoria ser un factor pronóstico en la detección del deterioro cognitivo en la tercera edad?	179

4.3.4 Estudio 4: Identificación olfatoria como marcador temprano del declive cognitivo 183

Resultados _____ **187**

Capítulo 5. Resultados _____ **188**

5.1 Estudio 1: Development of the spanish version of sniffin’s sticks olfactory identification test: Normative data and validity of parallel measures _____ 188

5.2 Estudio 2: The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis _____ 210

5.3 Estudio 3: Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly? _____ 228

5.4 Estudio 4: Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment _____ 244

Discusión _____ **268**

Capítulo 6. Discusión _____ **269**

6.1 El SSOT-OI como medida válida para la identificación olfatoria _____ 269

6.2. Una aproximación a la relación entre identificación olfatoria y el deterioro cognitivo _ 272

6.3 El valor predictivo de la identificación olfatoria para detectar el deterioro cognitivo ____ 276

6.4 La identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro en otros dominios cognitivos _____ 279

6.5 Olfato y envejecimiento: resultados de la tesis en su conjunto _____ 282

6.6 Conclusiones y líneas futuras de investigación _____ 284

Referencias _____ **287**

Listado de publicaciones

Estudio 1

Delgado-Losada, M. L., Bouhaben, J., & Delgado-Lima, A. H. (2021). Development of the spanish version of sniffin's sticks olfactory identification test: Normative data and validity of parallel measures. *Brain Sciences*, *11*(2), 216. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020216>

Estudio 2

Bouhaben, J., Delgado-Lima, A. H., & Delgado-Losada, M. L. (2024). The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *123*, 105425. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105425>

Estudio 3

Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., Martínez-Zujeros, S., Pallardo-Rodil, B., Gómez-Pavón, J., & Delgado-Losada, M. L. (2023). Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly?. *GeroScience*, *45*(3), 2011-2025. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00779-5>

Estudio 4

Bouhaben, J., Delgado-Lima, A. H., & Delgado-Losada, M. L. (2024). Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, *14*(12), 2978-3000. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14120196>

Tablas y Figuras

Listado de tablas

- Tabla 1. Definición de las principales alteraciones olfatorias.
- Tabla 2. Diferentes evidencias de validez
- Tabla 3. Resumen de los principales tests psicométricos del olfato
- Tabla 4. Principales teorías del envejecimiento desde las aproximaciones biológica, sociológica y psicológica
- Tabla 5. Estadios de la enfermedad de Alzheimer
- Tabla 6. Características cognitivas y conductuales del DCL
- Tabla 7. Pruebas neuropsicológicas más empleadas en la evaluación del deterioro cognitivo leve.
- Tabla 8. Ficha de búsqueda de artículos para el metaanálisis del Estudio 2.
- Tabla 9. Columnas para la codificación de estudios.
- Tabla 10. Batería neuropsicológica aplicada a los participantes en el Estudio 4.

Listado de figuras

- Figura 1. Esquema de los componentes del epitelio olfatorio.
- Figura 2. Organización de las capas del bulbo olfatorio.
- Figura 3. Esquema del recorrido de los tractos olfatorios.

- Figura 4. Imagen por microscopía electrónica de los cilios en el epitelio olfatorio. Estos cilios forman parte de las terminaciones dendríticas de las neuronas receptoras olfatorias.
- Figura 5. Respuesta eléctrica global, medida por EEG, desde la presentación de varios estímulos odorantes.
- Figura 6. Esquema completo de la vía de procesamiento olfatorio.
- Figura 7. A. Tractos axonales obtenidos por tractografía. B. Mismos tractos que en A pero interpolando los segmentos no detectados en la primera imagen (color blanco). C. Vista inferior del encéfalo post-mortem, con el quiasma óptico seccionado.
- Figura 8. Ejemplo de electroolfatografía.
- Figura 9. Ejemplo de olfatómetro.
- Figura 10. Ejemplar del Sniffin Sticks Olfactory Test completo (umbral, discriminación e identificación).
- Figura 11. Ejemplar del Barcelona Smell Test – 24.
- Figura 12. Ejemplar del Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.
- Figura 13. Ejemplar del University of Pennsylvania Smell Identification Test.
- Figura 14. Ejemplar del Smell Diskettes Olfaction Test.
- Figura 15. Prevalencia de la EA en España por grupos etarios.
- Figura 16. Esquema gráfico del proceso de síntesis de placas de proteína beta amiloide.
- Figura 17. Consecuencias de la deposición de los ovillos neurofibrilares de proteína tau.
- Figura 18. Mecanismo de propagación de la patología amiloide por priones.

- Figura 19. Principales biomarcadores para la EA
- Figura 20. Preparaciones histológicas de A) depósitos de proteína beta amiloide en hipocampo, corteza entorrinal e isocorteza y B) diferentes tipos morfológicos de ovillos neurofibrilares de proteína tau en el hipocampo.
- Figura 21. El continuum del envejecimiento.
- Figura 22. Asociaciones entre la IO y la patología tau en regiones temporales, resultados de Risacher et al., 2017.
- Figura 23. Rendimiento en las pruebas de umbral, discriminación e identificación y suma total del SSOT en función de la edad.
- Figura 24. Hoja de registro con la escala visual analógica para registrar la puntuación de intensidad subjetiva del SSOT-OI.

Glosario de abreviaturas

Abreviatura en castellano	Abreviatura en inglés	Descripción
OMS	WHO	Organización Mundial de la Salud
SNC	CNS	Sistema nervioso central
EA	AD	Enfermedad de Alzheimer
DLC	MCI	Deterioro cognitivo leve
DCS	SCD	Declive cognitivo subjetivo
EP	PD	Enfermedad de Parkinson
RM	MRI	Resonancia magnética
RMf	fMRI	Resonancia magnética funcional
TEP	PET	Tomografía por emisión de positrones
TD	DTI	Imagen por tensor de difusión
EEG	EEG	Electroencefalografía
LCR	CSF	Líquido cefalorraquídeo
IO	OI	Identificación olfatoria
DI	OD	Discriminación olfatoria
UO	OT	Umbral olfatorio
SSOT	SSOT	Sniffin' Sticks Olfactory Test-Identificación
SSOT-OI	SSOT-OI	Sniffin' Sticks Olfactory Test
MoCA	MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MMSE	MMSE	Mini-Mental State Examination
EVA	VAS	Escala visual analógica

Resumen/Abstract

El compendio de publicaciones que componen esta tesis doctoral tiene como objetivo principal analizar el papel que juega la identificación olfatoria en el deterioro cognitivo asociado al proceso de envejecimiento. La pérdida del sentido del olfato aumenta con el envejecimiento. Esta pérdida tiene lugar sobre todo en la identificación olfatoria, es decir, la capacidad para reconocer y nombrar olores. El rendimiento de los individuos en la identificación de los olores tiende a empeorar con la edad. Este declive es aún mayor en el contexto del deterioro cognitivo. En condiciones como el deterioro cognitivo leve (DCL) y la enfermedad de Alzheimer (EA), la capacidad de identificación de olores se encuentra notablemente afectada. El declive olfatorio tiende a mostrarse con anterioridad a los primeros síntomas cognitivos. Se considera que la identificación olfatoria puede tener un importante valor clínico como marcador temprano del envejecimiento patológico.

La presente tesis doctoral se compone de cuatro estudios. El Estudio 1 forma parte de la adaptación española de la herramienta psicométrica de evaluación del olfato *Sniffin' Sticks Olfactory Test* (SSOT). Esta herramienta se compone de las pruebas de umbral (UO), discriminación (DO) e identificación de olores (IO). El Estudio 1 se centra en concreto en la obtención de evidencias de validez de la prueba de identificación olfatoria (SSOT-OI). Los resultados de este estudio proporcionan datos normativos para aplicar e interpretar la prueba sobre población española hasta los 90 años. El Estudio 2 es un metaanálisis que busca profundizar en la relación entre los déficits olfatorios y el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Los resultados muestran los efectos metaanalíticos del DCL y de la EA en distintos componentes del olfato. En concreto, el declive olfatorio es mayor en la identificación olfatoria con respecto al umbral de detección de olores y la discriminación olfatoria. Este declive es progresivo, siendo mayor en la EA que en DCL, y mayor en ésta que en el envejecimiento cognitivamente sano. El Estudio 3 analiza el valor predictivo de la medida de IO en la detección del riesgo de deterioro cognitivo en el envejecimiento. Cada participante se clasificó en una categoría de riesgo de deterioro cognitivo (sin riesgo, riesgo leve y riesgo severo) en función de su puntuación en la prueba de cribado *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Los resultados de este estudio destacan que la puntuación del SSOT-OI es un predictor estadísticamente significativo del riesgo de deterioro cognitivo. Esta puntuación también se asocia con los componentes de memoria episódica y funcionamiento ejecutivo del MoCA. Por último, el Estudio 4 se centra en entender la asociación entre la identificación de olores y el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento a través del estudio de las relaciones entre la IO y otros procesos cognitivos, como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, las habilidades visoespaciales y el lenguaje. A

diferencia del Estudio 3, éste incluye una muestra de participantes diagnosticados con DCL y otra muestra de participantes con declive cognitivo subjetivo (DCS). Los resultados reflejan que la identificación olfatoria está asociada con el deterioro en la memoria episódica y semántica, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y atención selectiva. Además, mediante modelos de regresión logística, el estudio muestra cómo la IO es un predictor significativo a la hora de discriminar entre participantes cognitivamente sanos, participantes con DCS y participantes con DCL.

Los resultados de la tesis, en su conjunto, sostienen que la IO ejerce como predictor estadísticamente significativo del DCS y del DCL. Para ello esta medida debe proceder de instrumentos fiables, válidos y adaptados a la población objetivo. Como conclusión, la identificación olfatoria es un potencial marcador temprano para la detección de la demencia. En consecuencia, la evaluación del olfato podría ser incorporada a los protocolos de valoración del riesgo de deterioro cognitivo y de EA.

The main objective of the compendium of publications that make up this doctoral dissertation is to analyze the role played by olfactory identification in the cognitive deterioration associated with the “normal” and pathological aging process. Smell loss increases with aging. This loss occurs mainly in olfactory identification, i.e. the ability to recognize and name odors. Individuals' performance in odor identification tends to worsen with age. This decline is even greater in the context of cognitive impairment. In conditions such as mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD), the ability to identify odors is markedly impaired. In this context, olfactory decline tends to show up earlier than the first cognitive symptoms. It is considered that olfactory identification may have important clinical value as an early marker of pathological aging.

This doctoral dissertation consists of four studies. Study 1 is part of the Spanish adaptation of the Sniffin' Sticks Olfactory Test (SSOT), a psychometric tool for olfactory assessment. This tool is composed by odor threshold (OT), odor discrimination (OD) and odor identification (OI) tests. Study 1 focuses specifically on providing evidence for the validity of the odor identification test (SSOT-OI). The results of this study provide normative data for the application and interpretation of the test scores in the Spanish population up to the age of 90. Study 2 is a meta-analysis that aims to deepen the relationship between olfactory deficits and cognitive decline associated with ageing. The results show the meta-analytic effects of mild cognitive impairment and AD on the different components of olfaction (OT, OD, OI and global olfaction). In particular, the decline in OI is greater OT and OD. This decline is progressive, greater in AD than in MCI, and greater in MCI than in cognitively healthy ageing. Study 3 examines the predictive value of the OI measure in detecting the risk of cognitive impairment in aging. Each participant was classified into a cognitive impairment risk category (no

risk, mild risk, and severe risk) based on his or her score on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening test. The results of this study highlight that the SSOT-OI score is a statistically significant predictor of the risk of cognitive impairment. This score is also associated with the episodic memory and executive function components of the MoCA. Finally, Study 4 focuses on understanding the relationship between OI and age-related cognitive decline by examining the relationships between OI and other cognitive processes, such as memory, attention, executive function, visuospatial skills, and language. Unlike Study 3, this study includes a sample of participants diagnosed with MCI and another sample of participants with subjective cognitive decline (SCD). Results show that OI is associated with impairments in episodic and semantic memory, working memory, executive function, and selective attention. In addition, using logistic regression models, the study shows that OI is a significant predictor in discriminating between cognitively healthy participants, participants with SCD, and participants with MCI.

Overall, the results of the dissertation support that OI is a statistically significant predictor of SCD and MCI. This measure needs to be derived from reliable, valid instruments adapted to the target population. In conclusion, OI is a potential early marker for the detection of dementia. Consequently, olfactory assessment could be incorporated into protocols for risk assessment of cognitive impairment and AD.

Introducción

Capítulo 1. El olfato: una aproximación teórica a sus correlatos neurobiológicos y conductuales

El primer capítulo de la tesis está dedicado a presentar las bases teóricas/aspectos teóricos sobre/relacionados con el sentido del olfato presenta el sentido del olfato. En primer lugar, se abordan las bases neurobiológicas de la vía de procesamiento olfatorio, desde la cavidad nasal hasta la neocorteza. A continuación, se dedica un epígrafe a los componentes de la función olfatoria -umbral, discriminación e identificación de olores. También se abordan las relaciones entre el olfato y los procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria, y entre el olfato y las emociones. Una vez concluida la exposición sobre el procesamiento olfatorio estándar, el siguiente epígrafe se centra en la disfunción de este procesamiento, y se analizan los factores de riesgo para la disfunción olfatoria y sus posibles etiologías. Para finalizar, los dos últimos epígrafes abordan el diagnóstico de la disfunción olfatoria y sus posibles tratamientos, poniendo énfasis en el entrenamiento olfatorio.

1.1 Introducción a la neurobiología del olfato

Olfato (del latín *olfactus*) es un **sentido químico**, cuyos receptores (quimiorreceptores) reciben la estimulación de las sustancias químicas que hay en el aire (olores u odorantes). El olfato desempeña un papel crucial en la interacción de los seres vivos con su entorno, ya que contribuye significativamente a moldear preferencias, tomar decisiones y modular interacciones sociales

La neurobiología del olfato implica/se centra en un entramado de procesos biológicos y psicológicos a través de los cuales los olores son percibidos, procesados e interpretados por el cerebro. Las bases biológicas del olfato radican en el **sistema olfatorio**: una compleja red de estructuras responsables del procesamiento de las señales olfatorias. Esta red comienza en la cavidad nasal, lugar donde se sitúa el **epitelio olfatorio**. El epitelio olfatorio abarca un área pequeña de ambas cavidades nasales, está situado en la parte superior de la cavidad nasal, en el borde de los cornetes superiores y encima de la superficie opuesta del tabique nasal. En el epitelio olfatorio las moléculas odoríferas se unen a receptores olfativos situados en las neuronas sensoriales altamente especializadas llamadas **neuronas olfatorias receptoras**. Estas neuronas reaccionan a moléculas odorantes específicas e inician una cascada de procesos bioquímicos que transmiten, a través del nervio olfativo, las señales olfatorias al sistema nervioso central (SNC).

Ya en el SNC, la estructura cerebral que sirve como centro de inicio para el procesamiento olfativo es el **bulbo olfatorio**. Hay dos bulbos olfatorios, situados en la fosa craneal anterior, inferior a la cara orbitaria del lóbulo frontal, uno encima de cada fosa nasal. Desde aquí, las señales resultantes del procesamiento de moléculas odorantes viajan a otras regiones cerebrales, entre las que destacan el córtex piriforme, la amígdala y el hipocampo, **regiones asociadas con la memoria y las emociones**. Este compendio de regiones cerebrales es esencial para el correcto desarrollo de procesos psicológicos relacionados con el procesamiento olfatorio, como pueden ser la identificación de olores, la memoria olfativa o la generación de respuestas emocionales ante determinados estímulos olfativos. Por ejemplo, determinados olores tienen la capacidad de elicitar recuerdos, y la de otorgarles una valencia emocional negativa o positiva.

El objetivo principal de este capítulo es abordar la neurobiología del procesamiento de estímulos olfatorios. Este objetivo incluye hacer un repaso por las bases neuroanatómicas del olfato, así como por las conductas y procesos psicológicos relacionados con esta base biológica. Asimismo, se tratará la importancia del olfato a través de su disfunción.

1.2 Bases neuroanatómicas del olfato

1.2.1 Procesamiento olfatorio en el sistema nervioso periférico

1.2.1.1 ¿Qué es un olor?

El olfato es un complejo proceso psicofisiológico cuyo fundamento es la síntesis de un *objeto perceptivo* a través de la captación y procesamiento de su *olor* por el *sistema olfatorio*. Antes de comenzar, es preciso entender la naturaleza de este tipo de estímulos sensoriales.

¿Qué es un olor? A nivel bioquímico, **un olor es un conjunto de moléculas lo suficientemente liviano como para ser transportado por vía aérea** (Gottfried, 2010). Dicho conjunto puede estar compuesto desde unas pocas moléculas hasta cientos de ellas. Un olor es un *estímulo quimiosensorial* procesado por el sistema olfatorio. Por tanto, sus características principales son su **naturaleza química** y su **vía aérea de transporte**. De estas dos características se deriva una tercera, los olores son estímulos **inconsistentes** (Wilson & Stevenson, 2003). La exposición de un olor en la nariz puede variar en función de parámetros como la temperatura, dirección e intensidad del aire en el momento de exposición, o la humedad del ambiente (Gottfried, 2010). Por ejemplo, el olor de una comida recién salida del horno es más intenso que el de una recién salida de la nevera, debido a la temperatura que alcanza el aire alrededor del alimento. La cuarta característica de los olores es su **complejidad**. Los olores empleados en la investigación de laboratorio clásica suelen ser compuestos químicos sencillos, monomoleculares (e.g. el n-butanol en Hummel et al., 1997). Sin embargo, los olores del mundo real son mucho más complejos y con muchos más matices, ya que están formados por decenas e incluso centenares de moléculas diferentes (e.g. los perfumes).

Así, el sistema olfatorio tiene como objetivo principal la integración de todos los elementos que componen un olor del mundo real en un *objeto perceptivo*. La complejidad de los estímulos olfatorios y su inconsistencia son dos desventajas con las que debe contar este sistema a la hora de realizar una integración de todas las características de un olor en un objeto perceptivo. Esta integración es *holística*; o, dicho de otro modo, el olor como un *todo* es más que la *suma de sus partes*. Por tanto, la percepción de olores es una percepción *configurable* (Kay et al., 2005).

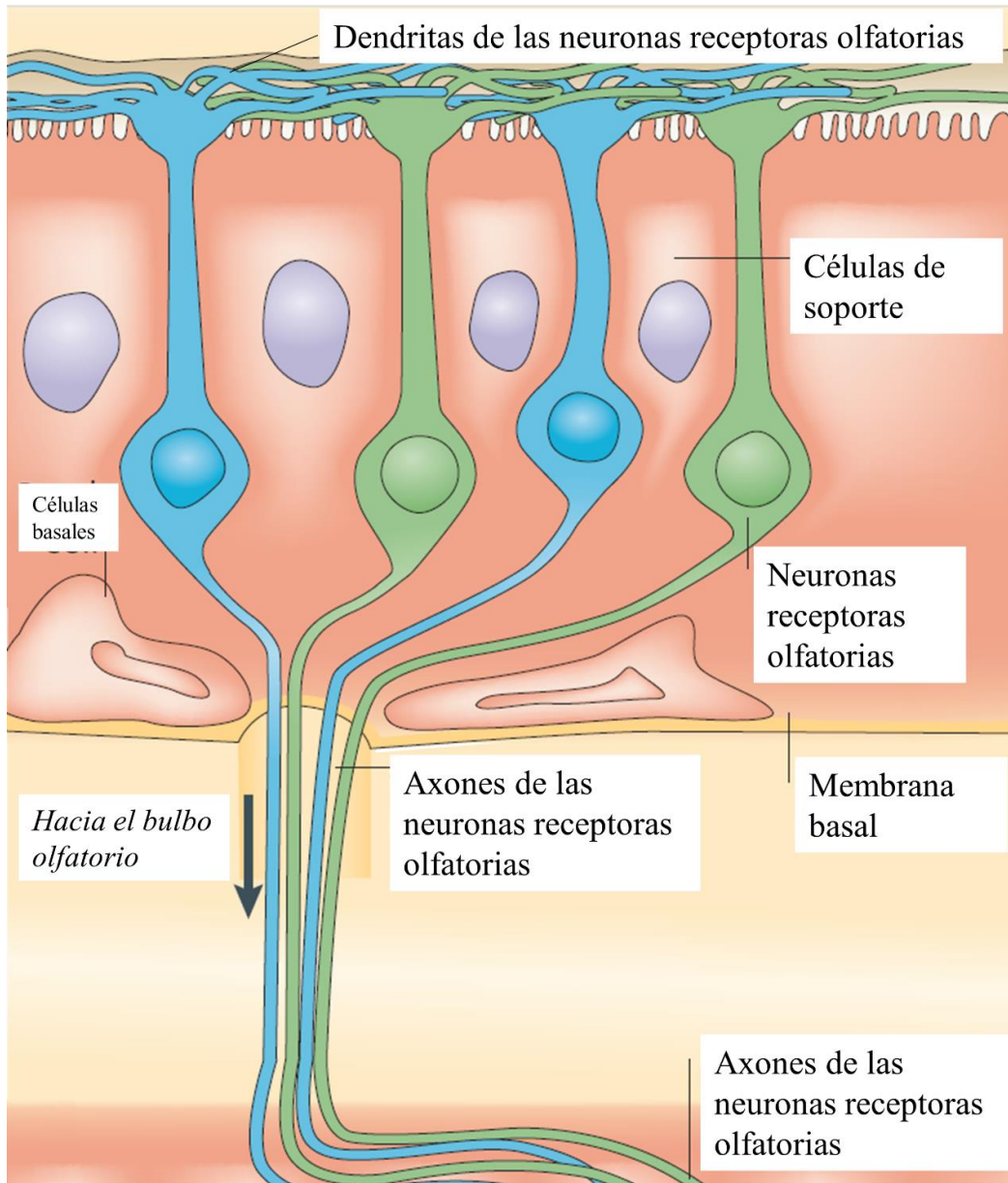
1.2.1.2 El epitelio olfatorio

La entrada de los estímulos olfatorios al cuerpo humano se produce a través de la cavidad nasal. En el interior de la cavidad nasal se encuentra el **epitelio olfatorio**. Este tipo de tejido **cuenta con receptores sensoriales especializados en captar moléculas odorantes y transducirlas en señales**

neuronales (Munger et al., 2009; Wilson & Stevenson, 2003). Estos receptores son las **neuronas olfatorias receptoras**, ya mencionadas en la introducción.

Figura 1

Esquema de los componentes del epitelio olfatorio.



Nota. Adaptado de Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641.

Las neuronas receptoras olfatorias son neuronas sensoriales aferentes, es decir, neuronas que envían señales nerviosas hacia el SNC. Estas neuronas cuentan con una serie de características muy relacionadas con su función sensorial. La primera característica es que son neuronas bipolares. Tanto el axón como las dendritas surgen desde el soma o cuerpo de la neurona. Los cilios presentes en las dendritas de estas neuronas receptoras olfatorias contienen los **receptores olfatorios**. Estos receptores son proteínas que reaccionan y se unen ante las moléculas odorantes. Así, **las dendritas de estas neuronas se extienden por toda la cavidad nasal captando olores**. La captación de odorantes por parte de las proteínas receptoras olfatorias es el detonante de una serie de reacciones llevadas a cabo en el interior de estas células. El resultado de esta cascada de reacciones es la *transducción* del estímulo quimiosensorial (i.e. el olor) a señales eléctricas (i.e. potenciales de acción) capaces de entrar al SNC. Estos potenciales de acción se transmiten a lo largo de los axones de las neuronas receptoras olfatorias. Estos axones llegan hasta el **bulbo olfatorio**, dando comienzo al procesamiento de las señales olfatorias en el SNC. La Figura 1 muestra de manera esquemática la composición del epitelio olfatorio.

La segunda característica de estas neuronas es que cada una se especializa en un solo tipo de proteína receptora (Gottfried, 2010). El genoma humano es capaz de codificar aproximadamente 380-400 tipos de receptores, de manera general (Gottfried, 2010). Aunque cada tipo de receptor tenga una alta afinidad con determinados olores, la relación de unión odorante-receptor es *varios a varios*. Una molécula odorante puede ser captada por varios tipos de receptores; y, al revés, un tipo de receptor puede captar varias moléculas odorantes (Gudis et al., 2012; Firestein, 2001). Esta cualidad de relación varios a varios se corresponde en gran medida a la capacidad de los mamíferos para detectar, discriminar e identificar una amplia cantidad de olores diferentes (Buck & Axel, 1991).

Otra cualidad notable de las neuronas receptoras olfatorias es su plasticidad y capacidad de regeneración. El **epitelio olfatorio** es un tejido organizado en diferentes capas que cuenta con células basales y otras células de soporte. Este conjunto de células se encarga de dar soporte a las neuronas receptoras olfatorias, asegurando su renovación y el mantenimiento de todo este sistema de captación de odorantes a lo largo del desarrollo vital (Iwema et al., 2004; Schwob & Jang, 2006).

Finalmente, y como se expuso anteriormente, la función de las neuronas receptoras olfatorias se relaciona con la *transducción de los estímulos olfatorios*. La transducción es el **proceso de traducción del estímulo olfatorio bioquímico (odorante) en una señal eléctrica que el SNC puede procesar**. Los axones de las neuronas receptoras olfatorias transportan esta señal neuronal mediante potenciales de acción hasta la conexión sináptica con la siguiente estructura a destacar, el bulbo olfatorio. A partir de este punto comienza el procesamiento olfatorio en el SNC.

1.2.2 Procesamiento olfatorio en el sistema nervioso central

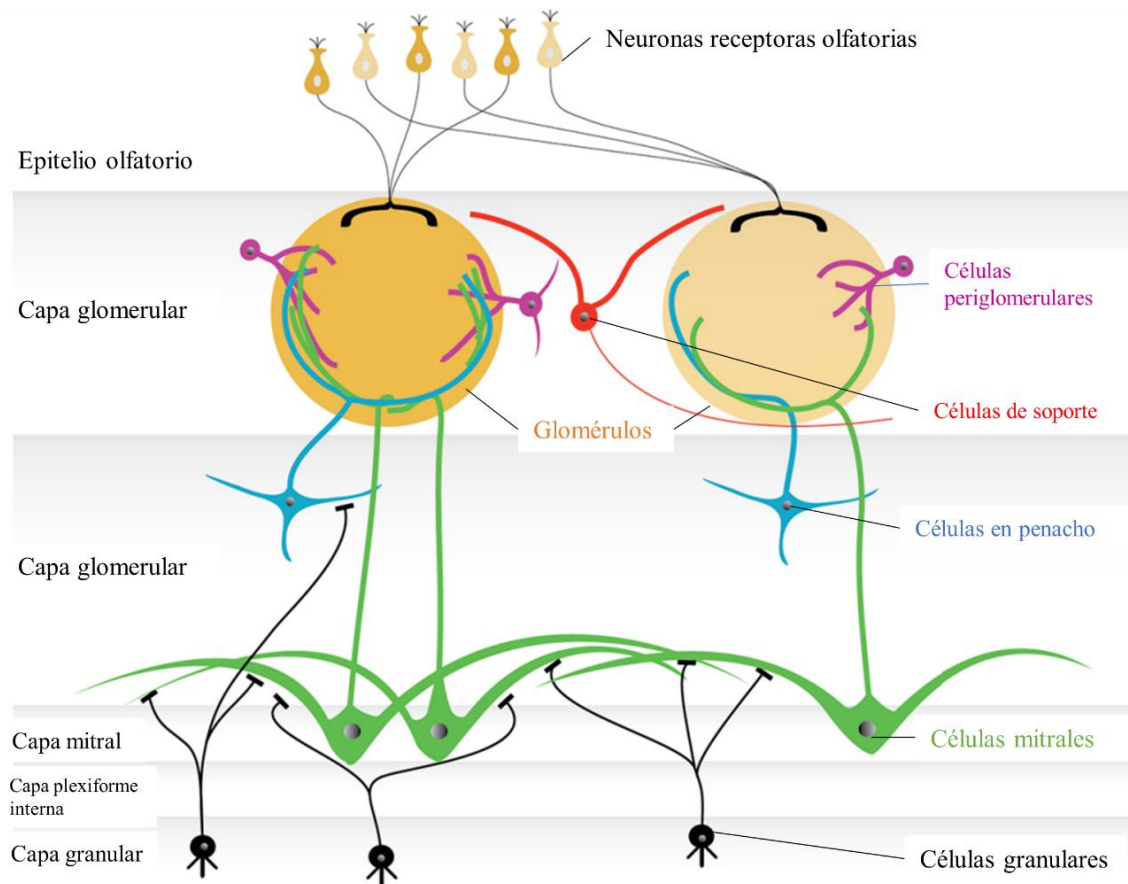
1.2.2.1 El bulbo olfatorio

La primera estación del procesamiento olfatorio en el SNC es el **bulbo olfatorio**. El bulbo olfatorio es una estructura cerebral situada en el **prosencefalo** (i.e. la parte anterior del encéfalo), justo por encima de la cavidad nasal. La arquitectura anatómica del **bulbo olfatorio** está organizada en capas celulares (Nagayama et al., 2014). La Figura 2 muestra una representación esquemática de las siguientes capas que componen el bulbo olfatorio:

- **Capa glomerular.** La capa glomerular es la más externa de todo el bulbo, y la más cercana al epitelio olfatorio. Está compuesta por los *glomérulos*, que son regiones esféricas donde se produce la sinapsis entre los axones de las neuronas receptoras olfatorias del epitelio olfatorio y las dendritas de las neuronas de la capa mitral (Mori et al., 1999). Estas regiones que contienen estructuras celulares que facilitan la sinapsis neuronal también se denominan **neuropilos**.
- **Capa plexiforme externa.** Ésta es una capa de soporte que contiene las dendritas de las neuronas mitrales de la capa homónima. La capa plexiforme externa se sitúa inmediatamente a continuación de la capa glomerular.
- **Capa mitral:** Está compuesta de **células mitrales**, que son neuronas de proyección que juegan un papel clave en la transmisión del estímulo olfatorio. Las dendritas de las células mitrales se extienden hasta la capa glomerular, pasando por la capa plexiforme externa, donde hacen sinapsis con las neuronas receptoras del epitelio olfatorio en los glomérulos. Las células mitrales son neuronas de proyección: neuronas cuyos axones se extienden hacia otras localizaciones del sistema nervioso formando tractos nerviosos.
- **Capa plexiforme interna.** De igual modo que la capa plexiforme externa, la interna también es una capa formada por células de soporte. Esta capa contiene las dendritas de las neuronas granulares.
- **Capa granular:** La capa granular es la más interna de toda la arquitectura del bulbo olfatorio. Esta capa está formada principalmente por **células granulares**. En cuanto a su morfología, son interneuronas, es decir, neuronas de tamaño menor y de axón corto o inexistente que se interconectan con otras neuronas ejerciendo funciones de integración de la señal sensorial. En este caso particular, las células granulares carecen de axón y sus dendritas efectúan sinapsis con las células mitrales en la capa plexiforme externa. Sus cuerpos o *somas* se localizan sobre todo en esta capa, aunque también se han identificado en las capas mitral y plexiforme interna (Price & Powell, 1970b).

Figura 2

Organización de las capas del bulbo olfatorio.



Nota. Adaptado de Nagayama, S., Homma, R., & Imamura, F. (2014). Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 98.

¿Y cómo se relacionan funcionalmente todas estas capas con el procesamiento olfatorio? Previamente, en las neuronas receptoras olfatorias, el estímulo bioquímico del olor ha sido transducido como potencial de acción. Esta señal eléctrica llega hasta los glomérulos de la capa glomerular mediante los axones de estas neuronas receptoras. Como se ha comentado anteriormente, los glomérulos son neuropilos que contienen la sinapsis entre dichas neuronas receptoras y las dendritas de las células mitrales (Mori et al., 1999). Además, una característica a destacar de los **glomérulos** es su **alta especialización**, al igual que ocurre con las neuronas receptoras olfatorias. Cada sinapsis se dedica a procesar características determinadas de las moléculas odorantes (Nagayama et al., 2014). Esta **especialización** contribuye notablemente a **perfilar la señal olfatoria**, facilitando la **discriminación entre diferentes olores** (Mori et al., 2006; Nagayama et al., 2014).

Las células mitrales proyectan una sola dendrita a cada glomérulo. De esta manera, una célula mitral recibe, a través de sus dendritas, múltiples inputs de diferentes neuronas receptoras olfatorias del epitelio (Mori et al., 2006). Una vez que se produce la sinapsis en estos glomérulos, las células mitrales integran y transmiten estas señales olfatorias a través de sus axones. Esta integración de los inputs de diferentes neuronas receptoras olfatorias en cada célula mitral se lleva a cabo con la connivencia de las células granulares a través de un complejo proceso denominado **inhibición lateral** (Chen et al., 2002; Xiong & Chen, 2002). De manera resumida, las células granulares y otras interneuronas colindantes inhiben parte de la actividad local de las células mitrales, favoreciendo la capacidad de discriminación e identificación de olores complejos (Chen et al., 2002; Xiong & Chen, 2002).

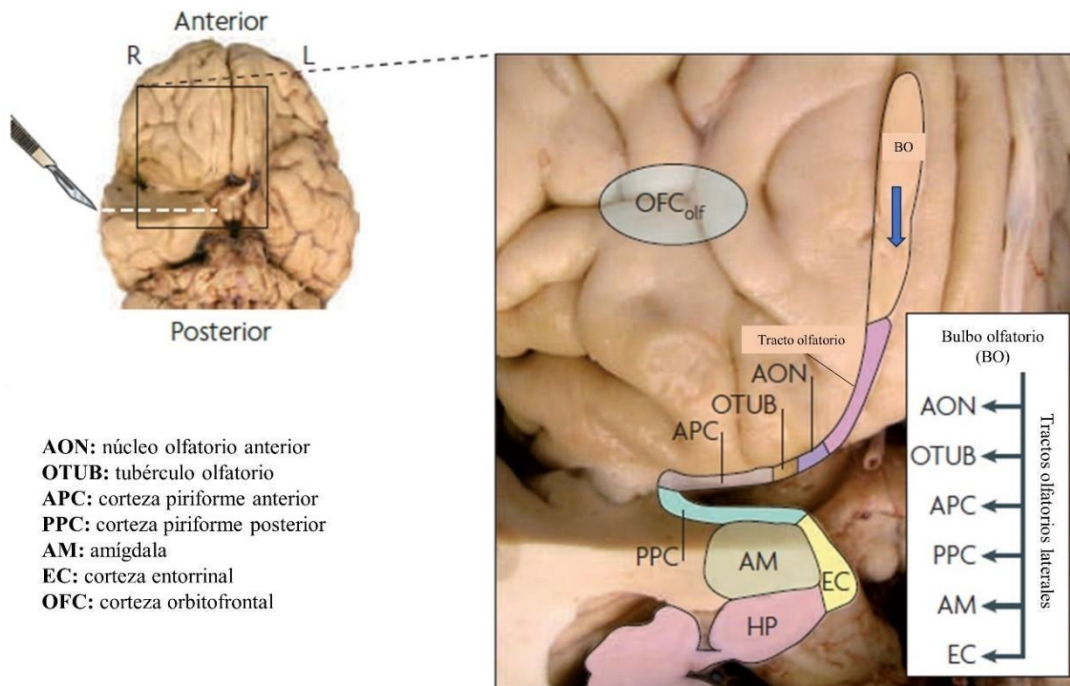
Los axones de las células mitrales se extienden a lo largo de la capa plexiforme externa y se proyectan a áreas corticales superiores, conformando en conjunto el **tracto olfatorio**. Los axones de las células mitrales de cada bulbo forman dos tractos olfatorios que envían las señales neuronales de manera ipsilateral a las áreas corticales superiores.

1.2.2.2 Áreas corticales primarias

Las **señales olfatorias se proyectan desde el bulbo olfatorio hasta el encéfalo** mediante los **tractos olfatorios laterales**. Las diversas ramificaciones (i.e. denominadas estrías olfatorias, Tsutsumi et al., 2017) que se ven en estas proyecciones axonales transmiten las señales olfatorias hasta regiones frontales y temporales, entre las que destacan la corteza piriforme, el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio y la corteza entorrinal (Gottfried, 2010). La Figura 3 muestra un esquema del recorrido de los tractos olfatorios desde el bulbo.

Figura 3

Esquema del recorrido de los tractos olfatorios.



Nota. Adaptado de Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641.

El **córtex piriforme** es una de las primeras **regiones corticales** que participan en el **procesamiento de los estímulos olfatorios** (Johnson et al., 2000; Poo et al., 2022; Zelano et al., 2011). Esta área se localiza en el **lóbulo temporal** y **recibe señales directamente desde las células mitrales del bulbo olfatorio**. Aunque típicamente se denomina *corteza olfatoria primaria*, lo cierto es que ejerce funciones más bien relacionadas con regiones *sensoriales asociativas* (Stettler & Axel, 2009; Zelano et al., 2011). Las *regiones sensoriales asociativas* suelen tener funciones relacionadas con la integración de las diferentes características que componen un estímulo sensorial, con el objetivo de obtener representaciones perceptivas complejas. Esto es lo que ocurre con la corteza piriforme (Stettler & Axel, 2009; Zelano et al., 2011). Por un lado, en esta área se produce la **integración de diferentes odorantes en una representación del olor más específica y compleja**. Por otro lado, el patrón de conectividad de esta región recuerda mucho al de otras regiones sensoriales asociativas. En base a evidencias obtenidas a partir de modelos animales con ratas o conejillos de Indias, se ha postulado que algunas poblaciones de neuronas piramidales de la corteza piriforme proyectan sus

axones a regiones neocorticales, como la corteza prefrontal (Chen et al., 2003; Johnson et al., 2000) y orbitofrontal (Yonemori et al., 2000). Además, estudios en humanos empleando técnicas de neuroimagen funcional han probado que la corteza piriforme muestra signos de actividad durante la realización de tareas de procesamiento cognitivo superior (Cerf-Ducastel & Murphy, 2006, Gottfried et al., 2002, Plailly et al., 2008). Por ejemplo, Gottfried et al. (2004) utilizaron resonancia magnética funcional (RMf) en una tarea de codificación de un odorante relacionado con un estímulo visual. Observaron una alta actividad en la corteza piriforme en relación con otras áreas que participan en procesos de memoria episódica y aprendizaje asociativo, como el hipocampo anterior. Otro ejemplo es el de Zelano et al. (2009). Estos investigadores recabaron datos de RMf en 12 sujetos durante la realización de una tarea de discriminación de olores en dos condiciones: olores semánticamente identificables (e.g. café, limón) y olores no identificables (compuestos químicos no asociados a estímulos particulares). Los resultados de la RMf mostraron una mayor actividad en regiones frontales (sobre todo, en aquellas asociadas al lenguaje) durante los ensayos con odorantes identificables; en contraposición a una mayor actividad en la corteza piriforme durante los ensayos con odorantes no identificables. Estos resultados sostienen que la corteza piriforme participa, junto con áreas corticales superiores como la corteza prefrontal, en un proceso perceptivo *holístico* como es **la discriminación entre olores**.

La ruta del procesamiento olfatorio a través de los tractos olfatorios también llega al **núcleo olfatorio anterior** (Figura 3). Esta estructura está localizada en el extremo rostral del bulbo olfatorio (Brunert et al., 2023). El núcleo olfatorio anterior está **formado principalmente por neuronas piramidales, dispuestas en dos capas, e interneuronas inhibitorias**. Estas neuronas piramidales comparten características morfológicas, fisiológicas y patrones de conectividad con las neuronas piramidales de otras estructuras sensoriales, como la corteza piriforme (Brunjes & Kenerson, 2010, Kay & Brunjes, 2014). En cuanto a conectividad, el núcleo olfatorio anterior está interconectado con el bulbo olfatorio y la corteza piriforme, recibiendo y proyectando aferencias a ambas estructuras. A su vez, esta estructura también está interconectada con otras áreas relevantes en el procesamiento de olores, como es el **tubérculo olfativo** y el **sistema límbico**. En el plano funcional, el núcleo olfatorio anterior ejerce de *modulador* en el procesamiento de olores. Como se ha comentado ya, su composición se basa principalmente en **neuronas excitatorias piramidales de proyección e interneuronas inhibitorias**. Estos dos tipos de neurona **aumentan y disminuyen, respectivamente, sus potenciales de acción para facilitar o impedir** la transmisión de las señales olfatorias (Brunjes & Kenerson, 2010; McGinley & Westbrook, 2011). La participación de estas dos clases de neuronas contribuye a la regulación de la conectividad en el sistema olfatorio, facilitando la discriminación de diferentes olores, así como la supresión de señales irrelevantes en la percepción holística del odorante. También

es importante destacar que en el núcleo olfatorio anterior se produce tanto *propagación* de la señal sensorial hacia otras áreas corticales como la *retropropagación* de vuelta al bulbo olfatorio.

1.2.2.4 Corteza orbitofrontal

Continuando con su ruta, los tractos olfatorios también proyectan sus axones a otras áreas corticales de gran relevancia en el olfato. Una de estas regiones es la **corteza orbitofrontal** (Gottfried & Zald, 2005; Li et al., 2010), considerada un área clave en el procesamiento olfatorio en primates (Plailly et al., 2008). La corteza orbitofrontal recibe **aferencias directas** desde la **corteza olfatoria primaria o piriforme** (concretamente, desde las neuronas piramidales de la corteza piriforme, Yonemori et al., 2000; Ekstrand et al., 2001). La corteza orbitofrontal también **recibe proyecciones indirectas** desde el **bulbo** y la **corteza piriforme** a través de tractos transtalámicos, es decir, conexiones axonales que pasan por el tálamo. Estos tractos se proyectan desde la corteza piriforme hasta el núcleo medio-dorsal del tálamo y de ahí al córtex orbitofrontal ventrolateral (Igarashi et al., 2012, Mori et al., 2013).

La corteza orbitofrontal se encarga de la **integración multimodal de información sensorial**; o, dicho de otro modo, combina las señales olfatorias con información de otros sistemas sensoriales como la vista, el oído o el tacto para generar una experiencia perceptual conexa y coherente (Rolls, 2006, 2019, Shepherd, 2006). También es un área que participa en el reconocimiento y representación de la valencia afectiva que puedan tener los estímulos sensoriales (i.e. participa en reconocer y representar si un estímulo es agradable, desagradable, etc) y ayuda en las funciones ejecutivas de planificación conductual y toma de decisiones.

Sin embargo, una de las funciones más relevantes de la corteza orbitofrontal es la **estimación del valor predictivo de los olores** (Rolls, 2019), siendo este valor predictivo de especial relevancia para la regulación conductual (Gottfried & Zelano, 2011). Por ejemplo, el huevo podrido emite un olor compuesto principalmente por sulfuro de hidrógeno. Este estímulo posee un valor predictivo basado en que es un olor desagradable, y, por tanto, la fuente emisora de este olor debería evitarse. Esta relación entre el olor, su valor emocional (agrado/desagrado) y la conducta consecuente de evitación se construye gracias al aprendizaje asociativo (Kringelbach et al., 2003; Rolls et al., 2003). La corteza orbitofrontal ejerce un papel mediador en el establecimiento de estas relaciones asociativas. Li et al. (2006) midieron mediante RMf la respuesta cortical de un grupo de individuos que participaron en una tarea de aprendizaje olfatorio basada en la habituación. Expusieron a los participantes a dos olores mentolados y dos florales durante periodos prolongados (3 sesiones de exposición de 30 minutos, aproximadamente, cada una). Sus resultados muestran que el efecto de la exposición prolongada favorecía la discriminación entre los olores similares de los pares (mentolados y florales), y que este efecto de habituación estaba relacionado con actividad funcional en la corteza piriforme y

orbitofrontal. El estudio de caso único de Li et al. (2010), con RMf en un paciente con anosmia severa debido a daño cerebral en la corteza orbitofrontal derecha, coincide con estas conclusiones.

1.2.2.5 Amígdala, hipocampo y otras regiones superiores

Una particularidad del procesamiento olfatorio es su conexión directa con las estructuras del sistema límbico (Rolls, 2015). La **amígdala** es una estructura límbica muy importante, y está íntimamente relacionada con el procesamiento emocional. La amígdala recibe **proyecciones directas** desde la **corteza piriforme**, sin necesidad de pasar por el tálamo (centro subcortical que recibe señales de las otras modalidades sensoriales), lo que permite un procesamiento rápido de las señales olfatorias (Jin et al., 2016). Esta conexión corteza piriforme-amígdala es recíproca, facilitando la integración de los estímulos olfatorios con información de carácter emocional. En relación con esto, Sadrian & Wilson (2015) estudiaron la conectividad entre la corteza piriforme y la amígdala en roedores mediante metodología basada en la optogenética (i.e. técnica que aplica ingeniería genética para implementar cadenas de proteínas fotosensibles en las neuronas, para poder estudiarlas de esta manera (Lim & LeDue, 2017)). Sus conclusiones en base a los resultados hallados fueron que la región basolateral de la amígdala modula la actividad de la corteza piriforme posterior durante el procesamiento de olores.

Por otro lado, la **corteza entorrinal** también juega un papel clave en el olfato. Esta región cortical, situada en el **lóbulo temporal medial**, participa activamente en la **integración** de inputs sensoriales, incluyendo **señales olfatorias** (Baxter, 2009; Insausti et al., 1995). Recibe aferencias directas del bulbo olfatorio, como comprobaron Chapuis et al. (2013) en roedores. En este estudio, vieron cómo la corteza entorrinal lateral recibe aferencias de las células mitrales del bulbo olfatorio y de las neuronas piramidales de la corteza piriforme. La corteza entorrinal también ejerce de enlace entre el hipocampo y corteza piriforme (un área olfatoria primaria). Como se explicará a continuación, el **hipocampo** es una estructura límbica muy relacionada con el aprendizaje y la memoria. Hace algunos años se identificó un circuito neuronal diferenciado entre el córtex entorrinal lateral y las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo (Li et al., 2017). Este circuito sería una evidencia neuroanatómica de la transferencia de inputs olfatorios al hipocampo para la consolidación de los procesos mnésicos. Por tanto, la corteza entorrinal estaría relacionada con la codificación y recuperación de recuerdos relacionados con el olfato, así como con la generación de relaciones asociativas entre olores y contextos o sucesos (Wilson et al., 2014).

El hipocampo es otra de las estructuras límbicas íntimamente relacionada con el olfato. El **hipocampo** es una estructura subcortical, parte del sistema límbico, esencial para la formación, consolidación y recuperación de recuerdos. Recibe **proyecciones de la corteza entorrinal y de la corteza piriforme** (Li et al., 2017). Por ejemplo, este estudio con roedores evidencia que las neuronas recién formadas

(de hasta 21 días) en el giro dentado del hipocampo de roedores reciben aferencias de la corteza piriforme (De la Rosa-Prieto et al., 2015). Una posible hipótesis para estos resultados es que las experiencias olfatorias pueden influir en la neurogénesis en el hipocampo. El hipocampo también está interconectado con el núcleo olfatorio anterior, estructura de la que se ha hablado como parte de las áreas olfatorias primarias. El núcleo olfatorio anterior ejerce una función moduladora de las señales olfatorias, propagando o inhibiendo potenciales de acción. Aqrabawi et al. (2016) encontraron que la interconexión entre el hipocampo ventral y el núcleo olfatorio anterior (concretamente, el pars medialis) se relaciona con el procesamiento olfatorio. Posteriormente, Aqrabawi & Kim (2018), en un estudio con roedores, observaron que el hipocampo transmite información al núcleo olfatorio anterior durante una tarea de memoria episódica olfatoria. La alteración de estas proyecciones entre el hipocampo y el núcleo olfatorio anterior afectaba negativamente al rendimiento conductual en la tarea de memoria episódica.

El **tálamo e hipotálamo** son dos estructuras subcorticales relevantes en el procesamiento de olores. Están **relacionadas principalmente con la regulación de respuestas autónomas y endocrinas**. Respecto al tálamo, aunque tradicionalmente se ha considerado que el sistema olfatorio no pasa por éste, se han hallado fibras que conectan la corteza piriforme con el núcleo dorsomedial del tálamo (Igarashi et al., 2012; Mori et al., 2013). Estudios como el de Plailly et al. (2008) muestran, mediante RMf, cómo el tálamo dorsomedial participa en el procesamiento consciente de olores mediante su conectividad con la corteza piriforme. Esta vía transtalámica entre la corteza piriforme y el tálamo mediodorsal se proyecta a la corteza orbitofrontal y se relaciona con componentes del olfato como la discriminación entre olores. Courtiol et al. (2019) demostraron, en su estudio en roedores, cómo un incremento en la conectividad entre la corteza piriforme y el núcleo dorsomedial del tálamo se relacionaba con la actividad en la corteza orbitofrontal durante una tarea de discriminación de olores.

En cuanto al **hipotálamo**, éste es una estructura relacionada con la homeostasis y con respuestas autónomas como la sed, el hambre o las conductas sexuales. En relación con el olfato, el hipotálamo recibe **proyecciones** de la **corteza piriforme**, siendo esta vía de tractos de gran relevancia para la **integración multimodal** de señales olfatorias y gustativas (Kringelbach et al., 2012) y para la relación de olores con respuestas homeostáticas y endocrinas. El hipotálamo también recibe aferencias del núcleo olfatorio anterior y de la corteza piriforme, estando relacionadas éstas con posibles respuestas autónomas a estímulos olfatorios (e.g. respuesta de saciedad) (Price et al., 1991).

1.3 Componentes del olfato

El epígrafe anterior se ha centrado en las bases neuroanatómicas del olfato. Esta neurobiología del sistema olfatorio no capta por completo la complejidad de este proceso sensorio-perceptivo. La percepción de un olor va más allá del proceso biológico e implica también varios procesos cognitivos que lo convierten en una experiencia psicológica.

1.3.1 *Los procesos componentes del olfato*

Un olor en el mundo real es un estímulo complejo compuesto por multitud de moléculas odorantes más simples. Por ejemplo, el olor de un marisco cocinado (e.g. una almeja) está compuesto por 49 odorantes diferentes (Sekiwa et al., 1997). El procesamiento del olfato implica la **integración holística de todos los componentes de un olor en un único objeto perceptual**. Se añade el epíteto *holístico* porque el objeto perceptual obtenido es más que la suma de sus partes; es decir, el estímulo olfatorio resultante es más que la suma de las moléculas odorantes simples que lo componen. Esta **transición** desde el procesamiento sensorial de los olores, descrito en la sección anterior, a su integración holística en un objeto perceptivo se denomina **percepción olfatoria** (Gottfried, 2010). Una importante característica de la percepción olfatoria, que no poseen otros procesos perceptivos como la vista o la audición, es que es **unitaria**. Los siguientes axiomas derivan de la percepción olfatoria como experiencia unitaria (Stevenson & Attuquayefio, 2013):

- i. **Sólo podemos percibir un único objeto perceptivo o percepto al mismo tiempo.** No podemos experimentar más de un olor al mismo tiempo (Yeshurun & Sobel, 2010).
- ii. **El objeto perceptivo o percepto no puede descomponerse en partes.** En los casos de olores complejos o mixturas, existen individuos capaces de detectar notas. Por ejemplo, los perfumistas son capaces de detectar notas de olores complejos en un perfume (madera, almizcle, floral, etc). Sin embargo, estos profesionales entrenados no tienden a detectar más de tres o cuatro *notas* en una mixtura compleja de olores como corresponde a un perfume (Livermore & Laing, 1996, 1998).
- iii. **El objeto perceptivo es experimentado como un *todo*,** con una coherencia interna resultante de una integración que va más allá de la *suma de las partes*. Al detectar un objeto visual, podemos descomponer alguna de sus cualidades: forma, color, profundidad, etcétera. Sin embargo, las cualidades de un percepto olfatorio son indistinguibles. En el punto anterior se ha hablado sobre los individuos capaces de distinguir *notas* o elementos de determinados olores complejos, como los perfumes. La suma de estas notas u olores simples en ningún caso podría configurar como suma el olor original.

En consecuencia, los componentes del olfato como experiencia perceptiva pueden sintetizarse en *detección, discriminación e identificación* (Hummel et al., 1997).

1. **Umbral olfatorio o detección de olores.** La detección de olores es el proceso por el cual se percibe la presencia de un olor. La detección se relaciona con el **grado de sensibilidad ante la aparición de un olor**, por lo que el resultado de este proceso es dicotómico: el olor está presente o no lo está. La detección es el proceso más cercano a la neurobiología del olfato, por lo que está muy influenciado por parámetros relacionados con la anatomía del sistema olfatorio.
2. **Discriminación olfatoria.** La discriminación olfatoria es el **proceso de diferenciación entre dos olores, reconociendo que son dos perceptos distintos**. Este proceso es superior a la detección, puesto que va más allá de detectar la presencia de un olor e implica el reconocimiento de características que permitan establecer una relación de igualdad o desigualdad entre dos olores. El resultado de este proceso también es dicotómico, los olores son iguales o diferentes.
3. **Identificación olfatoria.** La identificación olfatoria es el **proceso de reconocimiento de un olor específico mediante la asignación de una etiqueta semántica**. Este proceso implica procesar las características del olor necesarias para establecer una relación directa y unívoca entre éste y una etiqueta semántica aprendida. Aparte del reconocimiento de las características del olor, la identificación olfatoria requiere la participación de procesos cognitivos, como el lenguaje, la memoria o el aprendizaje. La relación entre un olor y su etiqueta semántica ha tenido que ser aprendida previamente. Se puede establecer un ejemplo sencillo con el olor a limón. El olor a limón se genera principalmente por el compuesto molecular *limoneno*. El limoneno es una molécula característica de las frutas cítricas, relacionada con el *olor cítrico* (Thomas & Bessiere, 1989). Una vez detectado el olor a limón, éste debe discriminarse de otros cítricos con el compuesto limoneno en sus cáscaras (e.g. naranja, pomelo). Una vez discriminado el olor a limón, debe asociarse al concepto de limón. Esta asociación es fruto del aprendizaje, y debe recuperarse mediante procesos en los que está involucrada la memoria semántica para lograr identificar el olor a limón. También la relación entre el concepto y la palabra *limón* está mediada por el lenguaje. Este ejemplo pretende resumir la complejidad cognitiva del proceso de identificación de olores. El resultado de la identificación de un olor puede ser dicotómico, pero con matices. En los instrumentos de medida de la identificación olfatoria, se suelen emplear olores complejos (i.e. complejidad molecular), pero poco ambiguos (e.g. café, limón, pescado). Esta medida es dicotómica, de acierto o error. Sin embargo, en el mundo real, la identificación de olores

puede ser un proceso con matices, puesto que la respuesta puede aproximarse más o menos a la etiqueta semántica. Por ejemplo, el olor a pomelo es un olor cítrico pero que puede ser confundido por otros elementos de la misma categoría semántica, como la naranja. Identificar este olor como un cítrico es una aproximación correcta, aunque incompleta, a su etiqueta semántica.

Estos tres componentes también van a ser esenciales a la hora de evaluar la capacidad olfatoria utilizando instrumentos psicométricos, de manera que se pueda proporcionar una métrica objetiva, mensurable y comparable a la experiencia psicológica (Hummel et al., 1997).

1.3.1.1 Umbral olfatorio

El umbral olfatorio o umbral de *detección* es la concentración de odorante mínima necesaria para que éste pueda ser detectado por el sistema olfatorio (Lötsch et al., 2004). Dicho de otra forma, es el **umbral a partir del cual un olor pasa a ser perceptible**, aunque no necesariamente identificable o discernible de otros olores.

El umbral olfatorio es un parámetro crítico que influye notablemente en cómo los olores son detectados, procesados e interpretados. La interacción entre el umbral de detección como proceso cognitivo y el sistema olfatorio ocurre en primer lugar en las neuronas receptoras olfatorias. Las neuronas receptoras del epitelio olfatorio son las responsables primarias de la detección de olores. Es aquí donde comienza la cascada de reacciones fisiológicas que desembocan en la transducción del odorante químico en señal neuronal eléctrica (Munger et al., 2009). Por tanto, la sensibilidad que poseen estos receptores está directamente relacionada con el umbral de detección de olores (Buck & Axel, 1991; Buck, 2000)

La transducción es el conjunto de procesos fisiológicos por los que el odorante químico es convertido en señal eléctrica y transmitido al sistema nervioso (al bulbo olfatorio, concretamente) mediante potenciales de acción. La eficiencia de este proceso también está directamente relacionada con el umbral de detección del olor (Shepherd, 2004). Al igual que el sistema visual puede captar información del entorno a partir de unos pocos fotones de luz, las neuronas receptoras olfatorias disparan el proceso de transducción a partir de una determinada concentración de moléculas odorantes (Bhandawat et al., 2010). Esta cualidad de las neuronas receptoras del epitelio olfatorio no es constante en todos los individuos.

A continuación, la señal transducida, con mayor o menor eficiencia, llega al bulbo olfatorio y desde este *hub* de procesamiento se proyecta a otras regiones corticales mediante los tractos olfatorios. La integridad de estos tractos también está relacionada con el umbral de detección. Por ejemplo, en este

estudio (Nigro et al., 2021) se analizaron mediante neuroimagen por tensor de difusión (DTI) 23 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) concurrente con hiposmia. Los resultados mostraron un descenso significativo en volumen y anisotropía fraccional (medida de integridad de la sustancia blanca) de los tractos olfatorios, en comparación a los controles sanos.

Finalmente, cabe destacar otros factores psicológicos y ambientales que influyen en el umbral de detección de un olor. Por un lado, tenemos factores ambientales, como la humedad, la presión atmosférica y la temperatura, que pueden afectar a un estímulo químico-físico como es un olor. Kuehn et al. (2008) comprobaron cómo las condiciones de presión atmosférica y humedad ambiental pueden afectar al umbral de detección, encontrando que en promedio los umbrales de detección eran menores en condiciones de humedad ambiental y con presión atmosférica alta. Por otro lado, tenemos los factores psicológicos. Un ejemplo de factor psicológico es la atención: la expectativa ante un olor predispone a su detección. Plailly et al. (2008) pusieron a prueba esta hipótesis mediante un paradigma de atención selectiva a odorantes y tonos acústicos, utilizando también la RMf. Sus resultados mostraron mayor sensibilidad en la detección olfatoria cuando se pedía prestar atención a la presentación del olor. Estos resultados conductuales estaban relacionados con la actividad en la red talamocortical, así como con la proyección del área dorsomedial del tálamo y el córtex orbitofrontal.

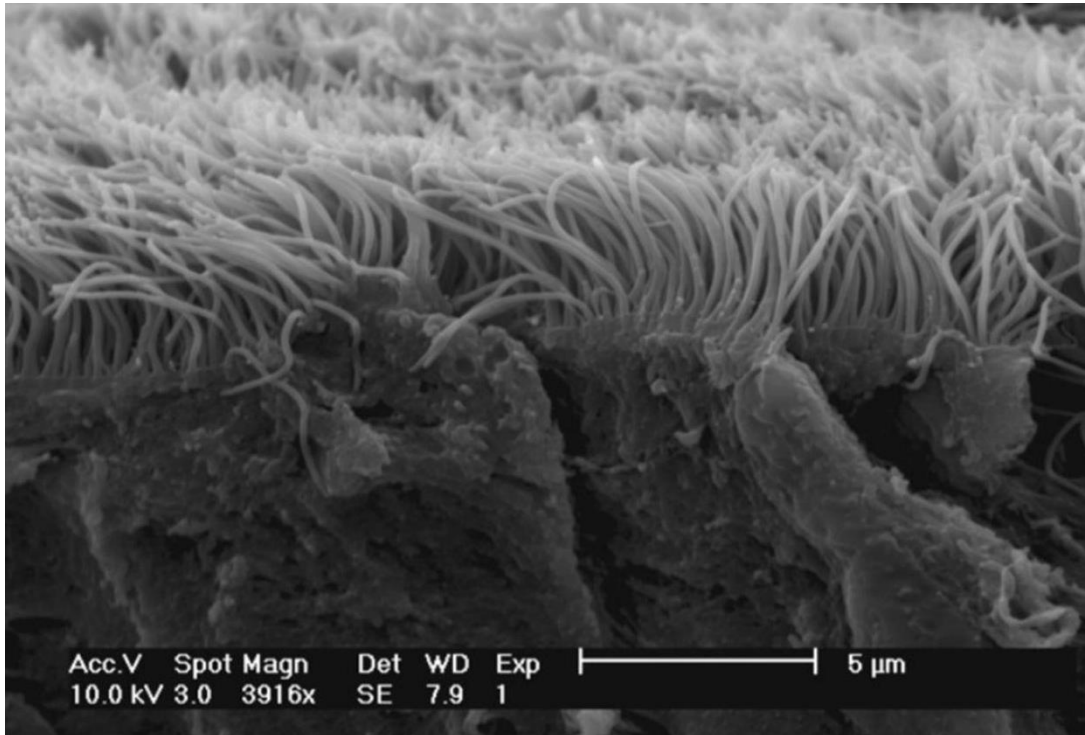
1.3.1.2 Discriminación olfatoria

La **discriminación olfatoria** es la capacidad para **distinguir diferentes olores**, ya sean simples o complejos, y considerarlos como objetos perceptivos o perceptos diferentes. Esta capacidad es la responsable de diferenciar múltiples olores, incluso aquellos que son químicamente similares (Stevenson & Wilson, 2007).

La discriminación olfatoria está vinculada a varios estadios del procesamiento olfatorio a nivel biológico. En primer lugar, las neuronas receptoras del epitelio olfatorio son un elemento clave en la discriminación de olores. Como ya se ha mencionado en el epígrafe del epitelio olfatorio, el genoma humano puede codificar aproximadamente 380-400 tipos de receptores (Gottfried, 2010). Cada receptor expresa un tipo de proteína específica que reacciona químicamente con determinadas moléculas odorantes. La relación proteína codificada-odorante detectado no es 1:1; cada proteína se puede combinar con varios odorantes determinados. Esta cualidad de las neuronas receptoras olfatorias de reaccionar ante conjuntos de moléculas odorantes y generar combinaciones es fundamental para discriminar olores (Malnic et al., 1999). La Figura 4 muestra una imagen ampliada por microscopía electrónica de los cilios de las dendritas de las neuronas receptoras olfatorias en el epitelio.

Figura 4

Imagen por microscopía electrónica de los cilios en el epitelio olfatorio. Estos cilios forman parte de las terminaciones dendríticas de las neuronas receptoras olfatorias.



Nota. Imagen ampliada 3916x de un epitelio olfatorio sin alteraciones. Tomado de Gudis, D., Zhao, K. Q., & Cohen, N. A. (2012). Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 26(1), 1-6.

Las combinaciones de moléculas odorantes captadas por las neuronas receptoras olfatorias llegan al bulbo olfatorio mediante la sinapsis entre estas neuronas receptoras y las neuronas mitrales en los glomérulos de esta capa del bulbo. **Los patrones de activación e inhibición neuronal dentro del bulbo olfatorio son esenciales en el proceso de discriminación olfatoria** (Wilson & Mainen, 2006). Estudios anatómicos sobre animales (ratones, concretamente) han puesto de manifiesto la relación entre la regeneración de interneuronas de la capa granular del bulbo con el desempeño en tareas de discriminación de olores (Alonso et al., 2006, Gheusi et al., 2000, Mandairon et al., 2006). Estudios de neuroimagen en humanos adultos también han obtenido resultados convergentes. Buschhüter et al. (2008) hallaron una correlación sólida entre el volumen del bulbo olfatorio en humanos y su desempeño en tareas de discriminación olfatoria. Decrementos en el volumen del bulbo, que implican pérdida de sustancia gris y blanca, en distintas patologías, están relacionados con peores rendimientos

en discriminación olfatoria (Negoiias et al., 2010a con depresión mayor; Kandemirli et al., 2021 con COVID-19).

Los tractos olfatorios proyectan la señal neuronal desde el bulbo a áreas de la corteza encefálica que componen la **corteza olfatoria primaria**. La región más relevante a la que llegan aferencias de los tractos olfatorios es la **corteza piriforme**. La corteza piriforme integra las características de las señales olfatorias, teniendo un papel protagonista en la creación de los objetos perceptuales que representan distintos olores. La corteza piriforme cuenta con una vía de proyección directa hacia la corteza orbitofrontal. Esta región está muy relacionada con la discriminación entre olores. Por ejemplo, Seubert et al. (2013) encontraron que la volumetría de materia gris de la corteza orbitofrontal está directamente relacionada con el desempeño en una tarea de discriminación olfatoria. Una posible explicación es, que la corteza orbitofrontal participa en la toma de decisiones relacionadas con las asociaciones recompensa-castigo. Otra región cortical superior que participa en los procesos de discriminación de olores es la corteza entorrinal, interconectada también con la corteza piriforme. Bitzenhofer et al. (2022) encontraron actividad en dos tipos de neuronas de la corteza entorrinal lateral durante el procesamiento de olores en roedores: neuronas piramidales y neuronas en forma de abanico (*fan neuron*). La actividad de estos dos tipos de neuronas era mayor durante el inicio de las aspiraciones, y sus picos de actividad eléctrica se correlacionaron con la intensidad del olor. Por tanto, estos resultados aportan evidencia de la relación de la corteza entorrinal con la discriminación olfatoria.

Finalmente, los factores psicológicos y contextuales también influyen en la discriminación olfatoria. Un ejemplo de factor psicológico es el aprendizaje. Ya se comentó en epígrafes anteriores que las neuronas receptoras olfatorias y las neuronas del bulbo poseen una alta capacidad de plasticidad y regeneración (Iwema et al., 2004; Schwob & Jang, 2006). El aprendizaje puede estar relacionado con esta capacidad. En este estudio animal, Alonso et al. (2006) detectaron un incremento de las poblaciones de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio tras el entrenamiento en ratones con una tarea de discriminación olfatoria. Estas poblaciones neuronales no sólo crecían con nuevas células, sino que además se optimizaba su organización espacial. Estos resultados pueden estar relacionados con una mejora en la discriminación de olores.

1.3.1.3 Identificación olfatoria

La identificación olfatoria es el **proceso por el que se reconoce y nombra un olor específico**. Este proceso implica asociar el mismo con un concepto, recuperando esta etiqueta de la memoria semántica (Larsson et al., 2000). La identificación olfatoria es un proceso cognitivo complejo relacionado con la memoria, el aprendizaje y el lenguaje.

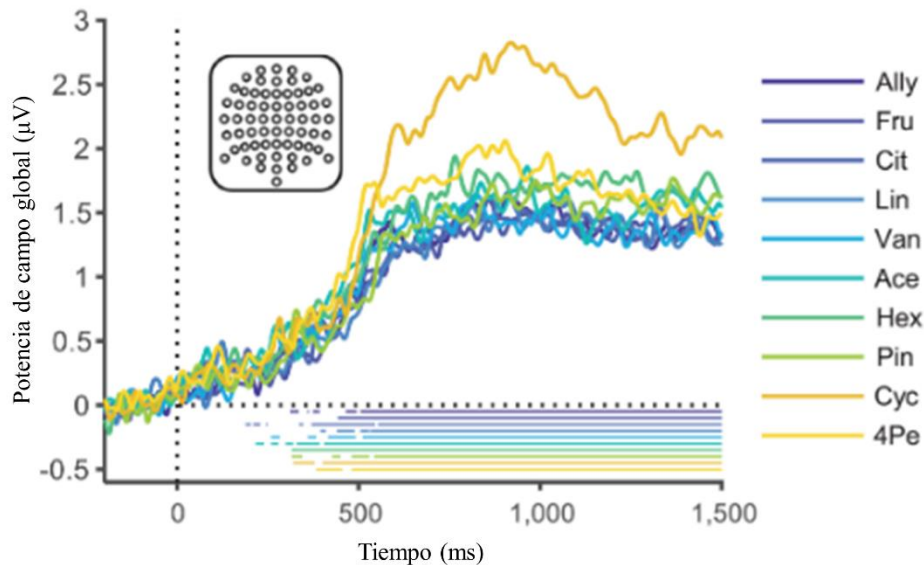
Este proceso está muy interrelacionado con numerosas fases del procesamiento olfatorio. Al igual que en el umbral de detección y en la discriminación olfatoria, las neuronas receptoras del epitelio y el bulbo olfatorio juegan un papel muy importante. Los patrones neuronales de activación e inhibición llevados a cabo en el bulbo olfatorio son esenciales para fases subsecuentes en la identificación olfatoria (Lundstrom et al., 2011; Wilson & Mainen, 2006). Seubert et al. (2013a) mostraron una relación significativa entre el volumen de materia gris en el bulbo olfatorio con el desempeño en una tarea de identificación olfatoria.

La conectividad entre el bulbo olfatorio y las regiones primarias del olfato como el córtex piriforme también está íntimamente relacionada con la identificación de un objeto olfatorio. Iravani et al. (2020) observaron, a través de datos obtenidos por encefalografía (EEG) durante una tarea de identificación de olores, dos patrones de conectividad bulbo olfatorio-corteza piriforme relacionados con el proceso de identificación de un olor en adultos sanos. Al aspirar un odorante se observa, en primer lugar, un patrón de conectividad abajo-arriba (*bottom-up*) entre el bulbo y la corteza piriforme en bandas beta (12-30 Hz) y gamma (30-90 Hz), que son de alta frecuencia. Este proceso abajo-arriba se desarrolla hasta los 1000 milisegundos (ms) de aspiración, disminuyendo la frecuencia progresivamente desde las bandas gamma de 70 Hz a los 100 ms, 35 Hz a los 500-600 ms y llegando a beta de 16 Hz a los 740-840 ms. De manera recíproca al proceso abajo-arriba, se produce otro patrón de conectividad arriba-abajo (*top-down*) recíproco, desde el córtex piriforme al bulbo, en bandas de baja frecuencia, desde theta (4-8 Hz) en 3 Hz hasta delta (menos de 3 Hz). En relación con la tarea de identificación olfatoria, los resultados de este estudio concluyen que, a partir de los 100 ms de aspiración del odorante, el sistema olfatorio obtiene la suficiente información como para conformar un percepto semántico del olor presentado. Estudios posteriores como el de Yang et al. (2022) sostienen la influencia de la conectividad bulbo-corteza piriforme en bandas gamma en tareas de identificación olfatoria. Kato et al. (2022) siguieron esta línea, empleando una tarea de identificación olfatoria (10 odorantes con etiqueta semántica reconocible), y recogiendo datos psicofisiológicos mediante EEG. En base a sus resultados, concluyeron que la representación neural del olor se genera entre los 100 y los 350 ms desde su presentación, implicando actividad en áreas de la corteza olfatoria primaria (i.e córtex piriforme). Tras la representación neuronal emerge la representación perceptual, entre los 300 y 600 ms desde la presentación. Esta representación perceptual codifica elementos del olor como su agradabilidad y etiquetas semánticas (e.g. si es un olor *frutal*, *mentolado*, *cítrico*, etc). La Figura 4 se ha extraído de este estudio y muestra la respuesta eléctrica (medida en microvoltios) desde el inicio de la presentación del estímulo olfatorio. En la representación perceptual del olor, la actividad cerebral se extiende a áreas corticales relacionadas con la memoria semántica, el lenguaje y el procesamiento emocional, como el córtex orbitofrontal, hipocampo y amígdala. Otro estudio de los

mismos autores (Kato et al., 2022) aporta también evidencia empírica a la relación entre las oscilaciones theta, beta y gamma en el córtex piriforme durante una tarea de identificación de olores. Como ya se ha expuesto en párrafos anteriores, identificar un olor es una tarea con un componente semántico muy relevante. Esta tarea requiere integrar la información sensorial y perceptual generada por el olor en sí con conocimientos previamente adquiridos relacionados con la memoria y el lenguaje. La participación del aprendizaje, la memoria y el lenguaje, sus regiones y redes asociadas se exponen en el siguiente epígrafe.

Figura 5.

Respuesta eléctrica global, medida por EEG, desde la presentación de varios estímulos odorantes.



Nota. La medida mostrada es la potencia global de campo, es decir, la respuesta eléctrica promediada de los 64 electrodos de la EEG. Cada línea del gráfico representa un odorante, 10 en total. de Kato, M., Okumura, T., Tsubo, Y., Honda, J., Sugiyama, M., Touhara, K., & Okamoto, M. (2022). Spatiotemporal dynamics of odor representations in the human brain revealed by EEG decoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(21), e2114966119.

Finalmente, es importante destacar los factores ambientales y psicológicos. Respecto a los factores psicológicos, es interesante señalar un aspecto especialmente relevante: la **familiaridad** del olor. Identificar un olor con el que se tiene menos vinculación cultural es más complicado, pero no por el olor en sí, si no por la etiqueta semántica. Por este motivo, en las adaptaciones de pruebas de identificación olfatoria se debe tener en cuenta este aspecto. La adaptación a población española del

test de olfato SSOT (Hummel et al., 1997) tuvo en cuenta la familiaridad de las etiquetas semánticas de los odorantes de la prueba de identificación (Delgado-Losada et al., 2020). Otro factor psicológico muy relacionado con lo anterior es el **aprendizaje**. La identificación olfatoria es susceptible de mejorar con el aprendizaje. La exposición repetida a olores, así como su práctica en identificarlos, fortalece las interconexiones entre las regiones relacionadas con el olfato, la memoria y el lenguaje (Larsson et al., 2000). Diversos estudios sobre entrenamiento olfatorio corroboran esta afirmación (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2018; Yoon-Choi et al., 2021).

1.3.2 Olfato, aprendizaje y memoria

Las capacidades olfatorias están relacionadas con el **aprendizaje** y la **memoria**. La **exposición** y la **práctica repetida** en la realización de tareas de discriminación e identificación de olores mejora el desempeño en éstas mediante el **reforzamiento en las conexiones neuronales** involucradas en estos procesos olfatorios (Al Ain et al., 2019; Larsson et al., 2000; Rochefort et al., 2002; Tong et al., 2014). Por ejemplo, a través de variaciones en la plasticidad neuronal del bulbo olfatorio, el aprendizaje es capaz de fortalecer o debilitar la capacidad de discriminación entre estímulos olfatorios (Meng & Riecke, 2020).

Esta plasticidad ante el aprendizaje de los sistemas neuronales involucrados en el olfato es la base fundamental para el entrenamiento olfatorio. El **entrenamiento olfatorio**, como se verá más adelante, se basa en la exposición repetida y pautada a diversos odorantes, con el objetivo de recuperar capacidad olfatoria disminuida. Diversos estudios muestran cómo este tipo de entrenamiento, conductual, basado en el aprendizaje, consigue recuperar la funcionalidad olfatoria, tanto en identificación de olores (Altundag et al., 2015; Geißler et al., 2017; Yan et al., 2017; Yoon-Choi et al., 2021), como en discriminación entre olores (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Mahmut et al., 2020, 2022) y en umbrales de detección (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2018, 2022).

La importancia del aprendizaje en el olfato está relacionada también con la participación de la memoria. El **procesamiento olfatorio** comparte sustratos neurales con los procesos de **memoria** (De la Rosa-Prieto et al., 2015), en particular, aquellos relacionados con las **regiones temporo-mediales y orbitofrontales** de la corteza encefálica. El **hipocampo** destaca como estructura esencial para la consolidación y recuperación de los recuerdos. En relación con el procesamiento olfatorio, el hipocampo participa en la integración de los inputs olfatorios con la información espacial y contextual que rodea dichos inputs, y permite la consolidación de recuerdos olfatorios vívidos y detallados (Eichenbaum & Lipton, 2008). Esta funcionalidad del hipocampo para con la memoria y el olfato no sería posible sin la participación de la corteza entorrinal y la corteza piriforme. La integración del

hipocampo con la corteza entorrinal y otras estructuras del sistema olfatorio, como la corteza piriforme es fundamental a la hora de generar una experiencia olfatoria comprensiva, y así conectar olores con localizaciones, momentos, emociones, etcétera (Levy et al., 2004), y permitir la consolidación en la memoria a largo plazo de recuerdos olfatorios complejos. Adicionalmente, la corteza orbitofrontal, como ya se ha indicado previamente, también juega un papel fundamental en la percepción consciente de olores, así como en la asociación de un olor con su etiqueta semántica. Por tanto, es una región esencial a la hora de nombrar odorantes e incluirlos en la memoria semántica (Dahmani et al., 2018; Savic & Berglund, 2004).

Por tanto, el aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos muy relacionados con el olfato. El sentido del olfato es plástico y maleable. La exposición y práctica repetida puede modificar las conexiones biológicas y funcionales del sistema olfatorio para mejorar la capacidad del individuo en la percepción de los olores. De igual manera, la memoria juega un papel clave en la vinculación de un odorante con su etiqueta verbal, y con la inclusión de esta asociación en los campos semánticos de la memoria a largo plazo.

1.3.3 Olfato y procesamiento emocional

El olfato también está íntimamente relacionado con los procesos emocionales, y puede influir en el estado de ánimo y en la propia conducta. **La relación entre olfato y emoción es compleja, ya que involucra distintas áreas y sistemas en el cerebro.** Por ejemplo, el **hipotálamo** es una estructura relacionada con la homeostasis, con respuestas autónomas como la sed, el hambre o las conductas sexuales, y con el olfato. El hipotálamo recibe **inputs olfatorios** que emplea para influir en las respuestas psicológicas y conductuales del organismo. Por ejemplo, el olor a comida puede tanto elicitar una respuesta autónoma de apetito como activar la digestión (Schaal & Porter, 1991). Otros olores, con valencia emocional negativa, pueden provocar otras respuestas conductuales como la evitación (e.g., comida en mal estado) o incluso respuestas autónomas como el reflejo emético.

Un fenómeno muy interesante que relaciona olfato, memoria y emociones es la capacidad que tiene este sentido para activar un recuerdo de carácter emocional ante la presentación de determinados odorantes (Green et al., 2023). Este fenómeno se conoce como **efecto Proust**, en honor al escritor francés Marcel Proust, que en su obra magna *En busca del tiempo perdido* describe cómo el olor de una magdalena mojada en té evoca recuerdos de su infancia. Una de las posibles explicaciones a este fenómeno tiene que ver con que los **inputs olfatorios** pueden ser provecados procesar sin necesidad de pasar por el tálamo, transmitiéndose directamente a regiones cerebrales relacionadas con el **sistema límbico**, como la amígdala y el hipocampo (Noto et al., 2021; Sullivan et al., 2015), que

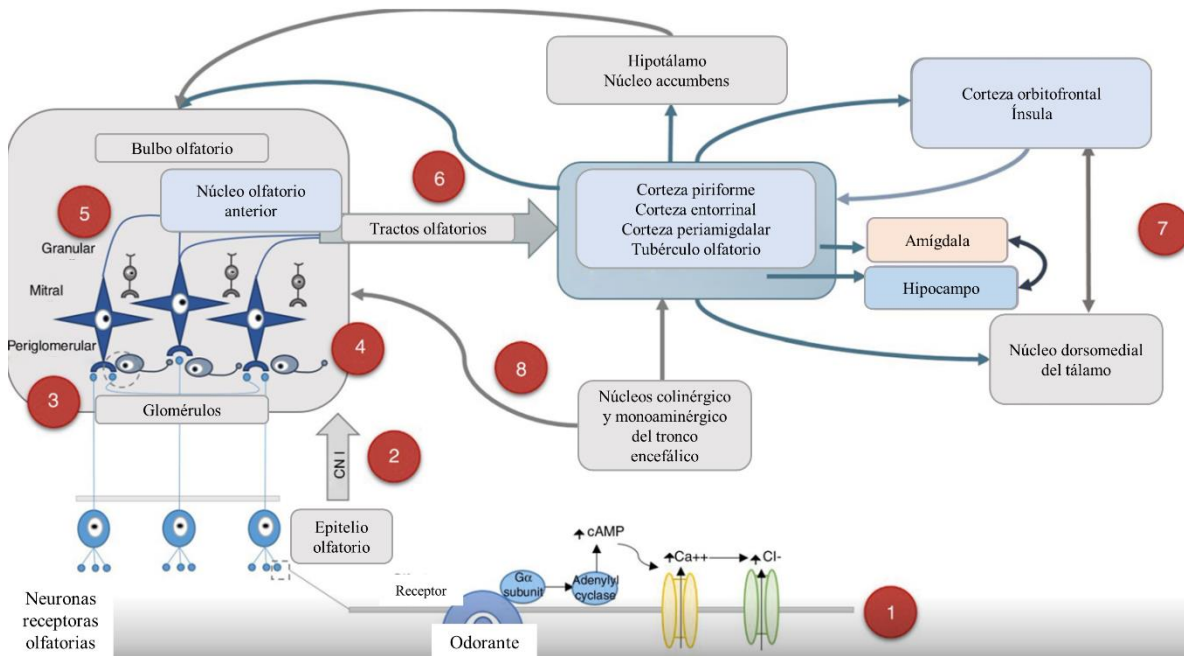
participan a su vez en el procesamiento emocional (Catani et al., 2013; Ehrlichman & Bastone, 1992). Esta ruta directa en el procesamiento olfatorio favorece el impacto emocional de determinados olores, y permite a estos evocar recuerdos vívidos y claros de una manera más efectiva en comparación a otros estímulos sensoriales (Thomas & Papesh, 2022). A su vez, la relación del hipocampo con la corteza entorrinal y la corteza piriforme permite la consolidación a largo plazo de recuerdos olfatorios ricos en detalles, como se indica en el epígrafe anterior. Toda esta interconexión entre regiones asociadas al olfato con otras regiones superiores como el hipocampo o la amígdala puede ser responsable de la capacidad de un estímulo olfatorio para generar un fenómeno tan profundo y característico.

Varios estudios sostienen esta hipótesis. Por ejemplo, Glachet & El Haj (2019) comprobaron que, al utilizar un odorante (olor a canela) como disparador o señal en una tarea de recuerdo autobiográfico libre, incluso pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) pueden recuperar recuerdos más detallados y emocionalmente positivos que sin la presentación del odorante. Lin et al. (2018) exploraron las diferencias individuales en la capacidad de discriminación olfatoria y comprobaron que las emociones generadas a partir de determinados olores eran más variables y heterogéneas.

En definitiva, determinados olores pueden influir en conductas tanto conscientes como autónomas (i.e. el hambre, la saciedad). Además, la información olfatoria es capaz de evocar recuerdos detallados y emocionales de manera más eficaz que otros estímulos sensoriales. La Figura 6 presenta un esquema completo de la vía de procesamiento olfatorio, incluyendo a las regiones relacionadas con el aprendizaje, la memoria, y las emociones.

Figura 6

Esquema completo de la vía de procesamiento olfatorio.



Nota. Adaptado de Benarroch, E. E. (2010). Olfactory system: functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology*, 75(12), 1104-1109 y de Martínez, N. A., Carrillo, G. A., Alvarado, P. S., García, C. M., Monroy, A. V., & Campos, F. V. (2018). Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*, 81(4), 268-275.

1.4 La disfunción olfatoria

La alteración del sentido del olfato en cualquiera de las partes descritas en los anteriores epígrafes se denomina **disfunción olfatoria**. La disfunción olfatoria abarca diferentes condiciones clínicas, como la anosmia (pérdida total de la capacidad olfatoria) o la hiposmia (pérdida parcial y/o disminución de la capacidad olfatoria).

El objetivo de este apartado es investigar la complejidad de la disfunción olfatoria, ahondando en sus diferentes aspectos. En primer lugar, se analiza su prevalencia en diferentes poblaciones. A continuación, se exploran los diferentes factores de riesgo que contribuyen a la aparición de esta

disfunción, así como sus posibles etiologías. Y en último lugar, se dedica un apartado al diagnóstico y a los posibles tratamientos de la disfunción olfatoria.

Antes de avanzar en el desarrollo del epígrafe 1.4. es adecuado detenerse para proporcionar una serie de definiciones en la Tabla 1, donde se recogen las definiciones de las principales alteraciones olfatorias.

Tabla 1. Definición de las principales alteraciones olfatorias.

Alteración olfatoria	Definición
Anosmia	Pérdida total de la capacidad olfatoria, ya sea reversible o irreversible (Boesveldt et al., 2017; Doty, 2017).
Hiposmia	Reducción significativa de la capacidad para detectar, discriminar y/o reconocer olores (Croy et al., 2014; Hummel et al., 2011)
Disosmia	Término paraguas que engloba cualquier distorsión de la capacidad olfatoria (Leopold, 2002)
Parosmia	Distorsión en la percepción de determinados odorantes (Altundag, 2023). Es decir, percepción errónea de un odorante como otro distinto.
Fantosmia	Percepción de un odorante cuando no está presente (Altundag, 2023; Sjölund et al., 2017). También se conoce como alucinación olfatoria.
Hiperosmia	Percepción anormalmente elevada de los estímulos olfatorios (Di Stadio et al., 2022b, Henkin & Hoyer, 1966).

1.4.1 Prevalencia de la disfunción olfatoria en la población general

La **prevalencia** de la disfunción olfatoria es **altamente variable** en función de la población que se analice, así como de la disfunción olfatoria que se estudie. Uno de los primeros grandes estudios donde se valoró la prevalencia de la disfunción olfatoria en la población general fue el de la *National Geographic Smell Survey* (Wysocki & Gilbert, 1989). En esta encuesta, la capacidad olfatoria fue valorada mediante una prueba de *rascar y oler*. Los participantes recibieron por correo postal una encuesta con varios olores impregnados en tiras de papel. Al rascar el papel, se liberaba el odorante y el individuo debía indicar en el cuestionario si era capaz de olerlo. Los resultados mostraron una prevalencia general del 1% en una muestra de más de 1.2 millones de participantes. Se detectaron también importantes fuentes de heterogeneidad, como la edad (aumento de la prevalencia de

alteración del olfato en función de la edad) y el sexo (menor impacto de alteraciones olfatorias en mujeres).

Estudios posteriores vienen estimando la prevalencia de las disfunciones olfatorias en el **rango del 3% al 30%**. Schubert et al. (2012) encontraron una prevalencia del 3.8% en una muestra de población general (2838 participantes de 21 a 84 años), que ascendía al 13.9% en la cohorte de +65 años. Otros estudios epidemiológicos aumentan esta prevalencia alrededor del 20% o más. Por ejemplo, Liu et al. (2016) evaluaron el olfato en una muestra de 3516 participantes, con una media de edad de 57.5 años, y hallaron una prevalencia general del 17.9%. Otros estudios con cohortes de personas mayores (+65 años) encuentran prevalencias por encima del 20% (Murphy et al., 1992 con un 24.5% o Pinto et al., 2014 con un 26.5%), en incluso por encima del 30% (DeVore et al., 1992, con un 39%), aunque con mayor heterogeneidad en la población general analizada. Estas evidencias vienen a sustentar la alta variabilidad en la aparición de disfunciones olfatorias en población general sin otros diagnósticos, cuya prevalencia tiende a ser mayor en grupos etarios a partir de 60 años (Corwin et al., 1995; Kondo et al., 2020; Sorokowska et al., 2015b).

En el metaanálisis de Desiato et al. (2021) se valoró la prevalencia de la disfunción olfatoria en más de 175000 individuos sanos a través de 25 estudios epidemiológicos. Los estudios que componen la revisión evalúan el déficit olfatorio tanto con métodos subjetivos (cuestionarios) como con métodos objetivos (pruebas de rendimiento), en diferentes dimensiones del olfato (identificación de olores, umbrales olfatorios, rendimiento general). A nivel **general**, encontraron una **prevalencia** de las alteraciones olfatorias del **22.2%** en población sin otras afecciones. Este valor aumenta cuando se usan métodos objetivos para la detección del déficit, llegando al 28.8%. Este resultado contrasta con la prevalencia estimada a partir de estudios que utilizan únicamente métodos subjetivos para la detección de alteraciones del olfato, que apenas llega al 9.5%. Esta comparativa puede suponer una evidencia sobre las diferencias en cuanto a la capacidad de diagnóstico entre las pruebas objetivas y las subjetivas. Un factor determinante en la variabilidad de la prevalencia en este metaanálisis es la edad. En estudios con cohortes cuya media de edad no supera los 55 años, la prevalencia de déficits olfatorios está en un 7.5%, mientras que ésta aumenta hasta un 34.5% en estudios cuyas cohortes tengan una media de edad superior a los 55 años. La edad como factor de riesgo en el desarrollo de alteraciones olfatorias se discutirá en el siguiente epígrafe.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios comentados han venido haciendo referencia a la población estadounidense. En Europa, han destacado también investigaciones como la de Bramerson et al. (2004) sobre población sueca (prevalencia del 19.1% en población general), la de Rouby et al. (2011) sobre población francesa (5.6% en adultos y 16% en adultos mayores), la de Seubert et al. (2017)

también sobre población sueca (24.8% en adultos mayores), o la de Cavazzana et al. (2018), sobre población alemana (11.54% en adultos mayores). Respecto a **investigaciones sobre la prevalencia de alteraciones del olfato en población española**, cabe destacar el estudio *OLFACAT* (Mullol et al., 2012a), una encuesta sobre la valoración del olfato aplicada sobre aproximadamente 10000 individuos sanos en Cataluña. De manera similar a la encuesta de *National Geographic* (Wysocki & Gilbert, 1989), la valoración del olfato en este estudio se basó en una prueba de *raspar y oler*. Encontraron **valores generales de prevalencia del 19.4%**, de los cuales un 19.1% se corresponden con pérdidas parciales o afecciones leves (hiposmia) y un 0.3% con pérdida total del olfato (anosmia).

Finalmente, cabe destacar cómo la pandemia de COVID-19, provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha impactado en la prevalencia de disfunciones olfatorias en población general. Uno de los síntomas más frecuentes, visto desde el inicio, era la pérdida parcial y/o total del olfato y del gusto (Giacomelli et al., 2020; Vaira et al., 2020). Esta pérdida solía ser transitoria, ya que el olfato y el gusto se recuperaban a medida que el paciente se recuperaba de la infección. Sin embargo, estudios posteriores han mostrado que la pérdida parcial o total de olfato puede persistir en el tiempo (Parma et al., 2020; Delgado-Losada et al., 2022). Por este motivo, y en base al impacto de esta pandemia a nivel global (más de 776 millones de individuos que han pasado la infección, de acuerdo con el reporte epidemiológico de la OMS (OMS, 2024)), la prevalencia de las disfunciones olfatorias en población general se ha visto afectada. En el metaanálisis de Saniasiaya et al. (2020) se observó una prevalencia del 47.85% en pacientes de COVID-19, a partir de 83 estudios y más de 27000 individuos.

La disfunción olfatoria es una entidad clínica frecuente, con prevalencias altas en poblaciones determinadas (e.g. tercera edad), pero con poco reconocimiento. Las causas de las alteraciones olfatorias son muy diversas, y sus consecuencias variables. Por tanto, entender la prevalencia de las alteraciones olfatorias es esencial a la hora de ejercer la práctica clínica y de establecer líneas de investigación orientadas al tratamiento de estos problemas.

1.4.2 Características y factores de riesgo asociados a las alteraciones olfatorias

1.4.2.1 Edad

La edad es un factor clave en el deterioro de la capacidad olfatoria. El **envejecimiento** normal (sin otros diagnósticos o comorbilidades) suele implicar el **deterioro progresivo en la capacidad olfatoria** (Doty et al., 2014, Doty, 2017). En el epígrafe anterior se ha comentado la variabilidad en la prevalencia de las disfunciones olfatorias en población general en relación con la edad. Estudios poblacionales como el de Brämerson et al. (2004) muestran un incremento constante de la prevalencia de alteraciones olfatorias (hiposmia y anosmia) a partir de los 50 años.

La pérdida olfatoria suele venir acompañada de **alteraciones estructurales en el epitelio olfatorio, el bulbo y la corteza olfatoria**. La superficie de tejido en el bulbo olfatorio se ve reducida con la edad. Este decrecimiento se cree que está asociado a la aparición de células metaplásticas en el epitelio (Kovács, 2004, Paik et al., 1992). Estas células tienden a reemplazar a las células especializadas en el procesamiento olfatorio. El envejecimiento también conlleva una reducción en las interneuronas del bulbo olfatorio, que contribuye a la aparición de disfunciones olfatorias (Ahnaou et al., 2020, Kondo et al., 2020).

Otros posibles mecanismos tienen que ver con alteraciones significativas en regiones corticales relacionadas con el olfato y la memoria, como el **hipocampo** y la **corteza entorrinal**. Tian et al. (2022), en este estudio longitudinal emplearon la resonancia magnética (RM) sobre una muestra de más de 500 participantes, y encontraron que el rendimiento en identificación olfatoria está relacionado con la atrofia cortical en el hipocampo y en la corteza entorrinal. Por tanto, un mejor rendimiento en identificación olfatoria se asocia a una atrofia más lenta en estas áreas. Además, en las áreas cognitivas, un mejor rendimiento en identificación olfatoria se asocia a un declive más lento en memoria, atención y velocidad de procesamiento (Makizako et al., 2014; Wehling et al., 2016). Estos resultados sugieren que el declive olfatorio asociado al envejecimiento podría ser un factor antecedente del deterioro cognitivo, mediando en esta relación atrofas específicas en hipocampo, corteza entorrinal y otras áreas temporales. Pero no solo la atrofia, también la **pérdida de volumen cortical**, la **disminución del grosor cortical** y la **integridad de los tractos de sustancia blanca** en regiones específicas son indicadores asociados a este declive olfatorio (Martínez et al., 2018; Segura et al., 2013). Shen et al. (2013) proporcionaron evidencia acerca de cómo la pérdida de volumen cortical asociada al envejecimiento en la corteza orbitofrontal se correlaciona con el declive en la capacidad olfatoria. En esta línea de investigación, otros estudios sostienen que la **pérdida de volumen cortical en áreas relacionadas con el olfato**, como la corteza entorrinal, el parahipocampo y la corteza piriforme **se asocia con la pérdida total o parcial de la capacidad olfatoria** (Bitter et al., 2010; Iizuka et al., 2021; Jesmanas et al., 2021). Otros estudios poblacionales muestran que **el deterioro en la capacidad olfatoria se relaciona con el aumento de la incidencia de deterioro cognitivo en adultos mayores** (Schubert et al., 2008). En el Capítulo 3 de esta tesis se presentan las hipótesis y evidencias que relacionan el envejecimiento (normal y patológico) con la pérdida de capacidad olfatoria y el deterioro cognitivo.

1.4.2.2 Tabaco y alcoholismo

El consumo habitual y prolongado de **tabaco** es un factor importante relacionado con la aparición de alteraciones olfatorias, ya sean transitorias o crónicas. Un estudio poblacional muy relevante respecto

a este tema es el publicado por Glennon et al. (2019). Con una muestra de más de 7000 participantes encuestados, de los cuales aproximadamente el 47.7% eran fumadores habituales, encontraron que la ventaja de desarrollar alteraciones del olfato era significativamente superior (OR = 1.36) en fumadores que en no fumadores. Además, el **tabaquismo crónico** puede afectar al olfato **directa o indirectamente**, a través de patologías relacionadas que pueden prolongarse en el tiempo. Estas patologías relacionadas con el tabaco van desde la metaplasia escamosa de la mucosa olfatoria (i.e. sustitución de las células epiteliales de las mucosas nasales) (Yee et al., 2009), hasta las alteraciones inflamatorias e incluso cardiovasculares (Conen et al., 2011; Tonstad et al., 2009). **La disfunción olfatoria asociada puede cronificarse y durar años**, como demuestran Siegel et al. (2019). En este estudio poblacional longitudinal, con más de 3500 participantes, relacionaron el rendimiento olfatorio con el tabaquismo y las patologías asociadas, y comprobaron que la disfunción olfatoria en fumadores habituales podía llegar a persistir incluso hasta 15 años después de dejar de fumar. Sin embargo, a pesar de que la disfunción olfatoria en el tabaquismo puede cronificarse, esto no implica que sea irreversible. En la revisión sistemática realizada por Ajmani et al. (2017) concluyen que el consumo habitual de tabaco se asocia con un incremento en el riesgo de alteraciones del olfato, aunque dicho incremento no es significativo en ex-fumadores. Estos resultados apoyan la hipótesis de la **reversibilidad** de los efectos del tabaco en relación con la pérdida olfatoria.

Un último apunte con respecto al efecto del tabaco en el olfato tiene que ver con la **figura del fumador pasivo**: aquella persona que no fuma, pero inhala el humo de quién está fumando de manera habitual (e.g. entre convivientes). El estudio de Çengel Kurnaz et al. (2021) compara el rendimiento olfatorio en umbrales, discriminación e identificación olfatoria en fumadores activos, pasivos y no-fumadores, encontrando que el rendimiento olfatorio global promedio en fumadores activos y pasivos era significativamente más bajo que en los no-fumadores.

En relación con el **consumo habitual de alcohol** también se han encontrado asociaciones con las alteraciones olfatorias. En el citado estudio poblacional de Glennon et al. (2019), la posibilidad de desarrollar alteraciones del olfato era muy superior en fumadores que además consumían alcohol habitualmente (OR = 1.36 en fumadores vs OR = 1.96 en fumadores que además consumían con frecuencia alcohol). La dependencia al alcohol está asociada con la disfunción olfatoria, y esta disfunción puede servir como pista o indicador de la severidad de otras enfermedades relacionadas con el alcoholismo (Maurage et al., 2014). Una hipótesis de esto puede ser que las alteraciones quimiosensoriales que provoca el consumo continuado de alcohol se relacionan con déficits cognitivos y sensoriales (Brion et al., 2015). Otra fuente de evidencia sobre la relación entre el alcohol y las alteraciones olfatorias, tiene que ver con el síndrome alcohólico fetal. Mandal et al. (2015)

comprobaron cómo la exposición del feto al alcohol ingerido por la madre puede alterar la expresión génica de los receptores olfatorios en el cerebro del feto. Estas alteraciones pueden derivar en una disfunción olfatoria del individuo a largo plazo.

De esta manera, el consumo habitual de tabaco y alcohol está asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar disfunciones olfatorias, pudiendo estas cronificarse y perdurar en el tiempo aun si se ha dejado el consumo de estos hábitos tóxicos. La combinación de ambos multiplica el riesgo de padecer disfunciones olfatorias, además de otras patologías. La pérdida de capacidad olfatoria en tabaquismo y/o alcoholismo podría estar relacionada con la aparición de otros déficits cognitivos y sensoriales.

1.4.2.3 Género

Diversos estudios señalan de manera consistente **diferencias asociadas al género** en la capacidad olfatoria. En estos, se ha visto que las mujeres tienden a un mejor desempeño en pruebas de detección de umbrales, discriminación e identificación de olores con respecto a los hombres (Doty et al., 1984, Doty & Cameron, 2009, Ribeiro et al., 2016). Los mecanismos responsables de estas diferencias hacia las mujeres no están del todo claros. Sin embargo, se han propuesto algunos factores que pueden explicar estas diferencias.

En primer lugar, destaca la **hipótesis de la influencia hormonal** (sobre todo, del estrógeno) como moderadora en el procesamiento olfatorio. El estudio de Doty et al. (1986) analizó el efecto del ciclo menstrual sobre un índice *ad-hoc* de sensibilidad olfatoria. Se detectaron **incrementos en la sensibilidad olfatoria relacionados con la segunda mitad del ciclo menstrual**, coincidentes con la fase lútea (post-ovulación), caracterizada por un **aumento del estrógeno y la progesterona**. Aunque esta primera investigación careciera de suficiente muestra (n = 17) y de un grupo control adecuado de hombres, estudios posteriores con estas características aportan evidencia sobre esta hipótesis. Por ejemplo, Derntl et al. (2013) evaluaron una muestra de 61 mujeres a lo largo de su ciclo menstrual. En comparación a un grupo control de varones, el rendimiento de las mujeres fue significativamente superior en la prueba de detección de umbrales durante la fase lútea de su ciclo menstrual.

Por otro lado, gracias a las técnicas de neuroimagen, se han detectado **diferencias estructurales y funcionales asociadas al género en diferentes regiones del sistema olfatorio**. Por ejemplo, el estudio de Melero et al. (2019), empleando RMf, encuentran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la actividad de regiones temporales superiores derechas, corteza frontal inferior e hipotálamo durante una tarea de procesamiento olfatorio. Otros estudios también muestran actividad diferencial en la amígdala, dependiente del sexo del participante y de la naturaleza del estímulo olfatorio (valencia emocional) (Kikusui et al., 2018). A nivel estructural,

también se ha visto que las mujeres cuentan con mayor volumen de materia gris en la corteza orbitofrontal y en el hipocampo (regiones esenciales en el olfato), mientras que los hombres cuentan con mayor concentración de materia gris en la corteza entorrinal (Garcia-Falgueras et al., 2006). Estas diferencias pueden ser la base de posibles diferencias en la forma en que hombres y mujeres procesan los olores, aunque estas diferencias no afecten al rendimiento olfatorio.

A pesar de lo ya expuesto, otros estudios también han puesto en duda esta relación entre género y rendimiento olfatorio. Otras investigaciones con muestras grandes no han hallado diferencias significativas en cuanto al sexo. Con una muestra de más de 2000 participantes, Kern et al. (2014) no hallaron diferencias en umbrales de detección olfatoria. De igual modo, Sorokowska et al. (2015b), con una muestra de más de 1400 individuos, tampoco encuentran diferencias en relación al sexo en identificación olfatoria, en ningún rango de edad (de 4 a 80 años). Estos resultados destacan la complejidad de la relación entre capacidad olfatoria y diferenciación sexual, poniendo de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela los resultados de estos estudios. El metaanálisis de Sorokowski et al. (2019) halló efectos meta-analíticos significativos favorables a las mujeres en umbrales de detección ($g = 0.164$), discriminación olfatoria ($g = 0.109$) e identificación olfatoria ($g = 0.08$ en medidas del SSOT y $g = 0.304$ en medidas del UPSIT). Por tanto, **aunque hallaron efectos significativos, estos no son de una magnitud considerable**. Destaca la diferencia entre el efecto para la identificación olfatoria con la medida del SSOT y con la medida del UPSIT, dos tests muy similares para la identificación olfatoria, como se analizará en el Capítulo 2. Por tanto, factores como las características de la muestra, diferencias metodológicas como la medida empleada, e incluso la propia variabilidad inter-individual pueden contribuir a las diferencias e inconsistencias en estudios sobre este tema. Sin embargo, la ausencia de diferencias sexuales en la función olfatoria no implica que no puedan existir factores biológicos, psicológicos e incluso hormonales que puedan influir en ésta.

El debate sobre las diferencias sexuales en la capacidad olfatoria permanece abierto, puesto que existen estudios apuntando en ambas direcciones (existen estas diferencias o no). Por tanto, es necesario continuar investigando sobre esta materia para clarificar hasta qué punto el sexo condiciona el olfato, tanto a nivel sensorial como perceptivo; y, sobre todo, qué mecanismos subyacen a las posibles diferencias.

1.4.2.4 Otros factores

Un interesante factor que puede impactar de manera normalmente transitoria en el olfato es el **embarazo**. Son varios los estudios que han explorado esta relación. Por ejemplo, Dikici et al. (2017) concluyeron en su revisión que **las mujeres embarazadas tienden a experimentar cambios**

negativos en su olfato, sobre todo en el primer y tercer trimestre. Nwankwo et al. (2017) encontraron diferencias significativas en identificación olfatoria entre un grupo de mujeres embarazadas y otro grupo control emparejado, siendo el grupo de mujeres embarazadas quienes mostraban peor rendimiento en esta medida. Este efecto negativo del embarazo sobre la identificación olfatoria ha sido replicado en Fornazieri et al. (2019). Además, estos autores concluyeron que, durante el embarazo aumentaba el riesgo de rinitis, y que el padecimiento de ésta aumentaba considerablemente el riesgo de disfunción olfatoria. A pesar de existir numerosos estudios, como los citados, en los que se pone de manifiesto la relación entre el embarazo y la disfunción olfatoria, **otros estudios ponen en duda este factor.** Jain et al. (2020) no encuentran diferencias entre mujeres embarazadas y mujeres no-embarazadas en medidas objetivas de rendimiento olfatorio (detección, discriminación, e identificación). Sí destacan una percepción subjetiva de déficit olfatorio en las mujeres embarazadas. Finalmente, y a modo de conclusión, cabe destacar el metaanálisis de Albaugh et al. (2022) en el que concluyen que el embarazo no tiene un impacto negativo en los procesos de detección y discriminación olfatoria. Sin embargo, sí que encuentran un efecto en identificación olfatoria ($d = -0.32$) que resalta los efectos del embarazo sobre la función olfatoria.

Otro factor que influye en el desarrollo de alteraciones olfatorias parece ser el **nivel educativo**. Esta relación ha sido explorada en la literatura científica, y se ha señalado que **aquellos individuos con un menor nivel de estudios tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones del olfato** (Stein et al., 2023). La revisión sistemática llevada a cabo por James et al. (2021) concluye que la prevalencia de la disfunción olfatoria es significativamente mayor en aquellos individuos con un menor *background* educativo. Estos resultados sugieren que el nivel educativo es un factor social determinante que influye en la salud olfatoria. ¿Pero qué motivos subyacentes están detrás de esta relación entre nivel educativo y riesgo de disfunción olfatoria?. En la misma revisión, se apunta que **el bajo nivel socioeconómico también aumenta el riesgo de disfunción olfatoria** (James et al., 2021), dado que el **nivel socioeconómico se relaciona directamente con el nivel educativo**. Otros autores proponen que estos determinantes sociales pueden afectar a cómo estos individuos manejan su propia disfunción (Whitcroft et al., 2023). También esta asociación entre nivel educativo y disfunción olfatoria parece haberse incrementado desde la pandemia de COVID-19 (2020-2022), según apuntan algunas revisiones (Hu et al., 2022). Otra hipótesis sobre la relación entre nivel educativo y disfunción olfatoria tiene que ver con la **reserva cognitiva**. La reserva cognitiva es la cualidad de **resiliencia del sistema nervioso para resistir** al daño cerebral y está **relacionada de manera positiva y directa con el nivel educativo** (Wilson et al., 2019). La reserva cognitiva se construye a lo largo de la historia vital del individuo, a través de experiencias cognitivamente estimulantes, entre las que se encuentra, por supuesto, la educación. Aquellos individuos con mayor

reserva cognitiva parece que desarrollan sistemas y redes neuronales más robustas y flexibles, lo que ayudaría al mantenimiento cognitivo en el envejecimiento, y es un factor protector frente a las manifestaciones del deterioro asociado a las enfermedades neurodegenerativas, también de aquellas regiones y estructuras relacionadas con el olfato (Stern, 2012).

1.4.3 Etiología de la disfunción olfatoria

Numerosos factores contribuyen y/o son causantes de la aparición y progresión de la disfunción olfatoria. Estos factores etiológicos pueden ir desde condiciones clínicas y comorbilidades con otras enfermedades hasta consecuencias del estilo de vida, condiciones ambientales e incluso predisposición genética. En este epígrafe se abordarán algunos de estos factores etiológicos.

1.4.3.1 Patologías de las vías aéreas

Una de las causas más frecuentes de la disfunción olfatoria se produce como consecuencia de algunas patologías de las vías aéreas. Entre estas patologías de las vías aéreas destacan las infecciones víricas, como el virus del resfriado común, el virus de la influenza (infecciones gripales), coronavirus como el SARS-Cov-2 o algunos virus del herpes. También destacan la rinitis alérgica y la rinosinusitis como focos de patología olfatoria.

Los mecanismos patogénicos de actuación sobre el sistema olfatorio no están del todo claros, aunque se han establecido algunas hipótesis. Una primera hipótesis es que la **infección vírica provoca daños en el epitelio olfatorio**. Muchos de estos virus tienen como característica principal su transmisión por vía aérea. La cavidad nasal es, por tanto, la puerta de entrada de estos. Como ya se ha comentado, la cavidad nasal contiene el epitelio olfatorio: un tejido especializado que hospeda neuronas receptoras olfatorias, encargadas de la detección de partículas odorantes, y otras células basales y de soporte. Las infecciones víricas pueden provocar daño directo en el epitelio olfatorio, comprometiendo su función. Por ejemplo, el SARS-Cov-2, así como otros coronavirus (i.e. influenza) pueden causar muerte celular e inflamación del epitelio olfatorio, asociándose estas consecuencias a la pérdida parcial o total del olfato (Brann et al., 2020).

Otro mecanismo es el **efecto de la respuesta del sistema inmune ante las infecciones**. Esta respuesta inmunitaria conlleva con frecuencia **procesos inflamatorios, que pueden provocar también disfunción olfatoria**. Por ejemplo, la inflamación en la cavidad y senos nasales puede derivar en congestión y obstrucción del flujo del aire que entra en el sistema olfatorio. El flujo de aire es el vehículo que transporta las moléculas odorantes, por lo que una disminución en éste provoca que entre menor concentración de odorante en la cavidad nasal, incidiendo en el rendimiento olfatorio. Dos patologías muy destacadas que se relacionan con la inflamación nasosinusal son la rinitis alérgica

y la rinosinusitis crónica (Gaines, 2010). La rinitis alérgica o alergia estacional es un diagnóstico causado por una reacción alérgica ante partículas en el ambiente que han sido inhaladas por la nariz. Esta reacción provoca, entre otras consecuencias, inflamación de los senos nasales. La rinitis alérgica engloba reacciones ante el polen de las plantas, el polvo, la caspa, etcétera, y es una condición transitoria, es decir, al eliminarse la fuente que causa la reacción alérgica, la rinitis tiende a remitir. Es una patología cuyo diagnóstico tiende al alza, cuya prevalencia global oscila entre el 10-30% de la población adulta y asciende hasta el 40% en población infantil (Bousquet et al., 2008). La disfunción olfatoria, normalmente caracterizada como hiposmia, es una queja común en individuos que sufren estos episodios, con hasta un 60% que indican pérdidas olfatorias en mayor o menor grado (Hellings & Alobid, 2014). La rinosinusitis es otro proceso de inflamación de las fosas nasales, no provocado por alérgenos u odorantes externos. Los déficits olfatorios están frecuentemente asociados a la rinosinusitis crónica, aunque en los episodios agudos de esta patología también pueden aparecer déficits en el olfato. La prevalencia de la disminución en el olfato en la rinosinusitis crónica oscila entre el 60% y el 80%, siendo ésta una pérdida total de la capacidad olfatoria (anosmia) en aproximadamente el 25% de los casos (Fokkens et al., 2020). Los **mecanismos de acción** por los que puede producirse pérdida olfatoria en la rinitis alérgica y en la rinosinusitis crónica o aguda son, por orden de gravedad, la obstrucción nasal, la inflamación y los cambios estructurales en epitelio y bulbo olfatorio. Respecto a la obstrucción nasal, ya se ha ejemplificado al principio del párrafo cómo la interrupción del flujo de aire en la cavidad nasal, provocada por la inflamación de las mucosas, puede repercutir en las moléculas odorantes captadas por el epitelio olfatorio (Hellings & Alobid, 2014). En cuanto a la inflamación, no sólo afecta a las mucosas. Las citoquinas inflamatorias (i.e. un tipo de proteína que señala el proceso de inflamación a otras células del sistema inmune) y otras estructuras proteicas como las histaminas pueden interferir en la función de las neuronas receptoras olfatorias para transducir la señal olfatoria (Cooper et al., 2020), y provocar apoptosis en éstas (muerte celular) (Cullen & Leopold, 1999). Finalmente, en cuanto a los cambios estructurales, una **inflamación prolongada, como puede ser la de la rinosinusitis crónica, puede generar atrofia en el epitelio olfatorio**, viéndose reducido el número de neuronas receptoras funcionales y provocando déficits a largo plazo (Schriever et al., 2013). Además, estudios de neuroimagen como el realizado por Rombaux et al. (2006) han observado que pacientes con rinosinusitis crónica tienen significativamente menor volumen cortical en el bulbo olfatorio, asociándose esto con la disfunción olfatoria.

La disfunción olfatoria como consecuencia de procesos inflamatorios también puede darse **en vías neuronales ya en el SNC**. Se ha observado una **relación directa entre la neuroinflamación y desmielinización** (i.e. pérdida de mielina en los axones) del bulbo olfatorio y de los tractos olfatorios

en esclerosis múltiple y neuromielitis óptica (DeLuca et al., 2015). Otros virus como el virus del herpes simple, aunque no sea de transmisión aérea, también provocan daños en el SNC, sobre todo en bulbo y tractos olfatorios, pudiendo derivar estos daños en pérdidas en la capacidad olfatoria (Bartlett, 2012). De manera similar, el SARS-Cov-2, el coronavirus de la pandemia mundial que tuvo lugar entre 2020 y 2022, parece afectar también a las neuronas del bulbo olfatorio y a los axones que conforman los tractos olfatorios (Bilinska et al., 2020, Butowt & Bilinska, 2020), aunque hoy en día aún se desconoce si es debido a los procesos de neuroinflamación.

1.4.3.2 Daño cerebral adquirido

El daño cerebral adquirido es el que se produce en una lesión repentina en el cerebro y engloba diferentes causas. Destacan el **traumatismo craneoencefálico (TCE)** (i.e. daños provocados por impactos directos en el cráneo o por movimientos bruscos de aceleración y deceleración, como los zarandeos) y los **accidentes cerebrovasculares (ACV)** (i.e. isquemias, hemorragias, aneurismas, trombos), aunque también provocan daño cerebral, en mayor o menor medida, y reversibilidad, los tumores cerebrales, las hipoxias, las infecciones y el abuso de determinadas sustancias tóxicas.

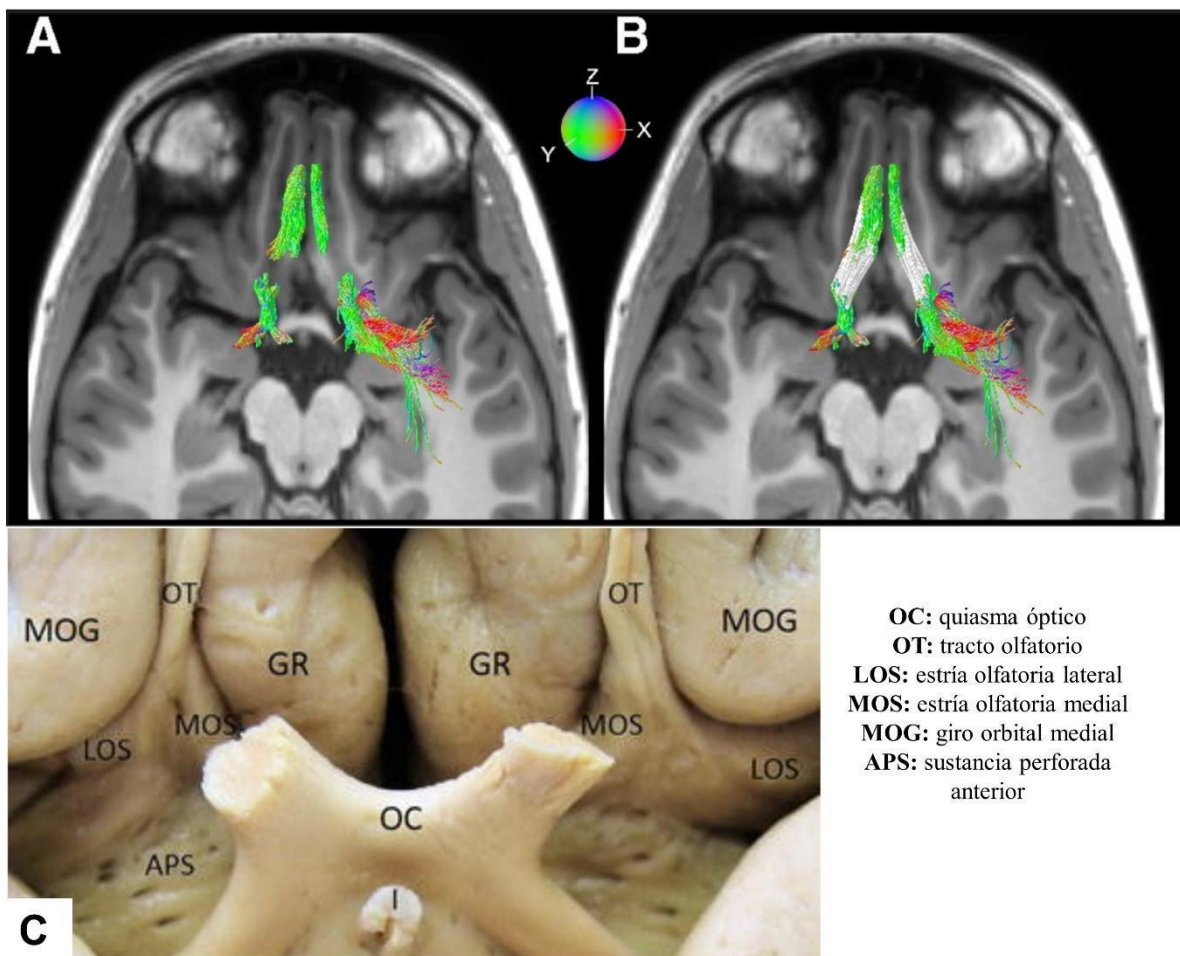
El daño cerebral adquirido puede resultar en un crisol de alteraciones cognitivas, sensoriales y motoras. Entre estas alteraciones, la disfunción olfatoria es una consecuencia común de este tipo de daño. Por ejemplo, los TCE son una de las causas mayoritarias de disfunción olfatoria. Diversos estudios sitúan la prevalencia de la disfunción olfatoria en pacientes con TCE en rangos muy amplios, desde 5-66% (Doty et al., 1997), 20-40% (Fortin et al., 2010) o 12.8-56% (Sigurdardottir et al., 2010). La variabilidad en estos rangos se debe a factores asociados a la naturaleza del traumatismo, ya sea la fuerza del impacto, si el daño ha provocado lesión abierta en el cráneo, la presencia de fracturas en la base del cráneo o el grado de lesión axonal difusa (Sigurdardottir et al., 2016). Los **mecanismos de acción del TCE** para provocar pérdida olfatoria pueden ser muy **variados**, ya que **cualquier daño provocado por el trauma en las estructuras relacionadas con el olfato** pueden tener esta consecuencia. Destacan el seccionamiento parcial o total de los tractos olfatorios, los daños frontales y los daños directos en el bulbo olfatorio.

Respecto al primero, los casos de TCE generados por una deceleración brusca o por una fuerza rotacional (i.e. modelo de traumatismo aceleración-deceleración, causado por una aceleración rápida seguida de inmediato por una fuerza de deceleración brusca, como un frenazo, o por un movimiento rotacional, Sempere et al., 2019) pueden provocar que la lámina cribiforme, un tejido óseo de la base del cráneo, seccione los tractos, resultando en anosmia permanente (Rombaux et al., 2006). Por otro lado, traumatismos sobre la región frontal pueden provocar daños en la corteza orbitofrontal, región esencial para la integración e interpretación de los estímulos olfatorios. Daños en esta región,

frecuentes en el TCE, podrían provocar anosmia agnósica u otras disfunciones cualitativas como la parosmia (i.e. distorsiones en la percepción del olor) (Lötsch et al., 2008). Por último, el TCE puede resultar también en contusiones y hemorragias que afecten al bulbo olfatorio, reduciendo su capacidad de detectar olores. Estudios de neuroimagen apuntan a una atrofia en el bulbo olfatorio en pacientes de TCE (Cohen et al., 2012).

Figura 7

A. Tractos axonales obtenidos por tractografía. B. Mismos tractos que en A pero interpolando los segmentos no detectados en la primera imagen (color blanco). C. Vista inferior del encéfalo post-mortem, con el quiasma óptico seccionado.



Nota. La Figura A muestra los tractos olfatorios a partir de la técnica de tractografía por RM. La Figura B interpola los tractos en su totalidad (la parte interpolada aparece en blanco). En A y B los colores se corresponden con las trayectorias de los axones, siendo x-rojo la trayectoria lateral-medial, y-verde la anterior-posterior y z-azul la superior-inferior. En la Figura C se observan los dos tractos

olfatorios ipsilaterales. Las estrías olfatorias son subdivisiones o afluentes de estos tractos. Los TCE pueden provocar lesiones en estas vías aferentes. Figuras A y B tomadas de Echevarria-Cooper, S. L., Zhou, G., Zelano, C., Pestilli, F., Parrish, T. B., & Kahnt, T. (2022). Mapping the microstructure and striae of the human olfactory tract with diffusion MRI. *Journal of Neuroscience*, 42(1), 58-68. Figura C tomada de Tsutsumi, S., Ono, H., & Yasumoto, Y. (2017). Visualization of the olfactory nerve using constructive interference in steady state magnetic resonance imaging. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 39, 315-321.

Otra de las causas mayoritarias de disfunción olfatoria por daño cerebral son los ACVs. ACV es un término paraguas que engloba todo daño provocado por alteraciones en la irrigación del cerebro, ya sean accidentes isquémicos (i.e. ausencia transitoria de irrigación sanguínea en alguna región del cerebro; comúnmente conocidos como ictus), aneurismas (i.e. acumulación anormal de sangre en alguna arteria cerebral), hemorragias (i.e. rotura en alguna arteria, vena o capilar que provoca una fuga del torrente sanguíneo directamente al encéfalo, tal vez como consecuencia de la rotura de un aneurisma), entre otros. La **prevalencia de alteraciones olfatorias tras un ACV oscila entre el 10% y el 20%** (Westervelt et al., 2014), asociándose esta variabilidad a factores relacionados con el accidente, la duración de éste o la región afectada (e.g. si es en regiones frontales o temporales, las consecuencias suelen ser peores).

Los **mecanismos de acción del ACV** son, al igual que en el TCE, muy variados, aunque destacan el **daño isquémico** en el sistema olfatorio, la **presencia de hemorragias** y los **síndromes de desconexión**. Respecto al primer mecanismo, los ictus que afectan a la arteria cerebral media pueden provocar daños en áreas esenciales para el olfato, como la corteza orbitofrontal, piriforme y entorrinal (Moo & Wityk, 1999; Negoias et al., 2010b). Los ACV hemorrágicos también pueden provocar pérdida olfatoria, sobre todo cuando ocurren cerca del bulbo o los tractos olfatorios, que pueden verse comprimidos debido al volumen sanguíneo. Por último, algunos ictus pueden tener como consecuencia **síndromes de desconexión** (i.e. lesión en las fibras del cuerpo calloso que comunican ambos hemisferios). Esto puede provocar alteraciones en la percepción olfatoria consciente, aunque el resto de áreas del sistema olfatorio permanezcan intactas (Westervelt et al., 2014).

Finalmente, destacan las **neoplasias** como otra posible causa de disfunciones olfatorias como consecuencia del daño cerebral. Neoplasia es el término genérico para definir una **acumulación anormal de células o tejidos**; también denominada tumor. Los tumores, ya sean malignos o benignos, **pueden provocar presión intracraneal**. Tanto el bulbo como los tractos olfatorios son estructuras muy sensibles a la presión que pueden provocar acumulaciones anormales de tejido óseo en la lámina cribosa o en regiones adyacentes (Enriquez et al., 2014).

1.4.3.3 Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas

La relación entre envejecimiento patológico y disfunción olfatoria es el eje central de esta tesis, y el Capítulo 3 profundizará en ello. Sin embargo, en este apartado se tratarán algunos aspectos en relación con las enfermedades neurodegenerativas como la EA, la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple.

La presencia de las **alteraciones olfatorias** destaca como **uno de los síntomas más tempranos en la EA** (Doty, 2017), afectando hasta el 90% de los pacientes diagnosticados con esta patología. Ya las primeras revisiones sobre la materia, como el metaanálisis de Mesholam et al. (1998), se aportaron evidencias claras acerca de esta relación. Otros estudios y revisiones más recientes sostienen estos resultados, hallándose diferencias cercanas a 1 unidad de desviación típica en procesos como la identificación olfatoria entre individuos diagnosticados y controles sanos (Delgado-Lima et al., 2023, Jung et al., 2019, Kotecha et al., 2018). En la EA, esta disfunción olfatoria característica está principalmente asociada a la acumulación de **placas de proteína beta amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau** en estructuras y regiones corticales relacionadas con el olfato, principalmente bulbo olfatorio, corteza piriforme y corteza entorrinal (Attems et al., 2015). Estas acumulaciones alteran el correcto funcionamiento de estas vías neuronales en el procesamiento olfatorio (Attems et al., 2015).

De manera similar a como ocurre en la EA, **la disfunción olfatoria también está ampliamente presente en la EP**, afectando a aproximadamente el 90% de individuos diagnosticados con esta patología (Doty, 2012). El metaanálisis desarrollado por Alonso et al. (2021) incluye 104 estudios primarios sobre el tema, señala diferencias de más de 11 unidades de desviación típica en tests de olfato entre individuos diagnosticados con EP y controles. Los mecanismos de actuación de la EP sobre el olfato parecen relacionarse con el bulbo olfatorio y el núcleo olfatorio anterior. En cuanto al bulbo olfatorio, por un lado, el mecanismo primario es la acumulación de proteínas alfa-sinucleína, tanto en ésta como en otras estructuras relacionadas con el olfato. Las agrupaciones de alfa-sinucleína se conocen también como cuerpos de Lewy (Braak et al., 2003; Martín-López et al., 2023). Estos cuerpos de Lewy impactan sobre el funcionamiento del bulbo de varias formas: i) disfunción en las sinapsis, y ii) reducción de la neurogénesis. Además, la EP parece provocar un desequilibrio en la actividad gabaérgica del bulbo, resultando en una hiperactividad de las células mitrales y en una reducción de la inhibición en la neurotransmisión de éstas (Liu et al., 2023; Wang et al., 2024). Por otro lado, respecto al núcleo olfatorio anterior, las neuronas dopaminérgicas que lo componen se degeneran de manera temprana (Li et al., 2016). Estos cambios interrumpen la correcta transmisión de las señales olfatorias a otras áreas cerebrales del procesamiento del olfato.

La disfunción olfatoria también es un **síntoma de frecuente aparición en la enfermedad de Huntington**. Estos pacientes muestran alteraciones en la discriminación e identificación olfatoria (Doty & Brandt, 1997; Moore et al., 1999; Paulsen, 2011). La neurodegeneración característica de la enfermedad de Huntington incluye atrofia en el bulbo olfatorio y en áreas relacionadas con el olfato, como la corteza orbitofrontal (Bäckman et al., 1997). Otros cambios estructurales, por ejemplo, en el núcleo estriado, se correlacionan con esta pérdida olfatoria (Delmaire et al., 2013). Al igual que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas, la disfunción olfatoria está presente incluso antes del desarrollo de los síntomas motores y cognitivos, pudiendo servir como un posible marcador temprano de la enfermedad. Por ejemplo, Larsson et al. (2006) estudiaron a una muestra de portadores asintomáticos de la enfermedad de Huntington (i.e. portadores de una repetición de la cadena de nucleótidos CAG en el cromosoma HD, *Huntington Disease Collaborative Research Group*, 1993), que no la habían desarrollado; y encontraron la presencia de déficits en discriminación olfatoria respecto a un grupo control. Estos resultados ponen de manifiesto que las medidas de los diferentes parámetros de la capacidad olfatoria pueden servir como marcadores tempranos para la detección precoz de la enfermedad.

Finalmente, aunque en menor medida que en la EA y en la EP, la disfunción olfatoria también aparece en pacientes con **esclerosis múltiple**. La prevalencia de la disfunción olfatoria en pacientes con esclerosis múltiple está alrededor del 30% (Mirmosayyeb et al., 2022). El mecanismo de acción responsable más estudiado es la desmielinización en los tractos olfatorios, y en otras áreas relacionadas con el olfato. La desmielinización es la pérdida y/o lesión en las vainas de mielina que recubren los axones neuronales, siendo la esclerosis múltiple el máximo exponente de este proceso (DeLuca et al., 2015; Lucassen et al., 2016). Las vainas de mielina favorecen la transmisión de señales neuronales, por lo que su pérdida o lesión impacta al ralentizar e incluso impedir que tenga lugar este proceso. Por tanto, la pérdida de mielina en los tractos olfatorios altera significativamente la capacidad olfatoria (DeLuca et al., 2015).

Como se acaba de señalar, la disfunción olfatoria es un síntoma relevante y de aparición temprana en muchas enfermedades neurodegenerativas. Las explicaciones sobre esto parecen señalar a las regiones cerebrales normalmente afectadas en estas enfermedades, como el hipocampo, corteza orbitofrontal, corteza entorrinal o corteza piriforme, que son, a su vez, regiones clave en el procesamiento olfatorio. El hecho de que, debido a la progresión habitual de la enfermedad (como ocurre por ejemplo en la EA), los cambios anatómicos y funcionales en estas áreas afectan antes al olfato que a otros procesos cognitivos, convierten a la capacidad olfatoria en un potencial marcador temprano del desarrollo de la patología. Por tanto, la inclusión de instrumentos de evaluación de

capacidad olfatoria en los protocolos de detección de enfermedades neurodegenerativas de diversa índole puede suponer una ventaja adicional significativa en el diagnóstico temprano. Este diagnóstico precoz es fundamental para el desarrollo e implantación de posibles intervenciones y tratamientos de la sintomatología asociada, tanto olfatoria como cognitiva.

1.4.3.4 Alteraciones congénitas

La ausencia total o parcial de la capacidad olfatoria puede deberse a **alteraciones congénitas**. En estos casos, la disfunción aparece desde el momento del nacimiento y suele ser permanente. Puede deberse a una anomalía aislada en el desarrollo embrionario o puede ser parte de un conjunto de síntomas más amplios en el marco de varios síndromes genéticos.

El primer caso se denomina *anosmia congénita aislada*, y es una condición de anosmia presente desde el nacimiento que no está asociada a ningún síndrome genético. La anosmia aislada congénita es poco frecuente (1/10000 casos), y suele heredarse de manera autosómica dominante o recesiva (Alotaibi et al., 2022; Feldmesser et al., 2007; Karstensen & Tommerup, 2012). Los mecanismos subyacentes a este tipo de anosmia congénita necesitan ser aún más estudiados, aunque apuntan a deficiencias en el neurodesarrollo fetal del epitelio olfatorio, bulbo y/o tractos olfatorios. En concreto, se apunta a mutaciones en determinados genes, como por ejemplo el ANOS1, el SOX10, el GNAL o el CNGA2, relacionados con la expresión de las neuronas olfatorias receptoras (Feldmesser et al., 2007; Pingault et al., 2013; Weiss et al., 2018). La anosmia congénita aislada no conlleva otras condiciones neurológicas asociadas, y se relaciona únicamente con la pérdida del olfato desde el nacimiento.

Por otro lado, la **disfunción olfatoria**, ya sea hiposmia o anosmia, **forma parte de algunos síndromes genéticos**. La condición congénita más famosa asociada con estas alteraciones es el *síndrome de Kallman*, descrito por primera vez en Kallman et al. (1944). Este síndrome, que afecta a 1/10000 hombres y 1/50000 mujeres, se caracteriza por la **asociación entre hipogonadismo hipogonadotrófico** (i.e. retraso o incluso ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales en la etapa de la pubertad) **e hiposmia o anosmia** (Rugarli & Ballabio, 1993). Los mecanismos de actuación por los que se desarrolla el déficit olfatorio en esta condición son variables. Se han identificado mutaciones en determinados genes (e.g. ANOS1, FGFR1, FGF8, PROKR2 y CHD7) que participan en el desarrollo embrionario de las neuronas olfatorias y de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Dodé & Hardelin, 2009). Estas alteraciones provocan deficiencias durante la embriogénesis en la migración de neuronas olfatorias al bulbo, así como en la migración correspondiente de las neuronas productoras de GnRH, y da lugar a la disfunción olfatoria y el hipogonadismo característicos (Hardelin, 2001).

Esta asociación entre disfunción olfatoria e hipogonadismo también parece estar presente en el *hipogonadismo hipogonadotrófico congénito*. Esta condición se caracteriza por un **desarrollo sexual tardío fruto de desequilibrios en la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**. De forma similar a como ocurre en el síndrome de Kallman, mutaciones en la expresión de genes relacionados con el desarrollo y migración de neuronas GnRH y de neuronas olfatorias (e.g. ANOS1, FGFR1 o GNRHR) provocan **deficiencias en el desarrollo del bulbo olfatorio** (Lewkowitz-Shpuntoff et al., 2012; Xu & Pitteloud, 2019).

Otra condición genética rara que puede resultar en pérdida olfatoria es el *síndrome CHARGE*. Éste es un **síndrome polimalformativo congénito** que incluye alteraciones o disfunciones como coloboma (i.e. fisura o hendidura congénita en el iris), malformaciones cardíacas, atresia de coanas (i.e. bloqueo de la parte posterior de la cavidad nasal debido a una malformación congénita en las fosas nasales), retraso psicomotor y/o en el crecimiento, hipoplasia de genitales (i.e. fallos, malformaciones y/o ausencias en el desarrollo genital) y malformaciones auriculares y/o sordera. Debido a las **malformaciones en la cavidad nasal**, la hiposmia o anosmia es una consecuencia frecuente en este síndrome (Marino et al., 2010). En muchos casos, también ocurre debido al insuficiente desarrollo del bulbo olfatorio (Marino et al., 2010). Una mutación en el gen CHD7, que se ocupa de codificar una proteína relacionada con la cromatina, parece desencadenar este conjunto de síntomas (Visser et al., 2004).

La disfunción olfatoria puede aparecer, aunque de manera menos frecuente, en el síndrome de Turner y en las holoprosencefalias. El *síndrome de Turner* afecta a las mujeres y se caracteriza por la **ausencia total o parcial del cromosoma X**. Aunque la pérdida olfatoria no es una característica definitoria de esta patología, **se han descrito casos de pérdida de la sensibilidad olfatoria en este diagnóstico** (Savic, 2010). Finalmente, las *holoprosencefalias* son un **conjunto de malformaciones craneales** que tienen como sustrato común la **falta de desarrollo en el prosencéfalo** (sección frontal del encéfalo del embrión). Se conocen mutaciones en diversos genes (e.g. SHH, ZIC2) que provocan una separación incompleta del prosencéfalo durante el desarrollo embrionario temprano (Matsunaga et al., 2014). Esta disfunción se asocia con malformaciones craneofaciales y disfunción olfatoria.

1.4.3.5 Otras causas

Hasta ahora, se han visto las potenciales causas de disfunciones olfatorias más frecuentes y/o prevalentes, pero no las únicas. Existen numerosos motivos que pueden causar disfunciones olfatorias en mayor o menor medida.

Un ejemplo puede ser la **pérdida olfatoria como consecuencia de determinadas cirugías** (iatrogenias). Cirugías como la **extirpación de tumores en la base del cráneo** pueden repercutir en el neuroepitelio olfatorio y/o en el bulbo, provocando pérdidas olfatorias, aunque los avances en los tratamientos de estos tumores tienen un impacto positivo en estos casos (Lund et al., 2010). Las **cirugías endoscópicas transnasales** (i.e. cirugías realizadas mediante la introducción de un endoscopio a través de las fosas nasales), aunque mínimamente invasivas, también pueden repercutir daños en los tejidos olfatorios (Pant et al., 2010).

Otro motivo por el que el olfato puede verse seriamente alterado es la **exposición a sustancias tóxicas**. Ya se ha hablado previamente del riesgo del tabaco, pero este párrafo se dedica a resaltar el riesgo de la exposición ocupacional a sustancias tóxicas para el olfato, es decir, el riesgo de determinadas profesiones laborales por la exposición a olfato-tóxicos. Destaca la exposición a productos químicos, como el **amoníaco** en caso de personal de limpieza o el **metil-metacrilato** (o metacrilato de metilo), un compuesto presente en materiales de uso odontológico (Braun et al., 2002). También destacan profesiones relacionadas con la metalurgia, ya que en éstas hay riesgo de inhalación de **metales en polvo** potencialmente peligrosos para el olfato, como pueden ser el **cadmio** (Mascagni et al., 2003; Rose et al., 1992) o el **romo** (Kitamura et al., 2003). Los mecanismos por los que se produce la disfunción olfatoria pueden ser, bien daño directo en los tejidos neuroepiteliales, bien mediante estrés oxidativo. El estrés oxidativo provocado por los radicales libres (moléculas inhaladas de sustancias químicas) puede resultar en peroxidación lipídica, daño genético celular y, finalmente, en muerte celular (Kehrer et al., 2015).

Las alteraciones olfatorias también aparecen como síntoma en pacientes con **epilepsia**, particularmente en epilepsia del lóbulo temporal (Doty, 2009; Khurshid et al., 2019). Estas alteraciones pueden manifestarse en forma de **parosmias** (Acharya et al., 1998; Chen et al., 2003; Jacek et al., 2007), aunque es más frecuente encontrarlas como **alteraciones en umbrales** de detección (Hummel et al., 2013; Savic et al., 1997), **discriminación olfatoria** (Haehner et al., 2012), **identificación olfatoria** (Desai et al., 2015; Hummel et al., 2013) y **memoria olfatoria** (Dade et al., 2002). El metaanálisis de Khurshid et al. (2019) encontró efectos meta-analíticos significativos, superiores a 1 unidad de desviación estándar, en estos cuatro procesos, siendo los más pronunciados los efectos en identificación ($d = -1.54$) y memoria olfatoria ($d = -1.1$), siendo los subtipos de epilepsia más afectados la epilepsia del lóbulo temporal y la mixta. Un último aporte de interés en relación con la epilepsia y la disfunción olfatoria es que ésta parece agravarse en función de la lateralidad del foco epiléptico, estando la epilepsia temporal lateral del hemisferio derecho más asociada con los déficits olfatorios (Carroll et al., 1993; Lehrner et al., 1997).

También se ha detectado disfunción olfatoria en un diagnóstico de corte más psiquiátrico como es la **esquizofrenia**, ya que puede generar alteraciones en vías neurales, centrales y periféricas, relacionadas con el olfato. Este reciente metaanálisis resalta que los pacientes diagnosticados con esquizofrenia puntúan significativamente menos en tareas olfatorias como la identificación ($d = -0.92$) y la discriminación ($d = -1.25$), siendo el efecto no distinto de 0 en umbrales ($d = -0.14$) (Zurlo et al., 2024). Esta sintomatología en discriminación e identificación parece verse afectada por la duración de la enfermedad y por la presencia de síntomas negativos (i.e. abulia, pérdida de motivación, de interés por las actividades de la vida cotidiana, alejamiento social, etc) (Zurlo et al., 2024). En cuanto a las alteraciones señaladas a nivel neurológico, parece que estas anomalías presentes en la esquizofrenia se extienden a las neuronas olfatorias receptoras del neuroepitelio, donde se ha comprobado que estos pacientes muestran respuestas neurales alteradas ante estímulos odorantes (Turetsky et al., 2009a; Turetsky et al., 2009b).

Se han documentado numerosas etiologías donde la disfunción olfatoria puede aparecer, aunque en menor frecuencia y medida. Por ejemplo, en enfermedades endocrinas como la **diabetes** (Weinstock et al., 1993; Zaghloul et al., 2018), el **hipotiroidismo** (Günbey et al., 2015), la **obesidad** (Patel et al., 2015; Velluzzi et al., 2022) e incluso en **trastornos de la conducta alimentaria** como la anorexia nerviosa (Mai et al., 2020; Rapps et al., 2012). Una posible explicación radica en la vinculación del olfato con el sistema endocrino, influyéndose mutuamente en diversos procesos hormonales y metabólicos (i.e. el humor, el hambre, la respuesta sexual y otras funciones autónomas) (Kiecolt-Glaser et al., 2008; Palouzier-Paulignan et al., 2010).

1.4.4 Diagnóstico de las alteraciones olfatorias y posibles tratamientos

1.4.4.1 Diagnóstico de la disfunción olfatoria

La disfunción olfatoria es un problema más frecuente de lo que parece, a priori, como bien se ha expuesto en el epígrafe sobre su prevalencia. Aunque no sean alteraciones fatales de por sí, **las alteraciones olfatorias impactan notablemente en la vida diaria y en las actividades funcionales de quienes la padecen**. Neuland et al. (2011) relacionaron la presencia de disfunción olfatoria en diferente grado de severidad (hiposmia, anosmia, etc) con la calidad de vida mediante distintos cuestionarios psicométricos. Sus resultados muestran cómo la disfunción olfatoria (hiposmia) puede **incrementar el riesgo de problemas físicos y mentales**, y se relaciona con un **descenso en la calidad de vida**.

La evaluación y diagnóstico de la disfunción olfatoria son esenciales para conocer, en primer lugar, cuál es el nivel de afectación del paciente. También es importante para identificar posibles causas y

etiologías, como las que se han descrito en el epígrafe anterior. Un correcto diagnóstico y una evaluación completa de la capacidad olfatoria permitirán establecer posibles intervenciones o tratamientos, farmacológicos o conductuales. Además, la evaluación del olfato permitirá valorar la evolución de las alteraciones olfatorias en el tiempo y/o como consecuencia de los tratamientos aplicados.

Antes de aplicar cualquier prueba de evaluación de la disfunción olfatoria, el diagnóstico debe comenzar por la **anamnesis** (i.e. el proceso de obtención de información clínica a través de la formulación de preguntas al paciente y/o a un informante allegado). En este primer punto, es esencial reunir datos clínicos del paciente que permitan inferir y valorar el impacto y las posibles causas de una potencial alteración del olfato (Mullol et al., 2012b). Algunas áreas clave a explorar durante el proceso de anamnesis son:

- i. Historial clínico de patologías asociadas con la pérdida olfatoria (Dan et al., 2021), como pudieran ser el TCE o los ACV, las enfermedades neurodegenerativas, las infecciones virales como el COVID-19, o la diabetes.
- ii. Momento de aparición y duración del déficit, formulando preguntas sobre el comienzo temporal de la pérdida, insidioso o repentino permanente o fluctuante. Estas preguntas permiten caracterizar mejor la disfunción olfatoria y pueden ayudar a descartar otras etiologías.
- iii. Presencia de otros síntomas asociados a la pérdida olfatoria, como por ejemplo síntomas nasosinusales (e.g. pólipos nasales, rinosinusitis, obstrucción nasal, cefaleas) o pérdida del sentido del gusto.
- iv. Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas.
- v. Posibles exposiciones ambientales a sustancias nocivas.

Tras la elaboración de una historia clínica detallada a partir de la anamnesis, es pertinente realizar una **exploración física otorrinolaringológica**, es decir, explorar las fosas nasales, la boca y la faringe, la laringe utilizando la endoscopia nasal o la laringoscopia. Esta exploración física puede encontrar la presencia de pólipos o, en algunos casos, objetos ajenos al cuerpo humano que pudieran estar relacionados con la causa de la pérdida olfatoria (Hummel & Podlesek, 2021). La exploración clínica es necesaria para guiar posteriores pruebas complementarias más específicas del olfato, desde técnicas de neuroimagen hasta cuestionarios autoadministrados en los que el individuo evalúa su percepción del olfato y pruebas de rendimiento olfatorio.

Las **pruebas de neuroimagen** pueden clasificarse en dos grandes grupos, neuroimagen **anatómica** y neuroimagen **funcional**. Las **técnicas de neuroimagen anatómica** permiten obtener evidencias sobre el estado estructural de diversas regiones; una especie de *foto fija*. Destacan la tomografía axial computarizada (TAC) y, sobre todo, la RM. Aplicadas al diagnóstico de la pérdida olfatoria, estas técnicas pueden revelar anomalías estructurales en regiones asociadas con el olfato (Hamilton & Weissman, 2004). La RM suele emplearse para la detección de patologías intracraneales (e.g. neuroblastomas), que aparecen con frecuencia en pacientes con pérdida olfatoria idiopática (Hoekman et al., 2014). La revisión sistemática realizada por Hura et al. (2022) concluyó que los estudios que emplean RM tienden a observar reducciones significativas del volumen cortical (materia gris) en regiones asociadas al olfato, como el bulbo olfatorio y la corteza orbitofrontal. La RM también resulta de gran utilidad a la hora de valorar el estado de regiones anatómicas afectadas por enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, estudios de RM en pacientes con EA revelan que el volumen del bulbo olfatorio es significativamente menor en pacientes que en controles (Al-Otaibi et al., 2020; Jobin et al., 2021b). Esta atrofia puede detectarse incluso en fases preclínicas de la enfermedad o en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) incrementando significativamente a medida que tiene lugar la conversión del DCL a las diferentes fases de la EA (Thomann et al., 2009). Otros estudios aplicados a la EP correlacionan también la pérdida olfatoria con el decremento del volumen cortical del bulbo olfatorio (Chen et al., 2014) y con la pérdida de integridad axonal (medida mediante el imagen por tensor de difusión o DTI, por sus siglas en inglés) en los tractos olfatorios (Ibarretxe-Bilbao et al., 2010).

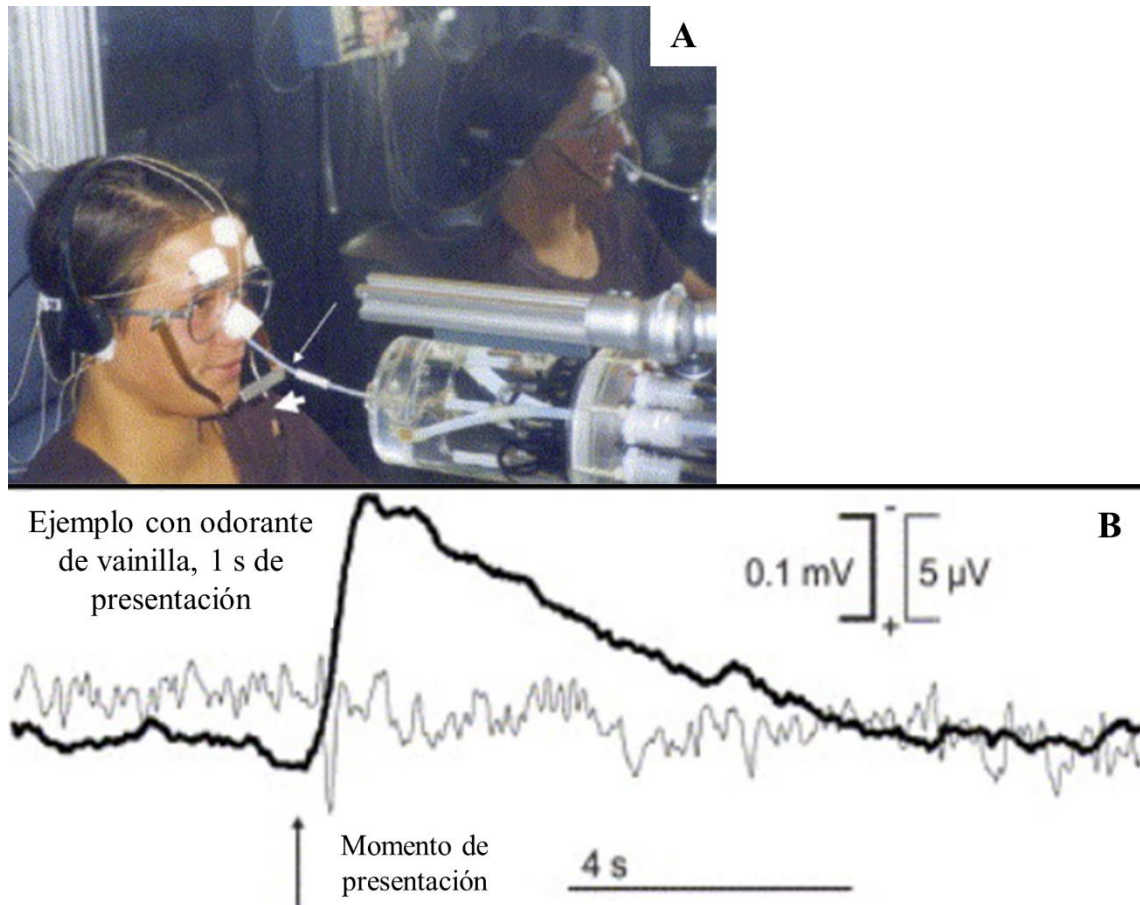
Las **pruebas de neuroimagen funcional** permiten evaluar la actividad cerebral del paciente durante la exposición a estímulos o durante la realización de tareas conductuales. Dentro de este término paraguas de neuroimagen funcional, la técnica más destacada y reconocida es la RMf. La técnica de RMf puede ser empleada para comprobar la actividad funcional de áreas relacionadas con el olfato, así como para analizar potenciales alteraciones en la conectividad funcional de las redes asociadas al sistema olfatorio (Van Regemorter et al., 2022). Georgiopoulou et al. (2024) estudiaron los patrones de conectividad funcional de la corteza piriforme con RMf, hallando diferencias significativas en las interacciones entre estos patrones en pacientes con EP. Zhu et al. (2023) observaron anomalías distintivas para la EA, asociadas al rendimiento en identificación olfatoria, en la conectividad funcional a nivel local en regiones del lóbulo temporal. Estos resultados sostienen las evidencias aportadas, también mediante RMf, por Feng et al. (2021) y Steffener et al. (2021) sobre patrones anómalos de conectividad en regiones asociadas al procesamiento olfatorio, como la corteza piriforme, entorrinal y orbitofrontal.

Aunque no sean pruebas de neuroimagen funcional, estrictamente, en relación con la medida de la actividad cerebral tenemos los **métodos electrofisiológicos**. Por ejemplo, la **electroencefalografía** (EEG) permite medir la actividad eléctrica encefálica durante la realización de tareas visuales, auditivas o de corte más cognitivo (e.g. memoria, atención, etc). El emparejamiento entre la actividad eléctrica recogida por los electrodos y los estímulos visuales o auditivos (potenciales evocados) es más complejo con los estímulos olfatorios, debido a la dificultad de controlar los tiempos de latencia en la liberación del odorante y su posterior detección (Arpaia et al., 2022). Existen, sin embargo, estudios que han empleado potenciales evocados olfatorios utilizando electroencefalografía. La presencia o ausencia de potenciales evocados olfatorios, así como el análisis de otros parámetros de la onda, podrían ser un posible indicador de disfunciones olfatorias (Çelik et al., 2022).

Otra medida electrofisiológica específica del olfato es la **electroolfatografía** (EOG). La EOG es una técnica basada en la medición de las respuestas eléctricas del epitelio olfatorio ante la presentación de un estímulo odorante. Para obtener esta medición, se colocan **electrodos** cerca del epitelio olfatorio, **en el interior de la cavidad nasal**. Una vez colocados, el paciente es expuesto a olores que estimulan las neuronas receptoras olfatorias del epitelio (Knecht & Hummel, 2004). Estas neuronas emiten señales eléctricas que son recogidas por los electrodos de la EOG (Ishimaru et al., 2002). Una de las mayores ventajas de la EOG es que permite distinguir si la pérdida olfatoria es debido a alteraciones a nivel neuronal, respecto a otras etiologías como las inflamaciones. Otra ventaja es que, a diferencia de otras técnicas de neuroimagen funcional, permite evaluar la actividad neuronal en el primer estadio del procesamiento olfatorio, con las neuronas receptoras. Esto permite identificar alteraciones que aún no se evidencian a nivel del SNC. La aplicabilidad del EOG como herramienta de diagnóstico es variada, destacando el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas (Cakmak et al., 2020), donde la disfunción olfatoria podría representar un marcador temprano de demencia. Una actividad reducida o inexistente de potenciales eléctricos en el epitelio olfatorio puede asociarse a la EA. El estudio de Olcay & Pehlivan (2023) empleó la puntuación en identificación olfatoria y las medidas con EEG a nivel epitelial (EOG) para clasificar individuos con EA vs controles, consiguiendo una ratio de precisión del 92%. La Figura 8 presenta un ejemplo de EOG.

Figura 8

Ejemplo de electroolfatografía.



Nota. La Figura A muestra el ejemplo de colocación de los electrodos. La Figura B presenta un ejemplo de la potencia eléctrica promediada de todos los electrodos ante la presentación de un estímulo odorante durante 1 s. Ambas imágenes fueron tomadas de Knecht, M., & Hummel, T. (2004). Recording of the human electro-olfactogram. *Physiology & behavior*, 83(1), 13-19.

Uno de los grandes **inconvenientes** de las **pruebas de neuroimagen es su elevado coste** (Hoekman et al., 2014). También el hecho de que los aparatos sólo estén disponibles en hospitales o centros de investigación restringe su aplicación. Los **tests psicométricos** son una alternativa ampliamente extendida para la evaluación del rendimiento olfatorio, tanto a nivel clínico como en el ámbito de la investigación (Hummel & Podlesek, 2021). Dentro de los instrumentos psicométricos, se puede distinguir entre pruebas de **rendimiento típico** y pruebas de **rendimiento óptimo**. Las pruebas de rendimiento típico son, generalmente, **cuestionarios autoadministrados** en los que el individuo evalúa su percepción subjetiva del olfato, mediante diferentes preguntas que suelen valorarse en un

rango de respuestas (e.g. escalas tipo Likert, de 1 a 5, de 1 a 10, etc). Algunos de los más empleados son el *Questionnaire of Olfactory Disorders* (QOD, Frasnelli & Hummel, 2005) o la *Hyposmia Rating Scale* (HRS, Millar Verneti et al., 2012). Los tests de rendimiento óptimo **evalúan el olfato a través de solicitar una respuesta al participante ante la presentación de distintos odorantes** (e.g. la persona ha de decir si dos olores son iguales o diferentes, que identifique la etiqueta semántica de un olor entre varias opciones). A diferencia de los tests de rendimiento típico, en estos la respuesta es de tipo dicotómica y se valora como acierto/error. Los tests de rendimiento óptimo son los más empleados en el marco de la evaluación del rendimiento olfatorio. Una revisión en profundidad sobre estos instrumentos de medida se expone en el Capítulo 2.

Finalmente, una técnica aplicada fundamentalmente a la medida de la detección olfatoria es la **olfatometría**. Las pruebas o tareas de detección de umbrales olfatorios tradicionales son susceptibles tanto al entorno donde son aplicadas (e.g. si la habitación donde se pasa el test tiene más o menos temperatura o humedad) como a la degradación de los propios materiales debido a su uso (i.e. desgaste). Los **olfatómetros** son instrumentos que liberan odorantes en cantidades y concentraciones precisas, sin desgaste a lo largo del tiempo (Jiang & Liang, 2015; Kondo et al., 1998). Estos odorantes son enviados directamente a las fosas nasales del participante (similar a la espirometría, pero aspirando en lugar de espirando). Los olfatómetros pueden ser utilizados también para pruebas de identificación y discriminación olfatoria (Schriever et al., 2011).

Figura 9

Ejemplo de olfatómetro.



Nota. Tomado de *GC Olfactory Detection Port for GC* [Fotografía], por GL Sciences, 2024, (<https://www.glsciences.eu/html/phaser-about.html>)

1.4.4.2 Tratamiento de la disfunción olfatoria

El tratamiento de las disfunciones olfatorias no es universal, ya que no existe una única manera de tratar estas alteraciones. Además, la efectividad del tratamiento dependerá, entre otros factores, de las causas de la disfunción y de la gravedad de ésta. No es lo mismo abordar el tratamiento de una anosmia causada por daño cerebral adquirido severo que una hiposmia causada por una alergia. Por tanto, la correcta evaluación y diagnóstico de la disfunción olfatoria, analizando sus potenciales causas, permite el establecimiento de tratamientos específicos para las diferentes alteraciones del olfato.

Los **tratamientos farmacológicos** suponen un abordaje eficaz para la intervención de **disfunciones olfatorias asociadas a procesos inflamatorios e infecciones** (Fokkens et al., 2020). Uno de los tratamientos farmacológicos más comunes son los **corticosteroides**, especialmente indicados para casos de **inflamaciones nasosinusales y rinosinusitis** (Fokkens & Reitsma, 2023). Los corticosteroides son medicamentos antiinflamatorios, y se suelen administrar con el objetivo de restaurar la capacidad olfatoria a través de la reducción de la inflamación nasal (en mucosas, senos, epitelio olfatorio, etc). Dentro de los corticosteroides, se distinguen entre *tópicos* o *sistémicos*. Los corticosteroides sistémicos son de administración oral o intravenosa, por lo que su absorción es mayor y afectan múltiples sistemas anatómicos. Algunos de estos, como la prednisona, se consideran tratamientos farmacológicos de primera línea para la rinosinusitis o los pólipos nasales (Heilmann et al., 2004), ya que son capaces de reducir la inflamación en los tejidos que bloquea la inhalación de moléculas odorantes. A pesar de su eficacia, este tipo de medicación también cuenta con efectos secundarios que limitan su aplicabilidad (e.g. hipertensión, riesgo de osteoporosis). Además, su eficacia es reducida en otras patologías que provocan inflamaciones nasosinusales, como la COVID-19 (Chen et al., 2024). Para reducir los potenciales efectos secundarios, existen los corticosteroides tópicos, que son de aplicación nasal (mediante sprays o pulverizadores). Esta administración por vía nasal permite una actuación mucho más localizada sobre el foco de inflamación en la cavidad nasal, reduciendo la absorción sistemática (Heilmann et al., 2004; Seiden, 2004). Los corticosteroides tópicos pueden mejorar la función olfatoria en diagnósticos de rinosinusitis, rinitis y pólipos nasales, reduciendo síntomas asociados como la congestión nasal (Alobid et al., 2014). También funcionan mejor que los sistémicos en la disfunción olfatoria por COVID-19. La revisión de Wang et al. (2023) concluyó que los corticosteroides tópicos usados en pacientes mejoran significativamente la capacidad olfatoria respecto a controles sanos, efecto no apreciable con los sistémicos. Por estos

motivos, pese al uso de corticosteroides sistémicos como la prednisona, se tiende a prescribir más los tópicos para tratamientos de rinosinusitis, pólipos o inflamaciones derivadas de determinadas infecciones víricas.

Otra familia de medicamentos ampliamente prescritos para la **disfunción olfatoria por rinitis alérgica** son los **antihistamínicos**. Estos medicamentos pueden ser utilizados tanto para la rinitis alérgica como para otras condiciones similares que involucren procesos inflamatorios en las cavidades nasales mediados por las proteínas histaminas (Di Stadio et al., 2022a). Los antihistamínicos bloquean los receptores de histaminas, por lo que, en consecuencia, reducen la inflamación de las mucosas y la congestión nasal, recuperando la función olfatoria (Yaniv et al., 1991). Aunque la eficacia de los antihistamínicos se vea **reducida a casos de alergias**, estos **pueden emplearse en conjunto con otros tratamientos**, como los corticosteroides, en casos de disfunción olfatoria más grave y/o con etiología multicausal (Jafari & Holbrook, 2022). En casos de inflamación tras infección vírica, como en la COVID-19, el uso de los antihistamínicos es mucho más limitado y de escasa utilidad (Swain et al., 2023).

Por último, respecto a la farmacología, cabe destacar que un **suplemento** como es la **vitamina A** también se ha explorado como tratamiento de la pérdida de olfato en **casos donde el epitelio olfatorio se ha visto dañado**. La vitamina A promueve la regeneración de las neuronas receptoras olfatorias y participa en el mantenimiento del tejido epitelial olfatorio (Hummel et al., 2017a). Este mecanismo puede aplicarse a casos de pérdida olfatoria post-infección donde se ha producido daño en el epitelio olfatorio. Estudios como el de Hummel et al. (2017a) han hallado que el tratamiento por administración intranasal (por pulverizador) de vitamina A puede mejorar la función olfatoria en pacientes con anosmia provocada por infecciones víricas. A pesar de ello, es necesario obtener más evidencias de este tipo para poder establecer guías y protocolos de tratamiento estandarizados para el uso de la vitamina A.

En definitiva, el tratamiento farmacológico está indicado para etiologías de la disfunción olfatoria muy concretas, como pudieran ser la rinosinusitis o la rinitis alérgica. Sin embargo, no cubre todas las posibles causas de pérdida del olfato. Además, diversos estudios han **cuestionado la eficacia** del uso de fármacos para el tratamiento de la disfunción olfatoria en otras etiologías, como infecciones (Blomqvist et al., 2003; Reden et al., 2011) y TCE (Reden et al., 2012).

El **entrenamiento olfatorio** emerge, en consecuencia, como una herramienta de tratamiento enfocada a una amplia mayoría de situaciones en las que el paciente sufre alteraciones en la capacidad olfativa. El entrenamiento olfatorio es una técnica de intervención de corte conductual basada en la

recuperación del olfato a partir de la exposición repetida ante determinados odorantes. Esta exposición repetida se realiza de acuerdo con un protocolo previamente establecido por el profesional que prescribe este tipo de tratamiento. Esta intervención se suele aplicar ante condiciones neurológicas como el ACV o el TCE, puesto que **su mecanismo de acción se basa en la plasticidad cerebral**. Ante el déficit, las estructuras y circuitos neuronales alterados que provocan la pérdida olfatoria pueden ser recuperados parcial o totalmente, reforzados o incluso entrenados para compensar el daño cerebral y restaurar la capacidad olfatoria (Kollndorfer et al., 2015). **El sistema olfatorio cuenta con estructuras y vías susceptibles a la plasticidad y a la regeneración**, como por ejemplo la que poseen las neuronas receptoras olfatorias del epitelio olfatorio o la capacidad de neurogénesis en el bulbo (Wilson et al., 2004). Ya desde los años 90, distintos estudios han evidenciado que la exposición repetida ante olores concretos puede modular estos mecanismos de regeneración y plasticidad (Hudson & Distel, 1998; Wang et al., 2004; Youngentob & Kent, 1995). En la actualidad se pueden distinguir dos grandes modalidades de entrenamiento olfatorio (Delgado-Lima et al., 2023):

- **Entrenamiento clásico.** Modalidad en la que los pacientes son expuestos a 4 odorantes predeterminados (rosa, eucalipto, limón y clavo) durante el proceso rehabilitador, con indicaciones establecidas por el prescriptor en cuanto a la frecuencia y duración de las sesiones (e.g. 5 sesiones semanales de 20 minutos durante 12 semanas). Estos cuatro olores representan las cuatro categorías principales de olores, según Henning (1916) y Hummel et al. (2009). La mayoría de los estudios sobre este tipo de intervención se llevan a cabo aplicando esta modalidad (Delgado-Lima et al., 2023). Konstantinidis et al. (2013) comprobaron que un entrenamiento clásico, de mínimo 16 semanas, con 4 odorantes arrojaba una mejora significativa en la capacidad olfatoria en pacientes post-infección. Estos resultados eran similares a los que producía el mismo entrenamiento durante 56 semanas (Konstantinidis et al., 2013). Qiao et al. (2019) también evaluaron la eficacia del entrenamiento clásico en pacientes con pérdida olfatoria tras infección de las vías respiratorias, hallando resultados significativos, tanto a nivel estadístico como a nivel clínico, en identificación, discriminación y en puntuación total de la capacidad olfatoria.
- **Entrenamiento personalizado.** Modalidad de intervención que se adapta a las necesidades de cada paciente, evaluadas mediante la administración de tests específicos de olfato. Los parámetros del entrenamiento pueden variar en función del paciente, por ejemplo, qué odorantes utilizar, el número de odorantes por sesión, su concentración, o en los cambios de odorantes a lo largo de las diferentes sesiones de intervención. Las pautas normalmente aplicadas en investigación suelen ser entrenamientos de 5 minutos de duración, como

mínimo; al menos 2 veces al día, todos los días, y, por lo menos, durante 6 semanas (Pellegrino et al, 2019; Saatci et al., 2020). En esta modalidad de entrenamiento personalizado también se incluyen otras intervenciones como la aromaterapia (Oleszkiewicz et al., 2022) o el uso de aceites esenciales (en lugar de olores generados artificialmente mediante procesos químicos) (Jiang et al., 2017). Varios estudios han analizado tanto el entrenamiento modificado como el personalizado, aunque esta modalidad se aplica en menor medida, debido a su mayor complejidad (Delgado-Lima et al., 2023). Por ejemplo, Altundag et al. (2015) estudiaron el efecto del entrenamiento clásico (36 semanas) y del personalizado (12 semanas) sobre una muestra de pacientes con pérdida olfatoria post-infección. Utilizando un diseño aleatorizado, de medidas repetidas, con grupo control, comprobaron que ambas modalidades eran eficaces en la recuperación de la capacidad olfatoria, pero el personalizado mostró mejores resultados que el clásico en identificación y discriminación olfatoria tras 24 semanas de intervención. Oleszkiewicz et al. (2018) observaron que el entrenamiento personalizado es eficaz, aunque no superior al clásico, en todas las medidas olfatorias (umbral, discriminación e identificación), sobre todo en pacientes cuya etiología es de origen infeccioso, sobre aquellos cuya etiología de pérdida olfatoria es idiopática. Así, ante resultados similares, el entrenamiento clásico tiende a aplicarse en mayor medida debido a su sencillez y facilidad de control.

El reciente metaanálisis llevado a cabo por nuestro equipo de investigación (Delgado-Lima et al., 2023) resume todos esos resultados en cuanto al entrenamiento olfatorio. La valoración del efecto del entrenamiento olfatorio se realizó mediante tres comparaciones: a) pre-post (i.e. diferencias de medias entre las medidas pre-entrenamiento y post-entrenamiento); b) experimental-control (i.e. diferencias de medias entre los grupos experimental y control para la medida post-entrenamiento); y c) pre-seguimiento (i.e. diferencias de medias entre las medidas pre-entrenamiento y seguimiento del entrenamiento). Este planteamiento se formuló así debido a la naturaleza de los estudios encontrados sobre entrenamiento olfatorio. Buena parte de la muestra de estudios no cuentan con grupo control; simplemente se aplicaba el entrenamiento a un grupo afectado por pérdida olfatoria y se valoraba el olfato antes y después. Para contar con esta muestra de estudios se utilizó la comparativa pre-post. Sin embargo, esta comparativa obviaba la existencia en algunos estudios de grupo control (i.e. ensayos clínicos aleatorizados). Por tanto, también calculamos los efectos del entrenamiento entre el grupo experimental y el control. Finalmente, una pequeña porción de estudios incluía medida de seguimiento, es decir, una medida tiempo después de la finalización del tratamiento. Consideramos que esta comparativa también podía ser de interés. Los resultados obtenidos mostraban **efectos significativos del entrenamiento en todas las habilidades olfatorias para la comparativa pre-**

post, efectos grandes para identificación ($g = 0.843$), discriminación ($g = 0.585$) y capacidad olfatoria general ($g = 0.755$) y un efecto moderado para umbrales ($g = 0.406$). Este patrón de efectos meta-analíticos se replicaba en la comparativa experimental-control, con efectos grandes en identificación ($g = 0.843$), discriminación ($g = 0.585$) y capacidad olfatoria general ($g = 0.755$) y pequeño en umbrales ($g = 0.087$). Respecto a posibles variables moderadoras, el entrenamiento tiende a ser más eficaz en pacientes con anosmia, posiblemente debido a que estos muestran pérdida olfatoria total en línea base y tienen mayor margen de mejora. La duración del entrenamiento también es una variable moderadora, con efecto positivo.

Capítulo 2. La medida psicométrica del olfato

El segundo capítulo se dedica a la medición del olfato. La percepción de los olores requiere de la participación de procesos olfatorios relacionados con la cognición, como la identificación olfatoria. ¿Cómo podemos conseguir una medida fiable y válida de estos procesos?. La Psicometría es la respuesta. Por ello, la primera parte de este segundo capítulo aborda los fundamentos de la medida de los procesos psicológicos, de manera resumida, desde la composición de un test psicométrico hasta su proceso de validación. Estos fundamentos son de gran importancia para entender por qué dedicamos un estudio de esta tesis a la validación de nuestra medida psicométrica de la identificación de olores. Tras esta introducción, llega un epígrafe dedicado a la aplicabilidad de la Psicometría en la medida de los procesos relacionados con el olfato. El capítulo se cierra con una descripción de los principales tests psicométricos para el olfato, validados y avalados por la literatura científica.

2.1 ¿Por qué es necesario medir el olfato? Introducción a la medida psicométrica

2.1.1 La medida de lo inobservable

La disfunción olfatoria ha recibido poca atención en la investigación clínica si la comparamos con las alteraciones de la vista o del oído, debido a que estas alteraciones no suelen tener un desenlace fatal (Croy et al., 2014). Sin embargo, los déficits en el sentido del olfato impactan de manera notoria y negativa en la calidad de vida de quienes los padecen, tanto a nivel de la salud o la seguridad, como de calidad de vida, e incluso pueden suponer un marcador temprano de enfermedades neurodegenerativas (Frasnelli & Hummel, 2005; Neuland et al., 2011). Por ello, la detección de la disfunción es esencial en el marco del diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del olfato.

Una aproximación ampliamente utilizada para la detección de déficits olfatorios es el uso de los tests. Los instrumentos que se fundamentan en teorías psicométricas para medir conductas se denominan **tests**. Los tests son una de las herramientas más empleadas en la evaluación psicológica. Sin embargo, su área de aplicación va más allá de la Psicología. Los tests son especialmente útiles en el ámbito de las Ciencias de la Salud en general, ya que permiten **valorar cuantitativamente conductas no observables**, como la memoria o la atención, o, en este caso particular, el **olfato** (Fernández-Ballesteros, 2011). Estas conductas no observables también se denominan **constructos**: construcciones psicológicas que dotan de sentido al conjunto de conductas no observables y facilitan la interpretación de dicho conjunto (Anastasi, 1970).

En esencia, los tests están basados en un procedimiento de evaluación que posibilita la obtención de una muestra de las conductas de los sujetos en un determinado dominio de interés (constructo). Esta muestra de conductas se recaba a partir de los *ítems* que forman un test. El repertorio de ítems o elementos del test debe ser: i) **representativo** del dominio que se pretende medir, y ii) **relevante** para la evaluación de dicho dominio. Posteriormente, esta muestra de conductas propias del dominio de interés es puntuada por medio de un procedimiento estandarizado, común para todos los sujetos.

En resumen, un test cuenta con los siguientes componentes:

- Una recopilación de conductas que se consideran **representativas y relevantes** para un dominio.
- Un **procedimiento de puntuación numérica** de cada una de las conductas, **estandarizado** para todos los sujetos a los que se les aplica el test.

Al combinar ambos componentes se consiguen varios resultados. En primer lugar, será posible asignar una medida numérica a una conducta no observable, como puede ser el olfato. Estas medidas

numéricas pueden ser de varios tipos: respuestas correctas, tiempos de respuesta, errores, entre otras. A continuación, y en consecuencia, con dicha medida numérica será posible comparar el rendimiento de varios sujetos en el dominio de interés. En este caso, será posible **comparar la capacidad olfatoria entre los individuos**, de manera que se podrá determinar estadísticamente si una persona “huele peor de lo esperado”.

Sin embargo, a pesar de que este resumen parezca simplificar el funcionamiento de los tests, el diseño y aplicación de un instrumento psicométrico debe seguir una serie de normas, estándares y *buenas prácticas*. Uno de los marcos de referencia más aplicados en el desarrollo de herramientas psicométricas son los *Standards for Educational and Psychological Testing*, propuestos por la Asociación Americana de Psicología (APA, AERA, NCME, 2014). Este enfoque define, por un lado, cómo diseñar un test, de qué manera diseñar los ítems, qué y cuántas opciones de respuesta dar, etcétera. Por otro lado, define la **validación de un instrumento psicométrico** como el proceso de recogida de evidencias científicas que proporcionen una base empírica para la interpretación de las puntuaciones imputadas por el test.

2.1.2 Marcos teóricos de la psicometría

El diseño de instrumentos psicométricos se fundamenta en marcos teóricos robustos y en teorías de la medida enmarcadas en la Psicometría. La teoría de la medida psicométrica se sostiene en dos marcos principales: la **Teoría Clásica de los Tests** (TCT) y la **Teoría de Respuesta al Ítem** (TRI) (Abad et al., 2011; Martínez-Arias et al., 2006).

La TCT es el marco tradicional en Psicometría. La idea fundamental que propone esta teoría es el **error de medida** (Algina & Penfield, 2009; Nunnally & Bernstein, 1994). La **puntuación real** de un individuo en un constructo o dimensión viene determinada por la combinación de su **puntuación en el test más una fuente de variabilidad del error**, llamada error de medida (Crocker & Algina, 1986; Nunnally & Bernstein, 1994). Este error de medida incluye potenciales fuentes de error como circunstancias ambientales (e.g. ruidos externos), variabilidad del individuo a la hora de responder los ítems. Por tanto, si la puntuación real es igual a la suma de la puntuación del test más el error de medida, cuanto más se reduzca este último, más precisa será la puntuación del test para medir el constructo (Algina & Penfield, 2009). Es posible **cuantificar la magnitud** de este error de medida a través de la **fiabilidad**, una propiedad psicométrica en la TCT (Cronbach, 1951; Nunnally & Bernstein, 1994).

La inmensa mayoría de tests publicados y comercializados en la actualidad se basan en la TCT (Algina & Penfield, 2009). Sin embargo, este marco teórico no está exento de críticas. Una de ellas

es la asunción de que todos los ítems contribuyen de igual manera a la puntuación total del test. Otro problema de la TCT es que las propiedades psicométricas bajo este marco están muy vinculadas a la muestra de donde se han obtenido. Por ejemplo, la *fiabilidad*, una propiedad fundamental vinculada a la TCT, es muy dependiente tanto de la muestra como de la longitud del test (i.e. número de ítems) (Abad et al., 2011).

La TRI emerge como marco alternativo a la TCT, buscando solventar algunos de estos problemas (Abad et al., 2011). La TRI descarta el axioma de que la puntuación *real* de un individuo está relacionada de manera *lineal* con la puntuación del test. La **relación** entre puntuación real y puntuación del test es **probabilística y no-lineal**. Por tanto, el objetivo de la TRI es relacionar el rasgo o el constructo medido con la probabilidad del individuo de dar una determinada respuesta a un ítem (Abad et al., 2011). Para ello, cada ítem se caracteriza por una serie de **parámetros** (Abad et al., 2011). Estos parámetros pueden ser la **dificultad** (i.e. cuan difícil de acertar es el ítem), **discriminación** (i.e. capacidad del ítem para discernir si un participante se sitúa en un nivel u otro del constructo o rasgo) y **adivinación o pseudoazar** (i.e. la probabilidad de respuesta correcta por azar) (Abad et al., 2011). Estos parámetros se utilizan para *modelizar* la relación estadística entre el ítem y el rasgo. Este modelo probabilístico puede ser de uno (dificultad), dos (dificultad y discriminación) o tres (dificultad, discriminación y pseudoazar) parámetros, siendo modelos cada vez más complejos a medida que aumenta el número de parámetros (Abad et al., 2011). A nivel puramente metodológico, la TRI aporta mejores resultados estadísticos que la TCT y solventa la mayoría de sus críticas (i.e. los ítems contribuyen de manera heterogénea a la medida del rasgo, su bondad psicométrica no depende de aumentar la longitud del test, entre otras ventajas). Sin embargo, la construcción de tests por TRI es mucho más compleja: requiere mucha más muestra (en orden de miles de sujetos), los modelos probabilísticos son más complejos, entre otras dificultades (Abad et al., 2011). Por ello, en la actualidad la mayoría de tests que se publican y comercializan se siguen basando en la TCT.

Esta introducción a los marcos de la Psicometría tiene como objetivo situar a nivel teórico los instrumentos de medición del olfato. De esta manera, se facilita la comprensión de las propiedades psicométricas de un test. Como se ha indicado, todos los tests de olfato que se describen en este capítulo se fundamentan en la TCT. No obstante, exponer brevemente las bases de la TRI es interesante para plantearse diseños de tests de olfato de acuerdo con este marco. La conclusión y la idea fundamental que se pretende transmitir es que el olfato posee un componente conductual **inobservable** muy marcado (i.e. la identificación o la discriminación son procesos olfatorios no mensurables mediante técnicas de neuroimagen o neurofisiología). Los tests pueden ofrecer una

medida válida de estos componentes olfatorios. La práctica totalidad de los tests de olfato se basan en el axioma de que el rendimiento olfatorio es función directa de la puntuación del test más el error de medida (TCT). Como todos los tests de olfato que se expondrán a continuación están contruidos bajo el paraguas de la TCT, sus **propiedades psicométricas** se basan en la **fiabilidad** y la **validez**.

2.1.3 Fiabilidad y estabilidad de un instrumento psicométrico

El concepto de fiabilidad psicométrica está muy vinculado al marco de la TCT. La fiabilidad es una propiedad psicométrica por la que la puntuación del test se asemeja a la puntuación real del constructo que dice medir. Dicho de otra manera, es una propiedad que indica **en qué grado el error de medida está afectando a la puntuación del test** (Abad et al., 2011; Martínez-Arias et al., 2006).

Los tests psicométricos basados en la TCT requieren de una adecuada fiabilidad, con el objetivo de que sean útiles, tanto en la práctica clínica como en la investigación. Es importante matizar que una adecuada fiabilidad significa que la puntuación del test es coherente con lo que dice medir, pero no significa que el test realmente mide el constructo o la dimensión que dice medir. Este matiz es importante para entender el proceso de *validez*.

Existen diferentes perspectivas para abordar la fiabilidad de un test desde la TCT, como también existen diferentes métodos empíricos para estimar esta propiedad. En este epígrafe se destaca la fiabilidad como *consistencia interna* y como *estabilidad* de las puntuaciones del test.

- A. **Consistencia interna.** Esta aproximación a la fiabilidad se basa en el grado en que los ítems de un test apuntan a medir la misma dimensión (McCrae et al., 2011). La hipótesis que sustenta este tipo de fiabilidad es que los ítems individuales que componen un tests *detectan* una parte del constructo/dimensión que se pretende medir. Por tanto, cada ítem debería correlacionar significativamente con el conjunto (Revelle & Condon, 2019). Existen diferentes maneras de estimar la consistencia interna de un test. Por ejemplo, el método de las *formas paralelas* se basa en generar una versión alternativa del test, con igual longitud, pero ítems distintos, que mida de igual manera el rasgo o dimensión. Ambas formas equivalentes deberían correlacionar en gran medida y este coeficiente de correlación se interpretaría como el índice de fiabilidad (Hilger & Beauducel, 2017). Otro método similar para la consistencia interna es el de las *dos mitades*, que se basa en dividir el test en dos mitades y correlacionarlas. Pero la forma mayoritaria para obtener índices de fiabilidad basados en la consistencia interna es a través de índices estadísticos. El cálculo de estos índices se basa en la hipótesis de la consistencia interna, si todos los ítems miden el mismo constructo, cada ítem debería correlacionar con el conjunto (Revelle & Condon, 2019). El

índice más empleado es el **alfa de Cronbach** (Cronbach, 1951). Este índice se obtiene a partir del promedio de las inter-correlaciones de cada ítem con el conjunto de ítems. Otro índice de fiabilidad por consistencia interna es el de Guttman-Flanagan. Para cuestionarios que miden varios rasgos, se emplean otros índices como el coeficiente omega.

- B. **Estabilidad.** Esta aproximación a la fiabilidad implica que los individuos tienden a obtener puntuaciones similares en aplicaciones consecutivas y espaciadas de la prueba. También se conoce como fiabilidad **test-retest** (Guttman, 1945). En muchos constructos, dimensiones o rasgos se espera que el cambio en las puntuaciones de los individuos en un periodo reducido de tiempo sea mínimo. Por ejemplo, es esperable que una muestra de sujetos normativos puntúe en los tests de olfato de manera similar en un periodo de dos semanas, sin que suceda ninguna afectación significativa (e.g. resfriados, alergias, etc). Ligeras variaciones asociadas a la variabilidad del error son esperables, pero la puntuación en olfato tiende a la estabilidad. De esta manera, se puede estimar la fiabilidad test-retest en olfato aplicando los tests dos veces a una misma muestra, espaciando ambas administraciones unas dos semanas (Ribeiro et al., 2016; Delgado-Losada et al., 2020).

Las adaptaciones de los tests a otros idiomas y/o poblaciones también deben poseer una fiabilidad adecuada. La fiabilidad no es una propiedad extensible a diferentes poblaciones, puesto que es dependiente de la muestra sobre la que se calcula. Por ello, en los dos estudios de adaptación del SSOT (uno de los cuales forma parte de esta tesis) se aplicó este análisis (Delgado-Losada et al., 2020, 2021).

2.1.4 El proceso de validación de un instrumento psicométrico

Siguiendo el marco de la TCT, la **validez** de un instrumento psicométrico es su *esencia*, es el fundamento científico que permite afirmar con cierta base que **el test mide el constructo que dice medir** (Anastasi, 1970; Anastasi & Urbina, 1997). Dicho de otro modo, la validez es el puente que permite unir las medidas numéricas obtenidas por el test (respuestas correctas, tiempos de respuesta, las medidas que sean) con los cimientos teóricos del constructo que se pretende medir (Messick, 1993). Al hablar de variables físicas u observables, esta relación no suele dar problemas. Por ejemplo, la medida de la longitud se relaciona con una formulación física (i.e. un metro se define como la distancia recorrida por la luz en el vacío en un segundo-luz, o 3.335641 nanosegundos, aproximadamente). Pero en las variables inobservables como el olfato, establecer la relación entre la medida numérica y el constructo es más problemático. La validez en Psicometría es un juicio de valor emitido a partir de la obtención de diferentes evidencias empíricas que indicarán, con una determinada incertidumbre, si el instrumento mide lo que dice medir. La validez, por ende, no es un valor

estadístico o un índice, es un **proceso continuo de recogida de evidencias empíricas** (APA, AERA, NCME, 2014).

Estas evidencias pueden proceder de distintas fuentes; y todas éstas formarían parte del mismo proceso de valoración. Por tanto, las evidencias recogidas de diferentes fuentes deben integrarse y valorarse de manera conjunta (APA, AERA, NCME, 2014). De esta manera, para validar un test psicométrico se suelen realizar diferentes estudios con distintas muestras pertenecientes a una misma población. Cada uno de estos estudios independientes tendrá objetivos secundarios encaminados a la consecución del objetivo principal, que es la validación del test. Las fuentes de validez más destacadas se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Diferentes evidencias obtenidas durante el proceso de validación

Validez	Tipo de estudio	Definición
De contenido	Contenido	Evidencia de que la composición de ítems de un tests es una muestra representativa del constructo a medir (Sireci, 1998, Wernimont & Campbell, 1968)
Interna	Dimensionalidad	Evidencia del número mínimo de agrupaciones de ítems o factores para explicar el mayor porcentaje de varianza posible del conjunto total de ítems. Para ello, la dimensionalidad de un test se estima mediante el análisis factorial. El análisis factorial permite estimar un modelo lineal independiente a partir de un número mínimo de factores (Anastasi, 1970, Strout, 1990).
	Funcionamiento diferencial de ítems	Evidencias estadísticas de que los ítems funcionan sustancialmente diferentes en función de una o más variables no controladas (Clauser & Mazor, 1998). Por ejemplo, ítems que funcionan peor en mujeres que en hombres por sesgos implícitos en su construcción.

	Diferencias inter-individuales	Evidencias de diferencias inter-individuales en la estructura dimensional encontrada para el test, que pueden dar lugar a diferencias cuantitativas o cualitativas en su funcionamiento (Holland & Wainer, 1993, Paz, 1996)
Externa	Convergente	Evidencia que señala que la medida de un test para un rasgo se correlaciona con la medida de otro test diferente (y validado) para el mismo rasgo o constructo (Loevinger, 1957). Dicho de otro modo, la puntuación de un test de identificación olfatoria debería correlacionar con la puntuación de otro test que mida identificación olfatoria.
	Discriminante	Evidencia que señala que la medida de un test para un rasgo determinado no correlaciona con la medida de otro test para otro rasgo, cuando ambos rasgos o constructos no tienen relación teórica entre sí (Krause, 1972, Rönkkö & Cho, 2022).
Predictiva	Predictiva	Evidencia que señala la capacidad del test para realizar predicciones estadísticas sobre cambios en variables relacionadas. Por ejemplo, si la puntuación del test de olfato tiene valor predictivo frente a variables del estado de salud o estado cognitivo (Diamantopoulos et al., 2012).

Por último, aunque no sea una evidencia de validez en sí, es importante destacar la necesidad de generar unos **baremos, valores normativos o valores estandarizados** a la hora de diseñar un test. Una de las mayores **críticas** a la Psicometría y a los tests es la **falta de comparabilidad entre puntuaciones**. Explicado con un ejemplo. Si medimos dos personas con dos cintas métricas diferentes, una en centímetros y otra en pulgadas, ambas medidas son comparables, porque existe una relación directa entre ambas (i.e. una pulgada son 2.54 cm). Por el contrario, si medimos el olfato de

dos personas con dos tests distintos, uno puede dar una puntuación de 37 y otro una puntuación de 24, por ejemplo. Ambas puntuaciones, a priori, no son comparables. Si la puntuación de 37 es sobre 100 y la de 24 es sobre 30, 24 será mayor que 37. La solución a esta problemática está en los **valores normativos**. Los valores normativos o baremos de un test se obtienen de una o varias **muestras muy amplias de individuos a los que se administra el test** (muestras normativas). Sobre esta amplia muestra, se calculan estadísticos de promedio, dispersión y orden (percentiles). Sobre estos valores normativos, se comparan nuevas puntuaciones. Por ejemplo, si un individuo obtiene 15 puntos en un test de media normativa igual a 12, desviación estándar igual a 2.5, esta puntuación de 15 estará 1.2 desviaciones por encima de la media. Los valores normativos, por tanto, se extraen de una muestra normativa perteneciente a una población estadística. Con estos datos, se podrán hacer comparaciones de la medida entre otros individuos pertenecientes a esa población.

En definitiva, el proceso de validación estaría compuesto por un compendio de estudios cuyo objetivo principal es dotar a las puntuaciones del test de una interpretación teórica coherente con relación a un contexto de uso bien delimitado. Este proceso comienza desde la construcción del instrumento, es continuo y acompaña en todo momento el desarrollo del test, así como sus adaptaciones a otras poblaciones e idiomas. La **validez** permite asegurar, con un grado de certidumbre satisfactorio, interpretaciones de los tests basadas en la evidencia empírica.

2.2 Psicometría aplicada a la detección de la disfunción olfatoria

La capacidad olfatoria puede evaluarse de varias maneras. Como bien se ha comentado en el Capítulo 1, existen instrumentos y técnicas como la olfatometría o el electroolfatograma que permiten medir el olfato desde una perspectiva neurobiológica. Sin embargo, la presente tesis se centra en la medida de la experiencia perceptiva del olfato, desde un punto de vista más psicológico. Para ello, los tests psicométricos son una alternativa ampliamente extendida para la evaluación del olfato, tanto a nivel clínico como en el ámbito de la investigación (Hummel & Podlesek, 2021).

La primera división en los tests psicométricos de olfato es en función de si son de rendimiento típico o de rendimiento óptimo. Los tests de **rendimiento típico** son aquellos en los que se evalúa la tendencia de respuesta habitual de los individuos. En estas pruebas no hay respuestas correctas o incorrectas. Los ítems de rendimiento típico suelen valorarse con escalas de respuesta que miden, por ejemplo, el grado de acuerdo/desacuerdo o el nivel de agrado/desagrado. En el ámbito de la medida del olfato, existen multitud de cuestionarios que valoran diferentes aspectos de este sentido. En algunos cuestionarios de olfato, se emplea la clasificación propuesta en la revisión sistemática de Han et al. (2021). Al no ser el objetivo de la presente tesis, se expondrá únicamente un breve resumen.

- i. **Cuestionarios para la evaluación de la disfunción olfatoria.** Los cuestionarios autoadministrados sobre disfunción olfatoria se centran en evaluar el impacto de la disfunción en la calidad de vida. Un ejemplo sería el *Questionnaire of Olfactory Disorders* (QOD, Frasnelli & Hummel, 2005). Este instrumento se compone de 59 ítems, agrupados en tres subescalas: *negativa* (39 ítems sobre los efectos negativos de la disfunción en diferentes ámbitos de la vida cotidiana), *positiva* (5 ítems sobre estrategias de afrontamiento para la disfunción) y *deseabilidad social* (8 preguntas para controlar el efecto de respuestas *socialmente deseable*). Otro ejemplo es el *Self-Reported Mini Olfactory Questionnaire* (Self-MOQ, Zou et al., 2020). Este cuestionario consta de 5 ítems y busca cuantificar la disfunción a partir de preguntas sobre actividades cotidianas y ámbitos concretos en los que se requiere aplicar el olfato (e.g. *no percibo el olor a café o a pan recién hecho*). A pesar de su longitud, cuenta con propiedades psicométricas nada desdeñables, validez convergente con los tres componentes del SSOT (correlaciones en torno a 0.55), estructura factorial comprobada y capacidad para discriminar entre anosmia e hiposmia (Zou et al., 2020).
- ii. **Cuestionarios para las experiencias emocionales y afectivas de los olores.** Estos cuestionarios tienen como objetivo medir el impacto de olores agradables o desagradables en los estados afectivo-emocionales del individuo. Estos cuestionarios no pretenden medir la reacción emocional inmediata ante la presentación de un olor, sino que valoran en promedio las experiencias emocionales a lo largo de la vida del individuo ante determinados olores. Un ejemplo muy empleado es la *Affective Impact of Odor Scale* (AIO scale, Wrzesniewski et al., 1999). Esta escala se compone de 8 ítems con preguntas acerca del impacto emocional de olores nuevos en cuatro categorías (comidas, lugares, cosméticos y personas), para responderlas con una escala de frecuencia de 0-3 (con las opciones nunca, raramente, a veces y frecuentemente, respectivamente). Otro cuestionario interesante para mencionar es el *Body Odor Disgust Scale* (BODS, Liuzza et al., 2017). Esta escala mide las actitudes de rechazo ante determinados olores considerados *desagradables*. Cada ítem de esta escala elabora un escenario hipotético en el que el participante debe imaginar su reacción de desagrado ante un olor relacionado con el cuerpo humano, puntuando esa reacción afectiva con una escala tipo Likert de 1 a 5, siendo el 5 el valor más desagradable. En total son 12 ítems, que incluyen olores del cuerpo humano como las flatulencias, el sudor, los genitales, el aliento, los pies, etcétera. Respecto a las propiedades psicométricas de la BODS, destaca su estructura factorial en dos factores (interpretados como fuentes de origen del olor desagradable, interna personal o externa de otra persona), su alta consistencia interna, con un alfa de Cronbach superior a 0.9 en ambos factores y su validez convergente con escalas relacionadas con el rechazo a

olores (correlaciones entre 0.3 y 0.6) y con los rasgos de personalidad de neuroticismo y escrupulosidad (correlaciones alrededor de 0.3), relacionados con la evitación de patógenos (Liuzza et al., 2017).

- iii. **Cuestionarios para las actitudes hacia olores.** Estos cuestionarios pretenden reflejar la importancia que da el individuo a los olores de su entorno. Destacan la *Odor Awareness Scale* (OAS, Smeets et al., 2008) y el *Importance of Olfaction Questionnaire* (IOQ, Croy et al., 2010). El primero es un instrumento compuesto por dos subescalas, *negativa* (refleja la evitación a olores) y *positiva* (refleja la aproximación a olores). En total, son 34 ítems a responder utilizando una escala de 5 puntos. Algunos ejemplos de ítems son *¿Hueles un libro cuando es nuevo?* O *¿Hueles la ropa antes de usarla?* Ambas subescalas muestran índices de consistencia interna adecuados, de 0.8 y 0.77 respectivamente (Smeets et al., 2008). Por otro lado, el IOQ se compone de tres subescalas. En primer lugar, la escala de *Asociación* mide la capacidad de los olores para elicitar en el participante recuerdos y reacciones emocionales. A continuación, la escala de *Aplicabilidad* valora en qué medida el participante aplica el olfato a su vida cotidiana. Por último, la escala de *Consecuencias* evalúa la capacidad del participante para incorporar los olores en su toma de decisiones. En total, son 18 ítems respondidos con escala Likert de 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo). Las propiedades psicométricas de la IOQ destacan su buena consistencia interna (alfa de 0.77) (Croy et al., 2010) y fiabilidad test-retest de 0.78 (Tchemerinsky-Konieczny et al., 2024).
- iv. **Cuestionarios para la imaginación olfatoria.** Estos cuestionarios buscan medir un fenómeno curioso e interesante: la capacidad para evocar un olor sin estimulación olfatoria, es decir, sin presentar dicho olor. El *Vividness of Olfactory Imagery Questionnaire* (VOIQ, Gilbert et al., 1998) busca medir la capacidad para generar representaciones de olores. Está compuesto por 16 ítems, siendo cada ítem una escena que involucra un olor. El participante puntúa de 1 a 5 cuán viva es la representación mental que consigue realizar del olor. Esta medida de la capacidad de representación de olores muestra buenas propiedades psicométricas (fiabilidad en dos mitades de 0.858, según Gilbert et al., 1998) y se relaciona con rasgos depresivos como la anhedonia (Bensafi & Rouby, 2007). El otro ejemplo de este tipo de cuestionarios es el *Plymouth Sensory Imagery Questionnaire* (Psi-Q, Andrade et al., 2014). A diferencia del VIOQ, este cuestionario evalúa la capacidad de representación mental en varias modalidades sensoriales, incluyendo el olfato. Al igual que el VOIQ, muestra buena fiabilidad (0.96 y test-retest de 0.71) (Andrade et al., 2014).

Los tests de **rendimiento óptimo** son aquellos en los que se evalúa el *mejor* desempeño de los individuos en una tarea. Los ítems de estos tests se caracterizan por puntuar de manera dicotómica como **respuesta correcta o incorrecta**. Esto no quiere decir que sólo tengan dos opciones de respuesta. Pueden ser de respuesta libre, de respuesta forzada a X alternativas, entre otras posibilidades. Los tests de rendimiento óptimo pueden medir diferentes componentes o procesos del olfato. Destacan la detección de olores (o umbrales olfatorios; i.e. miden la concentración mínima de odorante que se requiere para su detección), la discriminación (i.e. miden la capacidad para distinguir olores iguales y diferentes, sin necesidad de nombrarlos) y la identificación olfatoria (i.e. miden la capacidad para asignar la etiqueta semántica a determinados olores).

2.3 Tests psicométricos destacados para la medida del olfato

Este epígrafe se va a dedicar a la exposición y desarrollo de algunos de los tests estandarizados de rendimiento objetivo más ampliamente utilizados en la evaluación del olfato. Para ello, se sigue la clasificación establecida en el epígrafe anterior: instrumentos completos, instrumentos específicos e instrumentos de cribado.

La clasificación que se sigue en el epígrafe siguiente se basa en el **objetivo** del test. A saber:

- i.* **Tests para la evaluación completa del olfato.** Este apartado se dedica a describir instrumentos que permiten evaluar varios componentes o procesos del olfato, principalmente los umbrales de detección, la discriminación y la identificación. En algunos casos, la combinación de medidas de estos procesos permite configurar una puntuación compuesta de rendimiento olfatorio global.
- ii.* **Tests para evaluar componentes específicos del olfato.** En este apartado se proporcionará información y ejemplos sobre diversos tests utilizados con frecuencia para medir algún proceso olfatorio, sobre todo la identificación olfatoria. Estos tests proporcionan, por lo general, una única medida para alguno de los procesos olfatorios indicados (e.g. umbral olfatorio, identificación olfatoria).
- iii.* **Tests de screening o cribado.** Por último, en esta sección se exponen algunos ejemplos de instrumentos muy utilizados para el cribado de disfunciones olfatorias. Estos tests se caracterizan por su corta longitud, su fácil y rápida administración, y su medida simplificada del rendimiento olfatorio que aporta pistas al diagnóstico de posibles alteraciones.

2.3.1 Tests para la evaluación completa del olfato

2.3.1.1 Sniffin' Sticks Olfactory Test

El *Sniffin' Sticks Olfactory Test* (SSOT, Burghart GmbH, Wedel, Alemania) es la prueba de evaluación de la capacidad olfatoria más relevante para la presente tesis, puesto que es el que se ha empleado en las publicaciones. El SSOT (Hummel et al., 1997) se orienta a la evaluación integral del olfato. Está formado por tres subtests, cada uno enfocado a un proceso olfatorio: detección o umbral (OT), discriminación olfatoria (OD) e identificación olfatoria (OI). Los materiales de estas pruebas se basan en **bolígrafos que contienen los odorantes**.

El test de **umbral** tiene como objetivo determinar la concentración mínima de odorante que el participante es capaz de detectar. Para ello, se emplean 16 tríadas de bolígrafos. En cada tríada, solo 1 de los 3 bolígrafos contiene el odorante, el compuesto n-butanol, pero en diferentes concentraciones. El método de administración es el siguiente. En cada ensayo, se presentan los tres bolígrafos de una tríada, de manera aleatoria. El participante debe responder cuál de ellos contiene el odorante. Las tríadas se presentan en orden de mayor a menor concentración de odorante. Si el participante acierta de manera consecutiva dos ensayos con la misma concentración, se pasa a la siguiente tríada. La puntuación de esta prueba se calcula como la media de los cuatro últimos ensayos, en el rango de 0 a 16.

El test de **discriminación olfatoria** se compone también de 16 tríadas de bolígrafos. En cada tríada, dos bolígrafos contienen el mismo odorante y el tercero uno diferente. En cada ensayo, se presenta al participante los 3 bolígrafos de la tríada, aleatoriamente, durante aproximadamente 5 segundos y con intervalos de 20-30 segundos entre bolígrafos. El participante debe identificar qué bolígrafo contiene el odorante diferente a los otros dos. La puntuación del test es el sumatorio del número de aciertos, pudiendo oscilar de 0 a 16.

Por último, el test de **identificación olfatoria** lo forman 16 bolígrafos. Cada uno contiene un único olor, siendo estos identificables y con una diferenciación suficiente entre ellos. En cada ensayo se administra un ítem (un bolígrafo). El administrador de la prueba destapa el bolígrafo y lo sitúa a 2-3 cm de la cavidad nasal del participante, exponiéndolo al olor durante 20 segundos aproximadamente. Es importante que la punta del bolígrafo, donde se aloja la sustancia odorante, no entre en contacto con la nariz del participante, puesto que podría dañar el material. Tras la exposición, el participante debe elegir su respuesta de entre cuatro opciones, siguiendo un procedimiento de elección forzada. Cada ítem se codifica como acierto/error en función de esta elección. La puntuación total de la prueba de identificación se calcula como la suma de aciertos. Los 16 olores originalmente seleccionados para

esta prueba son *naranja, piña, manzana, menta, trementina (i.e. aguarrás o disolvente), clavo, cuero, plátano, ajo, rosa, pescado, regaliz, canela, anís, limón y café* (Hummel et al., 1997).

Una de las mayores ventajas de este test es que proporciona una **puntuación total** (TDI) compuesta por la suma de las puntuaciones en las pruebas de umbral, discriminación e identificación, cuyo rango es de 0 a 48 puntos. Esta puntuación aporta una medida del rendimiento olfatorio global a partir de sus tres procesos principales, lo que supone un gran punto a favor respecto a otros instrumentos de evaluación.

Los primeros análisis psicométricos de esta batería se publicaron en Hummel et al. (1997). De sus resultados destaca el cálculo del grado de familiaridad de cada odorante en la prueba de identificación sobre la muestra tomada. Los 16 odorantes originales contaban con un grado de familiaridad superior al 89%, en todos los casos. También se realizó un análisis de fiabilidad mediante el método de test-retest para las puntuaciones OT, OD y OI de los subtests y para la puntuación global TDI, obteniendo coeficientes de correlación de 0.61 (OT), 0.54 (OD), 0.73 (OI) y 0.72 (TDI). Estos resultados implican una adecuada estabilidad temporal de las cuatro medidas originales del SSOT. Por último, de esta publicación destaca el análisis de validez convergente con el *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC, i.e. un test del que se hablará a continuación, compuesto por una medida de umbrales y otra de identificación olfatoria), encontrando correlaciones de 0.36 para OT y de 0.6 para OI. Otros estudios sobre las propiedades psicométricas del SSOT destacan su validez interna, a partir del análisis factorial de las tres subpruebas (Tolomeo et al., 2024). Los ítems de cada prueba saturan en un único factor, siendo ésta una evidencia de que cada subtest mide el constructo que dice medir. Los tres factores de *umbral, discriminación e identificación* correlacionan entre sí. También cuenta con validez predictiva para enfermedades como la EA (Windon et al., 2020), la EP (Mahlknecht et al., 2016) o el DCL (Bouhaben et al., 2024; Delgado-Lima et al., 2023).

Uno de los estudios más relevantes sobre la estandarización o baremación del SSOT se publicó en 2007 (Hummel et al., 2007). En este trabajo, se administró el test a más de 3000 adultos sanos de un amplio rango de edad. Sus autores encontraron efectos significativos de la edad y el sexo en todas las puntuaciones del SSOT (OT, OD, OI y TDI), por lo que se definieron baremos en función del sexo y distintos grupos etarios. El SSOT ha sido adaptado y validado en numerosos países, como Italia (Eibenstein et al., 2005), Grecia (Konstantinidis et al., 2008), Holanda (Boesveldt et al., 2008), Portugal (Ribeiro et al., 2016), Reino Unido (Neumann et al., 2012), Turquía (Tekeli et al., 2013), Dinamarca (Fjaeldstad et al., 2015; Niklassen et al., 2018). Sin embargo, no existía una validación, con muestra normativa, sobre población española. Por este motivo, nuestro equipo decidió realizar la

validación española del SSOT, publicando los resultados en Delgado-Losada et al. (2020, 2021), siendo uno de los artículos que componen el desarrollo de esta tesis doctoral.

Figura 10

Ejemplar del Sniffin Sticks Olfactory Test completo (umbral, discriminación e identificación).



Nota. Tomado de *Sniffin Sticks Olfactory Test. Extended test*. [Fotografía], por Burghart Messtechnik, 2024, (https://www.burghart-mt.de/en/medical_product/sniffin_sticks_und_taste_strips/standard_tests/).

2.3.1.2 Barcelona Smell Test – 24

El *Barcelona Smell Test – 24* o BAST-24 es otra herramienta orientada a la evaluación integral del rendimiento olfatorio (Cardesín et al., 2006). Diseñado y validado en España, concretamente en el Hospital Clínic de Barcelona y en el Hospital Municipal de Badalona, es un test empleado para la detección e identificación olfatoria.

El BAST-24 consta de dos partes. La primera de ellas es el test de **identificación olfatoria**. Éste está compuesto por 24 odorantes, de los cuales 20 se enfocan a la estimulación del nervio olfatorio, el primer par craneal (*melocotón, trementina, cebolla, limón, rosa, gasolina, plátano, ahumado, naranja, vainilla, melón, champiñón, queso, clavo, eucalipto, fresa, piña, almendra amarga, anís y coco*) y los otros 4 se orientan a la estimulación del nervio trigémino, el quinto par craneal (*amoníaco, formol, mostaza y vinagre*). Estos 24 odorantes se almacenan, cada uno, en un bote hermético en

estado semisólido, para garantizar su durabilidad. El modo de administración es similar a otros tests de identificación olfatoria, en cuanto a que se requiere un ambiente aislado de ruidos, con la ventilación, temperatura y humedad controladas, y que el participante no haya usado ninguna loción o perfume el día de la prueba, no haya comido algún alimento fuerte o haya bebido café en la hora anterior a la evaluación. En cada ensayo se presenta un olor, destapando el bote correspondiente y colocándolo a 1 cm de la cavidad nasal del participante durante 5 segundos, aproximadamente. En la información recabada en cada ensayo es donde difiere este test de otros similares. Tras la presentación del odorante, al participante se le formulan siete preguntas:

1. *¿Huele algo?*, enfocada a la detección del olor.
2. *¿Reconoce lo que huele?*, enfocada a la memoria olfatoria.
3. *¿Es este olor intenso?*, para medir la intensidad subjetiva.
4. *¿Es este olor irritante?*, para conocer la irritabilidad provocada por el olor.
5. *¿Es este olor fresco?*, para valorar la frescura del olor.
6. *¿Es este olor placentero?*, para medir la valencia emocional del olor.
7. *¿A cuál de estos 4 olores corresponde?* La última pregunta presenta un método de elección forzada entre cuatro opciones de respuesta, similar al SSOT.

Las 6 primeras preguntas se responden de manera dicotómica, sí/no, mientras que la última se puntúa como acierto/error. La puntuación total es la suma de los aciertos o respuestas afirmativas en cada categoría. También se pueden obtener dos puntuaciones diferenciadas para ambos pares craneales.

El BAST-24 también evalúa el **umbral** de detección olfatoria, empleando el compuesto fenil-etil-alcohol (PEA, por sus siglas en inglés). En esta parte, se presenta al participante una serie de botes con la solución de fenil-etil-alcohol en mayor o menor nivel de concentración, teniendo que responder si detecta o no el olor.

Figura 11

Ejemplar del Barcelona Smell Test – 24.



Nota. Tomado de *Estudio de las alteraciones del olfato y el gusto* [Fotografía], por BAST-24|Bast-24, 2024, (<https://www.bast-24.cat/>)

2.3.1.3 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

El *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) es un test compuesto por dos subpruebas para la evaluación del **umbral** de detección olfatoria e **identificación olfatoria**, respectivamente (Cain et al., 1988). En esta batería, los odorantes se almacenan en bolsitas aromatizadas dentro de botes cerrados. Destapar cada bote supone la emisión del odorante correspondiente. Actualmente, esta prueba se utiliza con frecuencia en Estados Unidos.

La prueba de **umbral** de detección utiliza el compuesto n-butanol, común en las tareas de umbrales de detección (Murphy et al., 1990). Para esta prueba, se emplean frascos de polietileno de 250 ml de capacidad, cada uno conteniendo aproximadamente 60 ml de la solución de n-butanol. La diferencia entre viales viene de la concentración de n-butanol. La concentración más alta es de, aproximadamente, 3000 partes por millón (o dilución al 4%). Cada vial contiene una canaleta o aplicador desechable para introducir en un orificio nasal, sin distancia (similar a un inhalador para la

alergia). El procedimiento de evaluación comienza exponiendo al participante a la solución de menor concentración de n-butanol. Se le pregunta si detecta el olor. Si la respuesta es negativa, se aumenta a la siguiente concentración. En el momento en el que afirma detectar el olor, se repite el ensayo con esta misma concentración. Si el participante detecta el olor en cuatro ensayos consecutivos, se da por finalizada la prueba y se toma la concentración acertada como umbral de detección.

La prueba de **identificación olfatoria** se compone de 10 odorantes, alojados en frascos de polietileno. Estos odorantes son *canela, chocolate, café, mantequilla de cacahuete, polvos de talco para bebés de la marca Johnson & Johnson, jabón de manos, inhalador Vicks, aceite esencial de gaulteria, amoníaco y naftalina*. El procedimiento de administración es similar al de otras pruebas de identificación olfatoria, pero con algunas variaciones. Para cada ítem (olor), el participante destapa el bote, se introduce el aplicador o canaleta por uno de los dos orificios nasales e inhala el odorante desprendido. La respuesta a cada uno de los olores, tras su presentación ha de ser elegida de un listado de 20 etiquetas (10 olores objetivo y 10 distractores). Para todos los ítems, la lista de las 20 etiquetas es la misma. Los frascos con odorante se presentan en orden aleatorio, posibilitando la administración de la prueba por los dos orificios nasales. Las puntuaciones de umbrales e identificación pueden conformar una puntuación compuesta de rendimiento olfatorio (Cain et al., 1988).

Respecto a las propiedades psicométricas del CCCRC, destaca su validez convergente con otras pruebas de identificación olfatoria, como el *Brief-Smell Identification Test (B-SIT)* (correlaciones superiores a 0.9, Aniteli et al., 2022) o el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (correlación de 0.92, Cain & Rabin, 1989) y su aceptable estabilidad temporal test-retest, con correlaciones alrededor de 0.49-0.77 para umbrales (Doty et al., 1995; Fenólio et al., 2022) y de 0.66-0.91 para identificación (Fenólio et al., 2022). Por último, en relación a la estandarización de sus puntuaciones, el trabajo de Cain et al. (1988) ofrece puntuaciones promedio (con su desviación estándar) para diferentes cohortes de participantes sanos en función del sexo y del grupo etario. Otros trabajos posteriores han ido avanzando y renovando la baremación del CCCRC, sobre todo en población sana y normotípica (Fenólio et al., 2022; Veyseller et al., 2014).

Figura 12

Ejemplar del Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.



Nota. Tomado de Yáñez, D. J., Toledano, A., Serrano, E., Martín de Rosales, A. M., Rodríguez, F. B., & Varona, P. (2012). Characterization of a clinical olfactory test with an artificial nose. *Frontiers in neuroengineering*, 5, 1.

2.3.2 Tests para evaluar componentes específicos

2.3.2.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test

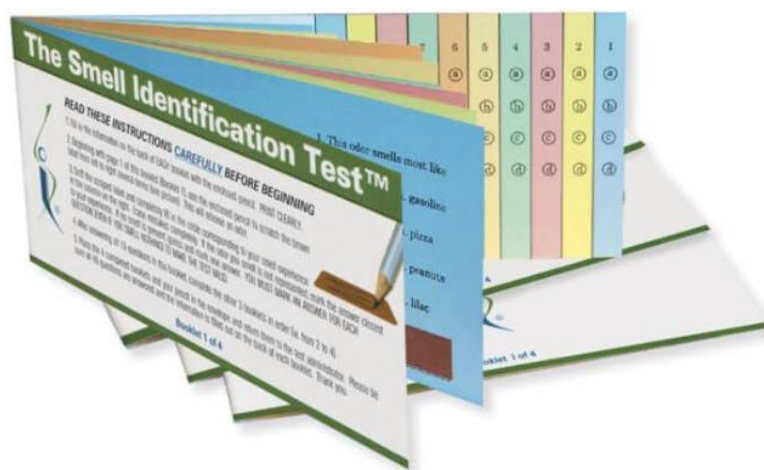
El *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) es uno de los primeros tests psicométricos validados para la medida de la identificación olfatoria (Doty et al., 1984). Diseñado y probado por el equipo del Dr. Richard Doty en la Universidad de Pennsylvania, es actualmente otro *gold standard* en la evaluación del olfato, siendo mayoritariamente utilizado en EEUU. Como su mismo nombre indica, es un test enfocado a la medida de la identificación olfatoria.

El UPSIT se basa en el modelo de *rascar y oler* (*scratch-and-sniff*, en inglés). Está compuesto por 40 olores distintos. Cada odorante se aloja en microcápsulas sobre una superficie de papel resinoso. Al rascar dicha superficie, la sustancia odorante se libera y el participante la inhala. En cada ensayo, el participante debe identificar el odorante que ha inhalado utilizando un método de elección forzada con cuatro opciones de respuesta. La puntuación total del UPSIT se calcula como la suma de ítems acertados, pudiendo oscilar entre 0 y 40.

Desde su publicación (Doty et al., 1984) se han lanzado múltiples artículos analizando sus propiedades psicométricas. Destaca su alta fiabilidad, con coeficientes de consistencia interna (dos mitades) superiores a 0.9 (Doty et al., 1989, 1995). El UPSIT también ha sido adaptado y validado a poblaciones de multitud de países, en Europa, con países como Italia (Picillo et al., 2014) y también en China (Jiang et al., 2014), Arabia Saudi (Albaharna et al., 2017), Irán (Taherkhani et al., 2015) o Australia (Mackay-Sim et al., 2001). Una de las mayores ventajas de esta prueba es que es sencilla de aplicar, no requiere personal cualificado y puede autoadministrarse (Doty et al., 1984, 1996).

Figura 13

Ejemplar del University of Pennsylvania Smell Identification Test.



Nota. Tomado de *Smell Identification Test™ (UPSIT®)* [Fotografía], por Sensonics, Inc, 2024, (<https://sensonics.com/product/smell-identification-test/>).

2.3.2.2 Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test

La prueba de identificación olfatoria del *Sniffin' Sticks Olfactory Test (SSOT-OI)* es un elemento central de la presente tesis. La construcción de la batería completa permite el uso de sus componentes por separado. La batería completa ya ha sido descrita en el epígrafe correspondiente. Sin embargo, se vuelve a destacar la prueba de identificación debido a que es posible administrarla con independencia de las pruebas de umbral y discriminación. Diferentes estudios han aportado evidencias sobre cómo el olfato y, sobre todo, la identificación olfatoria, están dañados en numerosas condiciones clínicas de corte psiquiátrico y neurológico. Algunos ejemplos son la EA (Jobin et al., 2021b; Jung et al., 2019; Kotecha et al., 2012; Meshulam et al., 1998), la EP (Daum et al., 2000; Trentin et al., 2022), la enfermedad de Huntington (Doty & Brandt, 1997; Moore et al., 1999; Nordin et al., 1995), el síndrome de Korsakoff (Jones et al., 1975), la esclerosis múltiple (Mirmosayyeb et al., 2022), la

esquizofrenia (Moberg et al., 1997, 1999) e incluso la anorexia nerviosa (Fedoroff et al., 1995; Mai et al., 2020). Una de las propiedades más destacadas de la SSOT-OI es su asociación y capacidad de pronóstico de enfermedades neurodegenerativas como la EA (Audronyte et al., 2023; Delgado-Lima et al., 2023; Kotecha et al., 2012; Thomas et al., 2022) o la EP (Trentin et al., 2022). Esta relación es otra de las hipótesis a explorar en esta tesis. Otros estudios también han aportado evidencias de fiabilidad para esta subprueba, con correlaciones entre versiones de diferente longitud de entre 0.6 y 0.83 (Sorokowska et al., 2015a).

2.3.2.3 *Odor Stick Identification Test for the Japanese*

El *Odor Stick Identification Test for the Japanese* (OSIT-J) (Kobayashi, 2005) es una prueba diseñada para ser aplicada sobre población nipona, puesto que se compone de 12 olores familiares en dicho país. Estos olores son *perfume, rosa, naranja japonesa, judías fermentadas, gas natural, mentol, tinta India* (i.e. *tinta empleada para el arte de la caligrafía japonesa*), *leche condensada, curry, ajo tostado, madera y ciprés japonés*. El material donde se aloja cada olor es un tanto distinto a otros tests olfatorios. Para el OSIT-J, los odorantes se contienen en microcápsulas de resina de melamina. Al mezclar estas microcápsulas con un material graso, sólido, sin olor, tipo vaselina, se componen los *sticks* en forma de pintalabios. El modo de administración es el siguiente. Para cada ensayo con cada olor, el evaluador toma un trozo de papel vegetal (o papel parafinado) y aplica el stick. Sitúa el papel con el odorante bajo la cavidad nasal del participante. Tras unos segundos de exposición (10-20), se solicita la respuesta. El participante debe identificar el olor mediante un procedimiento de respuesta forzada, entre cuatro opciones. Las respuestas se codifican como acierto/error. La puntuación total, como en la mayoría de tests de este tipo, se calcula como la suma total de aciertos. En relación con sus propiedades psicométricas, el OSIT-J muestra una adecuada validez convergente con medidas obtenidas a partir de la olfatometría (Kobayashi, 2005). Otro estudio muestra su validez predictiva en la detección de la disfunción olfatoria en el envejecimiento (Shino et al., 2006), con índices de sensibilidad sobre 0.7-0.8 para el diagnóstico de hiposmia utilizando como punto de corte la puntuación de 8/12. El OSIT-J también ha sido validado en población occidental, obteniendo una correlación de 0.8 con la prueba de identificación del CCCRC, a pesar de que 3 odorantes eran poco familiares para los participantes occidentales (i.e. *tinta India, judías fermentadas y ciprés japonés*) (Kobayashi et al., 2007). El punto de corte de 8 en el OSIT-J también ha sido empleado, junto con el volumen del bulbo y los tractos olfatorios, para discriminar pacientes con EP de otros síndromes parkinsonianos con una precisión de 0.91 (Sengoku et al., 2015). Estudios similares se han llevado a cabo para determinar la capacidad predictiva del OSIT-J a la hora de discriminar entre pacientes con

demencia por cuerpos de Lewy de pacientes con EA, con valores de sensibilidad y especificidad entre 0.58 y 0.77 en combinación con medidas de neuroimagen (Inagawa et al., 2020).

2.3.2.4 Otros tests de identificación

La elección de olores en los tests de identificación es sensible a variaciones culturales. En algunas ocasiones no es posible adaptar pruebas ya persistentes, se opta por diseñar pruebas desde 0. Es el caso de algunos de los tests que se describen a continuación.

El *Scandinavian Odor Identification Test* (SOIT) es una prueba de identificación desarrollada para su aplicación sobre población escandinava (Nordin et al., 1998). El SOIT es muy similar a otras pruebas de identificación, como el SSOT-OI o el UPSIT. Está compuesto por 16 odorantes contenidos, en estado líquido, en frascos de vidrio de 80 ml. Para liberar las moléculas odorantes, basta con destapar cada frasco. El participante debe identificar el odorante utilizando para ello un método de elección forzada con cuatro alternativas de respuesta. En cuanto a sus propiedades psicométricas, destaca su alta fiabilidad test-retest ($r = 0.79$) y por consistencia interna mediante el método de dos mitades ($r = 0.56$), su validez convergente con el UPSIT ($r = 0.76$) y con la prueba de umbral del CCCRC ($r = 0.6$) y su capacidad para discriminar correctamente pacientes con hiposmia y anosmia (sensibilidad de 0.9 y especificidad de 0.98) (Nordin et al., 1998). Ha sido validado y comparado tanto con población sueca como con población finesa (Nordin et al., 2002).

Otro test diseñado y desarrollado para la población nipona es el *Open Essence* (OE, Nishida et al., 2010). El *Open Essence* emplea los olores del OSIT-J. Su objetivo es ser una versión mejorada del OSIT-J, buscando resolver alguno de sus inconvenientes. Por ejemplo, el medio graso en el que se almacenan los odorantes del OSIT-J (los pintalabios) es sensible a temperaturas altas y necesita refrigeración. Esto dificulta la aplicación del test fuera del ámbito clínico. El *Open Essence* viene a solventar este problema cambiando el medio de almacenaje de los 12 odorantes del OSIT-J. Esta versión mejorada utiliza tarjetas impregnadas del odorante y selladas hasta su uso. El odorante se libera mediante el método *rascar y oler*. El OE fue validado y comparado con el OSIT-J original (Okutani et al., 2013).

El *Chinese Smell Identification Test* (C-SIT) (Feng et al., 2019) es una prueba muy empleada en los estudios de origen chino sobre el olfato. El formato de la prueba en sí es una especie de híbrido entre el modelo propuesto por el UPSIT y por el SSOT. Está compuesta por 40 odorantes, almacenados en bolígrafos. Cada bolígrafo almacena aproximadamente 1 ml de sustancia odorante en estado líquido. En cada ensayo, el evaluador destapa el bolígrafo para emitir el odorante y lo coloca bajo la nariz del participante, a unos 2 cm, durante 5-10 segundos, aproximadamente. Tras esta exposición, el

evaluador solicita al participante que identifique el olor empleando un método de respuesta forzada con cuatro opciones. La respuesta del participante se codifica como acierto/error. De esta manera, al igual que en el UPSIT o en el SSOT-OI, la puntuación total se calcula como la suma de aciertos en los 40 ítems. La necesidad de una versión china viene por la inclusión de odorantes familiares para esta población, como el *aceite de sésamo*, el *jujube* (i.e. un fruto asiático) o la *baya de espino*. Un elemento muy interesante en el C-SIT es el uso de un cuestionario autocumplimentado, que complementa los resultados de la prueba de identificación. Este cuestionario se suele administrar antes de la propia prueba, y está formado por ítems que valoran posibles comorbilidades clínicas que puedan interferir en la puntuación del test (e.g. desviaciones del tabique nasal, cirugías otorrinolaringológicas, etc). Este cuestionario autoadministrado fue desarrollado y validado por Tabert et al. (2005), y cuenta con una adecuada validez predictiva para la clasificación de pacientes con EA (sensibilidad de 0.83 y especificidad de 0.89).

Para finalizar el epígrafe, destaca el *Motol Hospital Smell Test* (MHST), diseñado en la República Checa. El MHST es un test de identificación olfatoria desarrollado originalmente para ser aplicado sobre población con riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Magerova et al., 2008). Este test se compone de 18 odorantes con un alto grado de familiaridad para población checa (*limón, rosa, pino, ron, miel, café, naranja, canela, vainilla, menta, lavanda, lilas, cereza, fresa, pomelo, clavo, melocotón y grosella negra*). La diferencia con otros tests de identificación olfatoria radica en los materiales para almacenar estos olores. El MHST utiliza aceites esenciales. Cada aceite esencial se almacena en un frasco en una cantidad de aproximadamente 0.002 ml (200 micras o microlitros). El modo de administración es esencialmente idéntico al de otras pruebas similares. En cada ensayo, se destapa un vial de esencia y se posiciona a 3-4 cm de la cavidad nasal del participante durante 10-15 segundos. Una vez presentado el olor, se solicita al participante que lo nombre empleando un método de respuesta forzada con cuatro opciones. Cada respuesta se codifica como acierto/error y la puntuación total se calcula como la suma de aciertos. Una desventaja de este test es la rápida degradación de los materiales, los aceites esenciales deben reemplazarse cada cierto tiempo (dos meses aproximadamente) para evitar sesgos y aplicaciones incorrectas. En cuanto a sus propiedades psicométricas, el MHST muestra una adecuada validez convergente con el UPSIT ($r = 0.68$) (Magerova et al., 2008) y validez predictiva para la demencia frontotemporal (Magerova et al., 2014).

2.3.3 Tests de screening o cribado

2.3.3.1 Brief Smell Identification Test

El *Brief Smell Identification Test* (B-SIT), también llamado *Cross-Cultural Smell Identification Test* (Doty et al., 1989, 1996), es una versión más corta del UPSIT, enfocada a una administración más

breve. Al igual que su versión completa, el B-SIT se compone de una serie de tiras que encapsulan un olor concreto con un recubrimiento de microesferas de resina. En este caso, en lugar de 40 tiras, el B-SIT lo conforman 12 tiras, cada una perteneciente a un odorante de la versión original.

El modo de administración es esencialmente idéntico al del UPSIT. Se requiere un entorno bien ventilado, con condiciones normales de temperatura y humedad, que el participante no lleve perfumes ni padezca síntomas relacionados con la rinitis o rinosinusitis, y que no haya ingerido comida en la última hora. Para cada olor, el participante frota la tira correspondiente para emitir el odorante. Debe identificar la etiqueta semántica para el olor de entre cuatro opciones (elección forzada). La puntuación total es la suma de los aciertos en los 12 ítems.

Respecto a sus propiedades psicométricas, las primeras versiones acortadas del UPSIT se probaron y validaron en Doty et al. (1989). En este estudio, se comprobó cómo se correlaciona la versión completa del UPSIT (40 ítems) con versiones de 10, 20 y 30 ítems. Sus resultados mostraron correlaciones en torno a 0.9, demostrando así que la medida del UPSIT con menos ítems apuntaba al mismo constructo (identificación olfatoria) que la prueba completa. Un estudio posterior proporcionó valores normativos de la versión con 12 ítems para población de habla inglesa y habla española, demostrando que puede ser un test transcultural (Menon et al., 2013). Este estudio también aporta un profundo análisis de la sensibilidad de la puntuación total del B-SIT para identificar participantes con disfunción olfatoria (hiposmia), situando el punto de corte en 11/12 aciertos, con índices de sensibilidad y especificidad entre 0.6 y 0.85 para distintas cohortes de edad y sexo. Estos resultados demuestran que el B-SIT es una herramienta que puede ayudar en gran medida a la detección primaria de posibles disfunciones olfatorias.

2.3.3.2 *Smell Diskettes Test*

El *Smell Diskettes Olfaction Test* (SDOF) (Briner & Simmen, 1999) es un modelo de test de identificación olfatoria que, por su longitud de 8 ítems, puede ser incluido como prueba de screening. Sigue un modelo sencillo y distinto a los vistos hasta ahora, basado en discos o *diskettes* (Figura 14). Cada olor está contenido en un material semisólido almacenado en una funda plástica con forma de disco (de ahí el nombre). De manera similar a los tests de *rasca* y *huele*, como el UPSIT, el participante debe frotar el disco para liberar la sustancia odorante. Una vez lo ha olido, debe identificar la etiqueta semántica correspondiente al olor de entre tres opciones de respuesta. Cada disco contiene un olor, hasta los 8 que componen el test. Es una prueba breve de administrar, su aplicación dura entre 5 y 10 minutos. Los 8 olores son comunes y familiares para los participantes: *café, vainilla, rosa, tabaco, piña, melocotón, coco y vinagre*. En cuanto a sus propiedades psicométricas, muestra una fiabilidad elevada, con un coeficiente de consistencia interna de 0.99

(Briner & Simmen, 1999). En estudios posteriores han adaptado y validado el test a distintas poblaciones. Destaca por ejemplo la validación sobre población árabe de Alotaibi et al. (2021).

Figura 14

Ejemplar del Smell Diskettes Olfaction Test.



Nota. Tomado de *Smell Diskettes Olfaction Test* [Fotografía], por Novimed, 2024, (<http://www.smelldiskettes.com/es/gebrauchsanweisung.php>).

2.3.3.3 Otros tests de cribado

Una *versión reducida del SSOT-OI* fue validada como herramienta de screening durante el mismo proceso de validación, publicación y comercialización de la batería completa. De hecho, la primera publicación relacionada con el SSOT fue ésta (Kobal et al., 1996). En esta versión reducida (Kobal et al., 1996), se seleccionaron 7 ítems de la prueba de identificación olfatoria. Otro estudio posterior aplicó un proceso de validación a la aplicación de 5 ítems del SSOT-OI (Mueller & Renner, 2006). Sus resultados se resumen en unos estadísticos de correlación adecuados con la versión completa del SSOT-OI en dos cohortes distintas de participantes ($r = 0.61$ y $r = 0.77$), y una fiabilidad test-retest de $r = 0.77$, lo que presupone una buena estabilidad temporal del instrumento.

Otra herramienta usada como prueba de cribado, tanto en la investigación como en la clínica, es el *Pocket Smell Test* (PST, Sensonics, Inc). Este test es probablemente el más corto de todos los descritos en este capítulo, cuenta únicamente con tres olores, *manzana*, *rosa* y *gas natural*. El formato del test es del tipo *rascar y oler*, puesto que está formado por olores pertenecientes al UPSIT (Joseph et al.,

2019). Los odorantes se encuentran alojados en microcápsulas sobre una tira de papel con una superficie resinosa. El participante debe frotar la tira para liberar el odorante. El participante inhala el olor utilizando ambos orificios nasales. Tras aproximadamente 5 segundos de presentación del odorante liberado en la tira de papel, el participante debe identificarlo utilizando un procedimiento de elección forzada entre 4 opciones.

El *Alcohol Sniff Test* (AST) es otro ejemplo de prueba de screening (Davidson et al., 1998), pero ésta se orienta más a la detección olfatoria (umbral). El material empleado para esta prueba es una tira de papel impregnada de alcohol isopropílico, en concentración de 70 g/100ml, y una regla o cinta métrica. El modo de administración es el siguiente. El participante debe permanecer sentado, quieto y con la boca y los ojos cerrados. El administrador debe situar la regla/cinta métrica bajo la nariz del participante, con el extremo de inicio de ésta situado en perpendicular a la punta de la nariz. A partir de aquí, se coloca la tira de papel con alcohol isopropílico en la marca de los 30 cm hasta la nariz. Cada ensayo consiste en solicitar al paciente que aspire profundamente e indique si detecta el olor, anotando la respuesta sí/no y la distancia en cm del papel a la nariz. Cada ensayo respondido negativamente implica desplazar la tira odorante 1 cm en la regla métrica. El test finaliza una vez el paciente detecta el olor, y se repite cuatro veces. La puntuación es, por tanto, en *centímetros*: cuántos cm de distancia necesita el participante para detectar el olor. La puntuación total se calcula como la media de cm en las cuatro administraciones del test. Algunos estudios han propuesto tres puntos de corte como guía o ayuda para detectar posibles anomalías olfatorias (Ashwin et al., 2014; Davidson et al., 1998). Estos puntos de corte son, distancia promedio inferior a 10 cm de la nariz indicaría posible anosmia, distancia promedio entre 10 y 15 cm indicaría posible hiposmia y distancias promedio superiores a 15 cm supondría olfato normal.

Para finalizar, la última prueba de screening para olfato que se presenta es el *European Test of Olfactory Capabilities* (ETOC) (Thomas-Danguin et al., 2003). Ésta es una prueba de la que merece la pena hablar porque, a diferencia del resto, realiza un cribado sobre los procesos de detección e identificación de olores. En ella los odorantes están contenidos en estado líquido en matraces de laboratorio. El test se compone de 6 grupos de 4 matraces cada uno. En cada grupo, solo un matraz contiene líquido odorante. El procedimiento es el siguiente, en cada ensayo, se van presentando al participante los cuatro matraces de un mismo bloque de forma consecutiva y en orden aleatorio. El participante, en primer lugar, debe detectar qué matraz contiene el odorante. Esta primera pregunta valora la capacidad de detección. Una vez lo detecta, se le solicita que nombre su etiqueta semántica correspondiente, empleando un método de elección forzada entre cuatro respuestas. Esta segunda parte valora la identificación. Cada pregunta se codifica como acierto o error. De esta manera, se

calculan dos puntuaciones, una para detección y otra para identificación. Si el participante no detecta correctamente el matraz con el odorante, automáticamente la pregunta de identificación se califica como error, para evitar potenciales aciertos por azar. Este test puede aplicarse tanto como herramienta de cribado, en una versión más breve con 6 bloques de matraces, o como pruebas de evaluación con versiones más largas de 8 y 16 bloques de matraces (Joussain et al., 2016; Thomas-Denguin et al., 2003). Las propiedades psicométricas de este instrumento destacan una notable estabilidad temporal test-retest (en torno a 0.9 para ambas puntuaciones) (Thomas-Denguin et al., 2003) y valor predictivo para la detección y clasificación de anosmia e hiposmia (Joussain et al., 2016).

Para finalizar el capítulo, la Tabla 3 presenta un resumen de los tests de rendimiento óptimo para la evaluación psicométrica del olfato expuestos en este epígrafe.

Tabla 3. Resumen de los principales tests psicométricos del olfato

Clasificación	Test	Origen	Proceso olfatorio	Odorantes	Principales propiedades psicométricas
Tests para la evaluación completa del olfato	SSOT (Hummel et al., 1997, 2007)	Alemania	Umbral Discriminación Identificación	n-butanol 16 tríadas de odorantes 16 odorantes en formato bolígrafo	Fiabilidad por consistencia interna y test-retest, entre 0.5-0.7.
	CCCRC (Cain et al., 1988)	EEUU	Umbral Identificación	n-butanol 10 odorantes en frascos	Buena fiabilidad test-retest ($r = 0.49-0.91$) y validez convergente con UPSIT ($r = 0.91$)
	BAST-24 (Cardesín et al., 2006)	España	Umbral Identificación	fenil-etil-alcohol 24 odorantes en estado semisólido	Buena fiabilidad
Tests para evaluar componentes específicos del olfato.	UPSIT (Doty et al., 1984)	EEUU	Identificación	40 odorantes en tarjetas impregnadas para rascar y oler	Fiabilidad superior a 0.9
	SSOT-OI (Hummel et al., 1997, 2007)	Alemania	Identificación	De 16 a 32 odorantes en formato bolígrafo	Fiabilidad aceptable, en torno a 0.7. Alta validez interna por análisis factorial. Validez predictiva para enfermedades neurodegenerativas.

Tests olfatorios para cribado o screening	OSIT-J (Kobayashi, 2005)	Japón	Identificación	12 odorantes en formato stick semisólido	Validez convergente con olfatometría y $r = 0.8$ con CCCRC. Validez predictiva para hiposmia (precisión de 0.8-0.9) y EP (precisión de 0.5-0.9)
	SOIT (Nordin et al., 1988)	P. Escandinavos	Identificación	16 odorantes en formato líquido, en frascos	Alta fiabilidad test-retest ($r = 0.79$), validez convergente con UPSIT ($r = 0.76$) y umbral del CCCRC ($r = 0.6$)
	Open Essence (Nishida et al., 2010)	Japón	Identificación	12 tarjetas selladas con los odorantes impregnados en ellas	
	C-SIT	China	Identificación	40 odorantes en formato bolígrafo	
	MHST (Magerova et al., 2008)	República Checa	Identificación	18 odorantes en aceites esenciales	Validez convergente con el UPSIT ($r = 0.68$)
	CC-SIT/B-SIT	EEUU	Identificación	12 tiras del UPSIT	Precisión para detectar hiposmia 0.6-0.85
	SDOF	EEUU	Identificación	8 odorantes en formato disco para rascar y oler	Alta fiabilidad, consistencia interna de 0.99
	SSOT-OI	Alemania	Identificación	De 8 a 12 odorantes, formato bolígrafo	Validez convergente con SSOT-OI completo ($r = 0.61-0.77$) y fiabilidad test-retest ($r = 0.77$)
	PST (Sensonics, Inc)	EEUU	Identificación	3 odorantes en tiras, formato rascar y oler	
	AST (Davidson et al., 1998)	Europa	Identificación	Tira de papel impregnada en alcohol isopropílico	Validez predictiva para detectar hiposmia
	ETOC (Thomas-Danguin et al., 2003)	Europa	Umbral Identificación	6 grupos de 4 frascos con odorantes en estado líquido	Válido para cribado de umbral e identificación

Capítulo 3. El olfato en el envejecimiento normal y patológico

El presente capítulo comienza con una breve aproximación a diferentes conceptos relacionados con el envejecimiento. Se hace un repaso de las teorías biológicas desarrolladas a lo largo de los años con la pretensión de dar respuesta a por qué envejecemos, pero sin dejar de lado las perspectivas sociológica y psicológica.

Tras una introducción sobre el proceso de envejecimiento normal, el capítulo aborda diferentes aspectos relacionados con la EA, características, prevalencia, diagnóstico y neuropatología.

La investigación sobre la transición de las fases iniciales hasta los estadios más graves de la EA ha pasado de la etapa prodrómica, el deterioro cognitivo leve (DCL), a la etapa preclínica de la EA, el subjetivo de deterioro cognitivo (SCD).

El DCL se caracteriza por un empeoramiento en el rendimiento en uno o más procesos cognitivos, sin que éste afecte a la independencia funcional del paciente; y se asocia en muchos casos con una posterior progresión a EA u otras demencias. Sin embargo, en la última década se ha descrito la existencia de una fase preclínica, anterior al DCL, que se define como la experiencia individual de deterioro cognitivo expresado a través de quejas cognitivas, que podría ser importante para predecir la transición desde la normalidad a la aparición del DCL, denominada deterioro cognitivo subjetivo (Jessen et al., 2014; 2021). Esta fase es el declive cognitivo subjetivo (DCS), que puede progresar a DCL y posteriormente a EA.

Los últimos epígrafes del capítulo se dedican a desentrañar la relación entre el olfato y el envejecimiento, con especial énfasis en cómo los déficits olfatorios, sobre todo en la identificación de olores, en las fases preclínica y prodrómica de la EA (DCL y DCS) pueden ser un marcador temprano del desarrollo de la demencia.

3.1 Una aproximación al concepto de envejecimiento

El concepto de *envejecimiento* ha intrigado al ser humano desde los albores de su historia. De manera general, es un **proceso gradual y continuo** de cambio natural que se inicia desde el momento del nacimiento. A lo largo de la historia, las distintas civilizaciones han entendido el concepto de envejecimiento de diferentes maneras, siendo un claro reflejo de cómo evoluciona el pensamiento filosófico. A partir del siglo XX, el estudio del envejecimiento adquirió un carácter más formal gracias al surgimiento de la *gerontología* como campo de investigación. El concepto de envejecimiento comenzó a incorporar aspectos biológicos, como el deterioro celular o el estrés oxidativo. La **Organización Mundial de la Salud** (OMS, o WHO, por sus siglas en inglés) define el envejecimiento como el *resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte* (OMS, 2022).

La perspectiva biológica lleva décadas aportando nuevas evidencias al corpus de conocimientos sobre los mecanismos y procesos anatómicos, celulares y moleculares del envejecimiento. El envejecimiento altera y modifica tanto la estructura como la actividad cerebral, y tiene como consecuencia el deterioro cognitivo y el incremento del riesgo de enfermedades neurodegenerativas (Hughes & Reynolds, 2005; Viña et al., 2007). Las teorías biológicas pueden clasificarse en dos grandes grupos: teorías del **envejecimiento programado** y teorías de los **daños y errores** (Hayflick, 1985, 2007).

El primer grupo comparten la característica de ser teorías deterministas, es decir, que postulan que el envejecimiento es un proceso *programado genéticamente* desde el nacimiento, en el que los cambios que se dan están regulados biológicamente se van activando a medida que el tiempo de vida avanza (Di Micco et al., 2021; Kirkwood & Melov, 2011). Por el contrario, las teorías e hipótesis de los daños y errores son indeterministas, puesto que sostienen que el envejecimiento es fruto de una acumulación de daños celulares y tisulares, así como de errores en la codificación de proteínas, que se van produciendo de manera *estocástica*, casi al azar; de ahí, la variabilidad interindividual en las consecuencias del envejecimiento. Las teorías del envejecimiento programado y del daño o error no son excluyentes. El envejecimiento provoca una serie de cambios fisiológicos y anatómicos que afectan tanto estructura como función cerebral (i.e. atrofia y reducción del volumen cortical, pérdida neuronal, descenso en la neurogénesis, acortamiento dendrítico, pérdida de la integridad axonal) (Storsve et al., 2014).

Los postulados biológicos no cubren factores sociales como las actitudes culturales hacia el envejecimiento. La perspectiva sociológica aborda el marco socio-cultural en el que se produce el envejecimiento, así como las interacciones entre el individuo y la sociedad ante este fenómeno cultural y universal. Por último, tanto la perspectiva biológica como la sociológica no abordan por completo los cambios a nivel individual que el envejecimiento provoca en las conductas y en el funcionamiento cognitivo. Es por ello que la perspectiva psicológica enfatiza estos aspectos del desarrollo cognitivo y conductual en la tercera edad.

La Tabla 4 presenta un resumen de las principales teorías del envejecimiento desde las perspectivas biológica, sociológica y psicológica.

Tabla 4. Principales teorías del envejecimiento desde las aproximaciones biológica, sociológica y psicológica

Teorías biológicas

Teorías del envejecimiento programado

<p>Teoría del acortamiento de los telómeros (Harley et al., 1990; Harley, 1991; Levy et al., 1994)</p>	<p>Los telómeros (i.e. secuencias de nucleótidos que protegen a los cromosomas celulares de la degradación) se acortan tras cada proceso de división celular. Este acortamiento llega finalmente a una longitud crítica del telómero que provoca la apoptosis o muerte celular. El acortamiento telomérico se asocia con la reducción en la neurogénesis, las deficiencias en la plasticidad cerebral o el incremento del riesgo de neurodegeneración (Blackburn et al., 2015).</p>
<p>Teoría neuroendocrina (Meites, 1987; Meites et al., 1987)</p>	<p>El envejecimiento se regula a partir de cambios en el sistema neuroendocrino. Factores asociados a la edad, como un declive en la producción de hormonas como la melatonina o la hormona del crecimiento, desencadenan una serie de consecuencias en la función cerebral, como alteraciones en el estado de ánimo, deterioro cognitivo e incremento del riesgo de neurodegeneración.</p>
<p>Teorías basadas en la epigenética</p>	<p>Los cambios en la expresión de determinados genes son parte del proceso de envejecimiento (Li et al., 2022). Estas alteraciones provocan la actividad o inactividad de determinados genes sin que ello afecte a la propia secuenciación de ADN de dichos genes, y se denominan epigenéticas. Algunos ejemplos son la metilación del ADN (i.e. adición de grupos metilo a la cadena de ADN, regulando la expresión de ésta), la modificación de histonas (i.e. las histonas son estructuras proteicas que se unen a la cadena de ADN para facilitar la actividad génica) o el aumento de ARN no-codificante (i.e. moléculas de ARN que no codifican proteínas) (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013; Weidner et al., 2014).</p>

Teorías del daño y el error

Teoría del estrés oxidativo (Harman, 1956)	El envejecimiento con la acumulación de daño oxidativo causado por especies reactivas de oxígeno (moléculas inestables que cuentan con al menos un electrón desapareado). Estas especies son un subproducto resultante de la metabolización de oxígeno por las mitocondrias y tienen un rol clave en las reacciones redox (reducción-oxidación) del oxígeno en el metabolismo. Sin embargo, el exceso de ROS es responsable de provocar daños en distintos componentes celulares, como los nucleótidos, proteínas y lípidos (estrés oxidativo), y se asocia al daño neurodegenerativo en EA y EP (López-Otín et al., 2013).
Teoría de la disfunción mitocondrial (Sun et al., 2016)	Esta teoría propone que un declive en la función mitocondrial (metabolismo del oxígeno) asociado a la edad contribuye a una reducción en la metabolización de energía en las células y a un incremento en el estrés oxidativo provocado por las especies reactivas de oxígeno. La disfunción mitocondrial se asocia con pérdida de neuronas y alteraciones en las sinapsis.
Hipótesis del plegamiento anómalo de las proteínas (Douglas & Dillin, 2010)	El envejecimiento provoca que la proteostasis (i.e. procesos y estructuras para el control de la síntesis y plegamiento de las proteínas) se vuelve menos eficiente, provocando acumulaciones de proteínas mal formadas (plegamiento anómalo). Los efectos son claros en algunas enfermedades neurodegenerativas: las acumulaciones de placas de proteína beta amiloide y tau en la EA y la presencia de cuerpos de Lewy (i.e. agregaciones de proteína alfa-sinucleína) en la EP.

Teorías sociológicas

Teoría de la desvinculación (Cumming & Henry, 1961)	El envejecimiento involucra un proceso de desvinculación de los roles y relaciones habituales del individuo adulto en la sociedad. Los cambios en las capacidades del individuo que envejece provocan que se le retiren los roles y funciones del adulto (e.g. trabajar, actividades físicas como cargar elementos pesados, etc) y que se modifiquen las relaciones sociales con su alrededor (e.g. ya no es el que provee los cuidados, si no que comienza a recibir cuidados).
Teoría de la actividad (Havighurst & Albrecht, 1953; Havighurst, 1954)	La teoría de la actividad pone de manifiesto la importancia de la interacción social y las actividades lúdicas a la hora de promover un envejecimiento saludable. Este envejecimiento saludable no sólo es beneficioso para el individuo, también lo es a nivel social.
Teoría de la continuidad (Achtley, 1989)	Los individuos se adaptan al envejecimiento utilizando sus experiencias y aprendizajes pasados para dar forma a nuevos roles en el presente y orientar su vida a largo plazo. Por tanto, buscan preservar un sentido de consistencia y estabilidad en sus vidas a medida que envejecen. Así, un proceso de envejecimiento saludable sería aquel en el que el individuo cuenta con la capacidad de dar continuidad a sus creencias, preferencias, valores y funciones sociales a pesar de los cambios provocados por la edad.
Teorías psicológicas	
Teoría psicosocial del envejecimiento (Erikson, 1950)	Los individuos atraviesan a lo largo de su vida ocho estadios, cada uno caracterizado por un conflicto específico a resolver. El envejecimiento se corresponde con el estadio final, denominado de integración-desesperación. En este estadio, los adultos mayores buscan alcanzar un estado de integridad con su identidad propia, es decir, un estado basado en la satisfacción y la plenitud con los logros conseguidos en su vida.

Modelo de selección, optimización y compensación (SOC, Baltes & Baltes, 1990)	El modelo SOC postula que el envejecimiento conlleva una serie de declives físicos y cognitivos que requieren de los individuos la aplicación de varios procesos adaptativos que les permitan minimizar los efectos del declive y maximizar sus fortalezas aún conservadas: selección de actividades gratificantes, optimización y potenciación de habilidades todavía conservadas y compensación para suplir carencias y habilidades perdidas por culpa del envejecimiento, haciendo así frente a las limitaciones de la edad.
Teoría de la selectividad emocional (Carstensen, 1992; Carstensen et al., 1999)	Los adultos mayores dejan de centrarse en objetivos a largo plazo y se focalizan más en objetivos socio-emocionales, como en mantener interacciones y relaciones sociales significativas. Los individuos comienzan a percibir que el tiempo que les queda de vida es limitado y desplazan sus intereses a las relaciones e interacciones sociales que les generen satisfacción emocional.
Teorías cognitivas	Compendio de hipótesis busca explicar los cambios a nivel cognitivo provocados por la edad. La teoría de la inteligencia fluida vs inteligencia cristalizada propone que la inteligencia fluida, relacionada con procesos cognitivos como las funciones ejecutivas, memoria de trabajo o velocidad de procesamiento, se deteriora con el paso de los años; mientras que la inteligencia cristalizada, relacionada con habilidades como el vocabulario o el lenguaje, se mantiene estable (Wang & Kaufman, 1993). La teoría de la velocidad de procesamiento postula que un enlentecimiento generalizado de la velocidad de procesamiento sería responsable en gran medida del declive cognitivo en otras habilidades durante el envejecimiento (Salthouse, 1996). La teoría del déficit inhibitorio sugiere que el envejecimiento provoca un declive en la capacidad de controlar e inhibir distractores e información irrelevante durante la realización de tareas cognitivas (Hasher et al., 1991). Este

déficit en el control inhibitorio provocaría dificultades en la atención selectiva, sostenida, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo.

3.2 Envejecimiento patológico: la enfermedad de Alzheimer

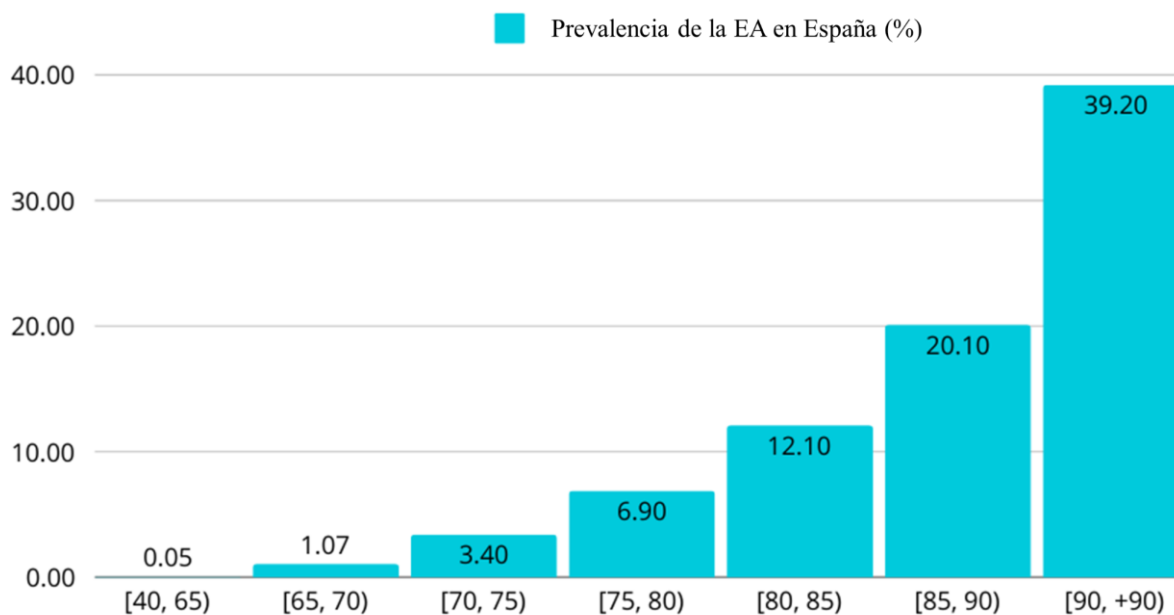
3.2.1 Definición, características y prevalencia

El envejecimiento conlleva el deterioro progresivo del sistema nervioso. Este deterioro está relacionado con la disminución y/o pérdida de habilidades cognitivas y funcionales de la vida diaria. Sin embargo, cuando el declive neurobiológico, cognitivo y funcional sobrepasa los límites considerados “normales” de acuerdo con la edad, se puede hablar de *envejecimiento patológico*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023) señala que la demencia neurodegenerativa afecta a alrededor de 55 millones de personas. La EA es la **forma de demencia más prevalente**, ya que supone entre un 60% y 70% de los casos totales (OMS, 2023). Estos datos aproximan la prevalencia de la EA al 0.5% de la población mundial. Esta prevalencia de la demencia en general y de la EA en particular aumenta significativamente a medida que aumenta la edad.. La Figura 15 presenta los datos de prevalencia de la EA en España por grupos etarios, según el *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)* (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019). Uno de los datos más preocupantes de la prevalencia del EA es su progresión al alza, puesto que **tiende a duplicarse aproximadamente cada 30-40 años**, sobre todo en los grupos etarios mayores de 85 años (Hebert et al., 2013; Rajan et al., 2021). Esta tendencia demográfica es especialmente preocupante. Por un lado, por el envejecimiento progresivo de la población, lo que podría disparar los casos en las próximas décadas (OMS, 2022). Por otro lado, también genera preocupación el impacto tanto a nivel económico como humano que tiene la demencia en general y la EA en particular sobre su entorno familiar y la sociedad (OMS, 2023).

Figura 15

Prevalencia de la EA en España por grupos etarios.



Nota. Gráfica elaborada a partir de los datos del Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias, 2019-2023, del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Algunas investigaciones sugieren que la **EA** ha de entenderse como un **continuo** con al menos **tres etapas principales**: preclínica, prodrómica y demencia (Silverberg et al., 2011; Sperling et al., 2011). La neuropatología de la EA comienza décadas antes de la aparición de los síntomas cognitivos, y aunque se ha prestado más interés a las etapas prodrómicas y de demencia, la etapa preclínica tiene lugar unos 15-20 años antes de que los individuos reporten deterioro cognitivo significativo (Nakamura et al., 2017).

A medida que avanza la EA el deterioro de las capacidades cognitivas es progresivo y su curso clínico se puede dividir en los siguientes tres estadios o etapas (Alzheimer's Association, 2024), presentados en la Tabla 5.

Tabla 5. Estadios de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Estadio	Duración	Características cognitivas	Características conductuales	Actividades diarias
Leve o temprano	1-3 años	Disfunciones cognitivas, principalmente de memoria	Cambios de humor y tendencia al aislamiento	Mantiene la independencia funcional
		Mantiene praxias y gnosias Comienzan a aparecer alteraciones en el lenguaje (e.g. problemas para encontrar palabras, mezcla de ideas sin cohesión)		
Moderado	3-6 años	Deterioro cognitivo más pronunciado, sobre todo en memoria (e.g. no recuerda sucesos recientes, no asimila nuevos aprendizajes). La memoria a largo plazo aún persiste en esta fase	Empeoran los síntomas conductuales y del estado de ánimo, destacando entre estos ansiedad, depresión, estado de agitación, reacciones desproporcionadas, miedos injustificados y problemas del sueño (McKhann et al., 2011). Deambulación constante	Comienza a depender de ayudas y cuidados externos (e.g. el paciente no es capaz de asearse o vestirse).
		Comienzan las apraxias (i.e. incapacidad para la realización de tareas, movimientos y actividades rutinarias) y las agnosias (i.e. incapacidad para el reconocimiento de objetos, sonidos, personas, entre otros estímulos)		
		Se agudizan las alteraciones en el lenguaje (afasias de comprensión y producción). La comunicación es cada vez más difícil, con vocabulario más pobre.		

Severo o tardío	Hasta el deceso	Pérdida severa de memoria, disfunción ejecutiva casi total, incapacidad para realizar conductas con un objetivo, entre otras	Las comorbilidades con otros	Pérdida total de la independencia funcional (e.g. necesita cuidados para asearse, alimentarse, moverse, etc).
		Las afasias, apraxias y agnosias de la fase moderada se vuelven prácticamente totales. No reconoce a familiares y allegados, incapacidad para actividades básicas como levantarse, andar e incluso deglutir. Imposibilidad casi total para la comunicación. No comprende lo que escucha y es difícil entenderle	problemas de salud física son frecuentes (e.g. infecciones, úlceras por presión, malnutrición y/o estado de debilidad generalizado) (Blennow et al., 2006)	

La EA presenta una serie de **síntomas cognitivos y conductuales** de especial relevancia. Estos síntomas se vuelven más evidentes y severos con el progreso de la enfermedad. Este **perfil cognitivo** ha sido documentado a lo largo de los años, y es **esencial en el diagnóstico** de la EA (Alzheimer’s Association, 2024; Budson & Solomon, 2012; Shaikh & Shinde, 2024). Respecto a los síntomas conductuales indicados en la Tabla 5, estos se engloban en el concepto **Síntomas Psicológicos y Conductuales de la Demencia** (BPSD, por las siglas en inglés para *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*). En un estudio transversal sobre la prevalencia de los BPSD en la EA ponen de manifiesto que **entre el 35% y el 55% de los pacientes con EA** sufren algunas de estas sintomatologías (Farooq et al., 2022). Otros estudios indican que los BPSD aparecen en fases intermedias y avanzadas de la enfermedad. Morin et al. (2024) estiman que el tiempo medio desde la aparición de BPSD hasta el fallecimiento del paciente oscila entre los 4.5-5 años.

El siguiente epígrafe se dedica a dar un repaso por la neuropatología de la EA, desde un punto de vista neuroquímico. Tras esta explicación, será más sencillo entender cómo van presentándose estos déficits cognitivos y conductuales a medida que avanza la enfermedad.

3.2.2 Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer

La EA debe su nombre al Dr. Alois Alzheimer, médico alemán describió por primera vez esta condición clínica entre 1906 y 1907 (Alzheimer, 1906, 1907). A partir de diferentes casos clínicos y estudios post-mortem, estableció una relación entre la atrofia cerebral y dos anomalías fisiológicas: la presencia de *placas seniles* y de *ovillos neurofibrilares* en determinadas regiones cerebrales. Aunque se proporcione la cita original del Dr. Alzheimer, en alemán (Alzheimer, 1906, 1907), la revisión sobre sus estudios puede encontrarse en Vishal et al. (2019). Décadas de investigación permiten sintetizar la neuropatología de la EA en **dos anomalías bioquímicas o *proteinopatías***, la acumulación de placas de proteína beta amiloide y de ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada en regiones críticas del cerebro.

La primera anomalía bioquímica para destacar es la acumulación de placas de **proteína beta amiloide**. Estas placas, también llamadas originalmente *placas seniles*, son depósitos peptídicos de beta amiloide que se acumulan de forma extracelular (i.e. fuera de las células) en el hipocampo y en regiones parietales y temporales. La proteína beta amiloide es sintetizada por su proteína precursora, la **proteína precursora amiloide** (APP, por sus siglas en inglés, una glucoproteína transmembrana, es decir, que atraviesa la membrana celular de las neuronas). La APP es una proteína cuya función, en condiciones normales, está muy relacionada con la sinapsis neuronal. Algunos estudios han comprobado que la APP contribuye al mantenimiento de las sinapsis, mitigando los efectos neurotóxicos de las proteínas beta amiloide y tau (Goodman & Mattson, 1994), a la regulación de las respuestas de los astrocitos (i.e. células gliales del sistema nervioso) en condiciones de daño cerebral o neurodegeneración (Haass et al., 1991; Haass & Selkoe, 1993) y al correcto funcionamiento del metabolismo en las mitocondrias (Strope & Wilkins, 2024). Sin embargo, la disfunción en estas proteínas está relacionada con el desarrollo de la EA (Dourlen et al., 2019). Esta proteína precursora puede ser procesada y segmentada por tres enzimas: la alfa-secretasa, la beta-secretasa y la gamma-secretasa (Haass & Selkoe, 1993; Sharma et al., 2019). La **APP** sigue la **vía amiloidogénica** o **no amiloidogénica** en función de las enzimas que participan en su segmentación. La APP sigue la vía no-amiloidogénica cuando se le une la enzima alfa-secretasa. Esta unión no genera un producto proteico amiloide. Sin embargo, la APP sigue la **vía amiloidogénica** cuando participan las **enzimas beta-secretasa y gamma-secretasa**. La beta-secretasa se adhiere a la APP y escinde de ésta unos **fragmentos peptídicos** llamados *sAPP β* , que son generados fuera de la neurona. Estos fragmentos, a diferencia de la APP, son **solubles**. De esta reacción enzimática también queda un fragmento peptídico (C99), situado al final de la cadena de aminoácidos de la APP, que permanece unido a la membrana celular de la neurona. A este terminal C99 se le une la enzima gamma-secretasa (Zhou et

al., 2019). Estas dos reacciones enzimáticas son **responsables de la producción de beta amiloide en el medio extracelular** (Hardy & Higgins, 1992; Haass & Selkoe; 1993; Sharma et al., 2019). Existen varias formas de la proteína beta amiloide, en función de su longitud. Las más relevantes tras este proceso enzimático son las $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$. Las **más comunes** en el SNC son la $A\beta_{40}$ y la $A\beta_{42}$ (Gregory & Halliday, 2005), siendo ésta última la que se relaciona con el desarrollo de la EA. El **aumento** de la producción de $A\beta_{42}$ respecto a la $A\beta_{40}$ sería responsable de la acumulación de esta isoforma de la proteína beta amiloide para formar **placas extracelulares** (Hardy, 2006; Siegel et al., 2017). Todo este conjunto de reacciones se encuentra en exceso en los pacientes con EA (Xu et al., 2015).

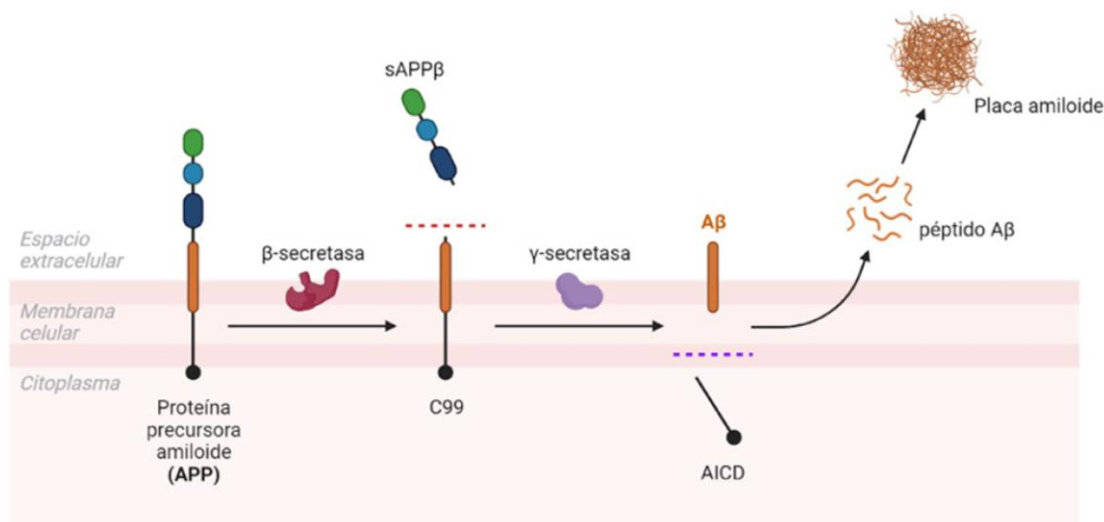
Las placas de beta amiloide son el punto de partida de una serie de procesos (e.g. respuesta inflamatoria local, estrés oxidativo, sobreproducción de astrocitos) cuyas consecuencias finales se traducen en disfunciones en las sinapsis entre neuronas y apoptosis neuronal. Como se ha expuesto en el epígrafe dedicado a la caracterización de la EA, estas placas de betaamiloide ya fueron descritas por el Dr. Alois Alzheimer, a principios del s.XX, mediante estudios histológicos. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en torno a estas placas. Se han propuesto diferentes tipologías de placas, y no todas ellas se relacionan con los síntomas neurocognitivos de la EA. Las placas amiloides se clasifican en **fibrilares** y **no fibrilares** (Beach, 2022). Las placas **fibrilares** se caracterizan por estar formadas por **proteínas beta amiloide, plegadas en una configuración anómala** (i.e. configuración beta plegada). Estas placas reaccionan positivamente a las tinciones por colorante rojo *Congo* y Tioflavina-S (i.e. dos colorantes usados en los estudios de histología). En contraposición, las placas **difusas** no forman **estructuras fibrilares e insolubles que pueden afectar negativamente a las neuronas**. Las placas **fibrilares** se asocian a los **síntomas clínicos y cognitivos de la demencia**, mientras que las placas difusas pueden aparecer en adultos mayores cognitivamente sanos. Esta tipología de placas es fundamental para entender los tres estadios de deposición de proteína amiloide propuestos por Braak y Braak (Braak & Braak, 1991, 1997):

- i. **Estadio A.** En este estadio, los depósitos de beta amiloide comienzan a acumularse en regiones frontales y temporales de la neocorteza, en zonas de baja mielinización.
- ii. **Estadio B.** En este estadio, las placas y depósitos de oligómeros de beta amiloide se extienden a vastas regiones de asociación de la neocorteza. Destacan la corteza asociativa parietooccipital, la corteza prefrontal y orbitofrontal, regiones límbicas como el giro cingular, giro parahipocampal e ínsula y la práctica totalidad del hipocampo.
- iii. **Estadio C.** En este estadio, la patología beta amiloide está extendida por la práctica totalidad de la neocorteza y comienza a propagarse hacia estructuras subcorticales.

La Figura 16 representa un esquema gráfico de la formación de placas de beta amiloide.

Figura 16

Esquema gráfico del proceso de síntesis de placas de proteína beta amiloide.



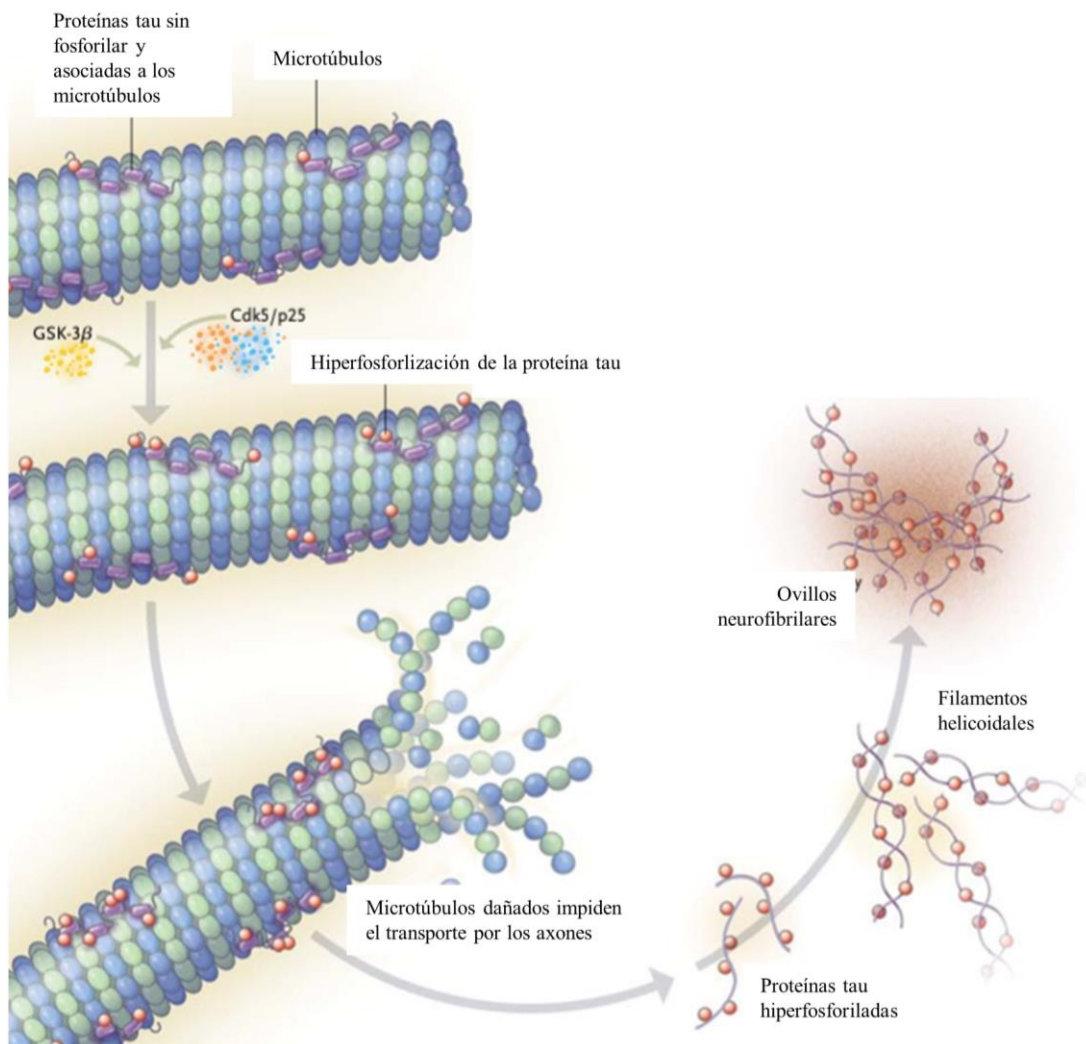
Nota. Tomado de Bettinetti-Luque, M., Campos-Moreno, C., Gutierrez, A., & Baglietto-Vargas, D. (2023). Agregación y propagación de Aβ en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. In *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (Vol. 140, No. 01, pp. An-RANM). Real Academia Nacional de Medicina.

La segunda anomalía bioquímica de la EA son los **ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada**. Al igual que ocurre con la proteína APP, las **proteínas tau** en condiciones **normales** también tienen funciones relacionadas con el mantenimiento de las neuronas. Concretamente, se ocupan de **estabilizar los microtúbulos que forman el citoesqueleto en los axones de las neuronas**, a través de su unión con las tubulinas (i.e. otras proteínas). El citoesqueleto se ocupa del transporte de péptidos y otras moléculas nutrientes en el cuerpo neuronal. Este funcionamiento se lleva a cabo con las proteínas tau en su forma fosforilada. Los estudios en la EA sugieren que la **cascada de reacciones** generada por la acumulación de proteínas beta amiloide (i.e. respuestas inflamatorias locales que implican astrocitos y células gliales en el SNC) provoca que las quinasas CDK5/P35 y GSK3β (i.e. enzimas catalizadoras de grupos fosfato) **hiperfosforilen las proteínas tau** (i.e. añaden grupos fosfato en exceso a las proteínas tau) (Ingelsson & Hyman, 2002; Lau et al., 2021). Estas proteínas tau hiperfosforiladas se estabilizan de forma anómala en **fibras**

helicoidales, y estas fibras helicoidales forman los **ovillos neurofibrilares** dentro de las neuronas, **afectando a la integridad de los microtúbulos del citoesqueleto** (Figura 17). Las consecuencias de la formación de estos ovillos de fibras son nefastas. Estos ovillos de tau dañan notablemente a la neurona, impidiendo la sinapsis, y llevando finalmente a la apoptosis celular (Iqbal et al., 2010, Querfurth & LaFerla, 2010).

Figura 17

Consecuencias de la deposición de los ovillos neurofibrilares de proteína tau.



Nota. Adaptado de Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.

Los estadios en los que la patología tau afecta al parénquima cerebral son (Braak & Braak, 1991, 1997):

- i. **Fase transentorrinal (estadios I-II)**. Los ovillos neurofibrilares de proteína tau afectan a regiones de la corteza entorrinal y del hipocampo (por ello el nombre, transentorrinal).
- ii. **Fase límbica (estadios III-IV)**. En esta fase, la corteza entorrinal y el hipocampo ya están afectadas de manera severa y moderada, respectivamente. La patología se extiende a otras áreas de la neocorteza, puesto que la corteza entorrinal es un importante *hub* sináptico entre el hipocampo y otras áreas asociativas.
- iii. **Fase isocortical (estadios V-VI)**. En este punto, la práctica totalidad de neocorteza se encuentra severamente afectada, y la patología tau comienza a extenderse también a regiones subcorticales.

Estas dos **proteínopatías** en los péptidos beta amiloide y tau están muy relacionadas entre sí. El **aumento en la producción** y sedimentación de **péptidos beta amiloide** (sobre todo $A\beta_{42}$) es producido por un **descontrol en la amiloidogénesis** del péptido precursor APP a través de las enzimas beta y gamma secretasas. Esta acumulación de beta amiloide en *placas* fibrilares extracelulares puede gestarse durante años, como patología sin síntomas clínicos visibles. Las **agregaciones de beta amiloide puede desencadenar la patología tau** (i.e. hiperfosforilación de las proteínas tau para que formen ovillos neurofibrilares) mediante la **hiperactivación de las células gliales**, que puede provocar una respuesta neuroinflamatoria local. Este efecto dominó de reacciones y respuestas en cadena es la idea fundamental de la **hipótesis de la cascada amiloide**, postulada por primera vez en 1992 (Hardy & Higgins, 1992).

La hipótesis de la cascada amiloide ha vertebrado la investigación sobre el desarrollo del EA durante las últimas décadas. Actualmente, se han ido aportando evidencias que suponen variaciones en la misma. Por ejemplo, los oligómeros (i.e. varios monómeros de aminoácidos) solubles de proteína beta amiloide son los más neurotóxicos y peligrosos para las neuronas, y no tanto las placas seniles insolubles (Lau et al., 2021; Sakono & Zako, 2010; Selkoe & Hardy, 2016). Los **oligómeros solubles de beta amiloide se relacionan con la pérdida de conexiones sinápticas**, sobre todo de sinapsis inhibitorias. Esta interrupción en las conexiones sinápticas inhibitorias provocaría cambios en la conectividad cerebral, debido a las alteraciones en el equilibrio entre conexiones neuronales excitatorias e inhibitorias (Busche & Konnerth, 2016; Najm et al., 2019). Estas dos anomalías se asocian con la **atrofia cortical que se va extendiendo por amplias regiones del cerebro** durante el desarrollo de la EA (Chetelat et al., 2010). Esta atrofia tiene como consecuencia la pérdida de neuronas y de sinapsis, así como de volumen cortical en general (Jack et al., 2010).

3.2.3 Progresión de la enfermedad de Alzheimer

La explicación de la neuropatología de la EA a través de las patologías beta amiloide y tau, así como de los mecanismos de propagación propuestos, permiten entender mejor cómo el cerebro se va deteriorando a medida que avanza la enfermedad. A su vez, este deterioro se manifiesta con las alteraciones cognitivas y conductuales brevemente expuestas en el epígrafe dedicado a la caracterización de la EA.

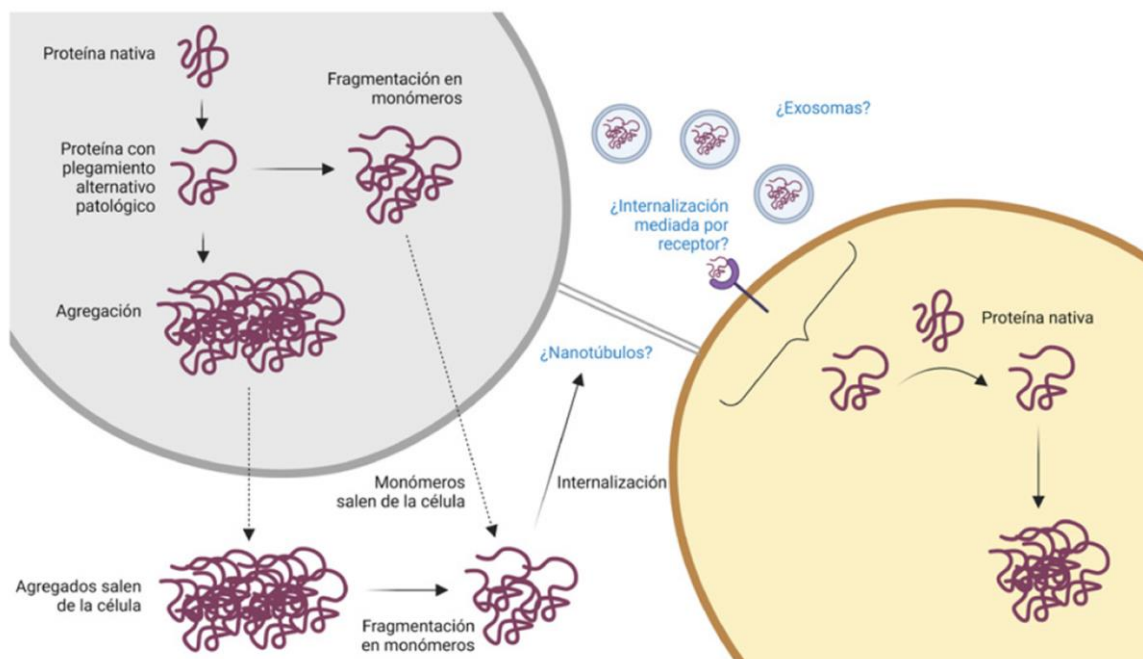
La proteinopatía **beta amiloide** comienza normalmente con **acumulaciones** de esta proteína en **regiones neocorticales de baja mielinización**, específicamente en **áreas frontales y temporales** (Braak & Braak, 1991, 1997), siendo esta etapa el Estadio A de la patología beta amiloide. Estos primeros signos de la enfermedad se asocian con los **primeros síntomas de deterioro cognitivo**, aunque esta relación es compleja e indirecta. Las primeras evidencias de placas beta amiloides pueden aparecer hasta 20 años antes del inicio de la enfermedad (Jack et al., 2013, 2019). Esto significa que esta proteinopatía puede aparecer en adultos cognitivamente sanos. Diversos estudios aportan evidencias sobre la asociación entre los depósitos de beta amiloide y el rendimiento cognitivo en adultos sanos (Donohue et al., 2017; Jansen et al., 2018; Petersen et al., 2016). Como se ha comentado con anterioridad, esta fase inicial se caracteriza por los déficits leves en la **memoria episódica**, sobre todo en su modalidad a corto plazo (McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011), apareciendo estos déficits **hasta 10 o 15 años a partir de que comiencen las acumulaciones anómalas de proteína beta amiloide** (Jansen et al., 2018).

La patología beta amiloide se extiende a lo largo de los años a otras regiones del cerebro. Los **mecanismos de propagación** de la patología beta amiloide han sido ampliamente estudiados, aunque aún no se tienen certezas sobre ellos. Uno de los medios de propagación hipotetizados son las **vías neuronales específicas**. Esto es, la patología beta amiloide se propaga **a través de las conexiones sinápticas de regiones interconectadas** (Jucker & Walker, 2013), siguiendo patrones topográficos desde áreas neocorticales superiores (Thal et al., 2002). Además, las placas seniles son extracelulares, por lo que se ha considerado la participación del **líquido cefalorraquídeo** (LCR o CSF por sus siglas en inglés, por *cerebrospinal fluid*) como vía de transmisión a otras regiones. Por ello, la concentración de proteína beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo extracelular puede usarse como biomarcador de la EA (Blennow et al., 2015; De Leon et al., 2006; Janeiro et al., 2021). Otra hipótesis muy relevante y empíricamente sostenida en la actualidad es la **propagación por priones** (Figura 18). Los priones son **agentes infecciosos en forma de proteínas con plegamientos anómalos**. Esta hipótesis propone que, una vez se inicia la patología beta amiloide, ésta se extiende a través de un mecanismo priónico llamado *siembra* o *seeding* en inglés. A grandes rasgos, los oligómeros de beta amiloide son

priones, proteínas mal plegadas, que pueden alterar el plegamiento de otros monómeros de beta amiloide. Dicho de otro modo, actúan como *semillas* (*seeds*, en inglés) sobre otras proteínas amiloides, induciendo su plegamiento anómalo (Jucker & Walker, 2018; Morales et al., 2012, 2020, 2021). Estos mecanismos de propagación no son excluyentes, y todos cuentan con sostén empírico.

Figura 18

Mecanismo de propagación de la patología amiloide por priones.



Nota. Tomado de Bettinetti-Luque, M., Campos-Moreno, C., Gutierrez, A., & Baglietto-Vargas, D. (2023). Agregación y propagación de A β en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. In *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (Vol. 140, No. 01, pp. An-RANM). Real Academia Nacional de Medicina.

Sea como fuere el mecanismo de propagación, **la extensión de la patología beta amiloide marca el inicio de la neurodegeneración**. Esta proteinopatía está muy relacionada con la **atrofia cortical** en las fases tempranas de la EA. Esta relación se aprecia sobre todo en estudios de neuroimagen. El aumento de los depósitos de beta amiloide correlaciona negativamente con el volumen cortical en regiones como el **hipocampo** (Subramanian et al., 2020), la **corteza entorrinal** (Tateno et al., 2015) y en **áreas parietales** (Bourassa et al., 2019). Esta atrofia en regiones relacionadas con la memoria permite enlazar con los síntomas cognitivos observables en la transición a las fases clínicas de la EA.

El Estadio B de la proteinopatía beta amiloide se caracteriza por la presencia extendida de placas seniles en el **hipocampo** y en la práctica totalidad de las **áreas de asociación** en la neocorteza. Estas áreas son principalmente la corteza asociativa parietotemporooccipital, la corteza prefrontal y orbitofrontal y regiones límbicas como el giro cingular, giro parahipocampal e ínsula (Braak & Braak, 1991, 1995, 1997). En último estadio, el C, los depósitos de beta amiloide se extienden por **toda la neocorteza** y comienzan a poblar **estructuras subcorticales** (Braak & Braak, 1991, 1997). Sin embargo, ocurre un fenómeno curioso a medida que avanza la expansión de la patología beta amiloide. Las relaciones entre el aumento descontrolado de los depósitos de beta amiloide y la atrofia cortical, descenso del volumen de materia gris y pérdida de conexiones sinápticas no son evidentes en fases clínicas de la EA (Tolar et al., 2021). Este fenómeno también se ha observado en modelos animales con roedores (Kim et al., 2007, 2013), donde un **aumento exacerbado de placas seniles deja de asociarse con alteraciones cognitivas**. Por tanto, parece que los depósitos de beta amiloide llegan a un **punto crítico** donde dejan de asociarse con la neurodegeneración **cerebral** y cognitiva. En este punto crítico, la responsabilidad en el desarrollo de la EA parece recaer sobre la patología tau.

Según la hipótesis de la cascada amiloide, la patología tau parece desencadenarse por las **respuestas neuroinflamatorias locales** provocadas por la actividad glial debido a las acumulaciones de beta amiloide en fases preclínicas de la EA. Esta interacción entre ambas proteinopatías es fundamental en la EA. La patología tau comienza en sus estadios I y II afectando a las regiones de la corteza entorrinal y del hipocampo (Braak & Braak, 1991, 1995, 1997). Diversos estudios con neuroimagen funcional han demostrado que estas **primeras fases de la patología tau se asocian con los primeros síntomas clínicos de la EA** (Bejanin et al., 2017; Okamura & Yanai, 2017). Las alteraciones de memoria propias de la fase temprana de la EA, el DCS,) parecen relacionarse con exceso de ovillos de tau en la corteza entorrinal y en el hipocampo (áreas críticas para la memoria) así como con niveles elevados de acumulación de beta amiloide (Schöll et al., 2016; Schwarz et al., 2016). Resultados con tomografía por emisión de positrones (TEP o PET, por sus siglas en inglés) muestran cómo los síntomas de memoria correlacionan inversamente con el incremento de proteinopatía tau en la corteza entorrinal y en la temporal medial (i.e. zona cercana al hipocampo) e inferior (Buckley et al., 2017; Hanseeuw et al., 2019).

A medida que progresa la enfermedad, la patología tau se extiende a otras regiones. Los estadios III y IV (Braak & Braak, 1991, 1995, 1997) se conocen como la fase límbica. En esta fase, la **corteza entorrinal y el hipocampo** están afectadas de manera severa y moderada. La patología se extiende a otras áreas de la neocorteza, puesto que la corteza entorrinal es un importante *hub* sináptico entre el

hipocampo y otras áreas asociativas. La propagación de la patología tau desde estas regiones del lóbulo temporal medial (i.e. hipocampo y corteza entorrinal) a la neocorteza coincide en el tiempo con la **transición del DCL a la demencia** por EA (Nelson et al., 2012). Por último, los estadios V y VI de la patología tau se corresponden con la fase isocortical, según la tipología de Braak & Braak (1995, 1997). En estos estadios la **neocorteza se encuentra severamente afectada por la patología tau**. En esta etapa de la EA la sintomatología cognitiva y conductual es ya muy marcada.

La **propagación de los ovillos de tau** a regiones neocorticales (i.e. severidad y extensión de la patología tau) correlaciona con la progresión de la enfermedad a una **fase más severa** (Braak et al., 2006). Esto se manifiesta en déficits marcados en memoria episódica y en la memoria a corto plazo (Aschenbrenner et al., 2018; Bejanin et al., 2017; Mitchell et al., 2002; Sperling et al., 2019), funciones ejecutivas (Aschenbrenner et al., 2018; Bejanin et al., 2017; Tanner et al., 2022; Visser et al., 2020), procesos atencionales (Visser et al., 2020) y habilidades visoespaciales (Tanner et al., 2022). Estos resultados coinciden con los datos conductuales proporcionados acerca del patrón de alteraciones que incrementan el riesgo de desarrollo de demencia. Un ejemplo sólido se puede encontrar en el estudio longitudinal de Summers & Saunders (2012). En este estudio examinaron mediante evaluaciones neuropsicológicas a más de 100 participantes durante casi 2 años. En sus resultados destacan cómo un patrón de alteraciones en memoria episódica (visual y verbal), memoria de trabajo y atención incrementó significativamente el riesgo de conversión a demencia tipo Alzheimer. Las asociaciones halladas entre la patología tau y el deterioro cognitivo subrayan la importancia de esta proteinopatía en el desarrollo de la EA.

En conclusión, **la interacción entre las proteinopatías beta amiloide y tau es indispensable para la progresión de la EA**. La acumulación de beta amiloide comienza hasta 20 años antes del comienzo de la enfermedad. Esta acumulación llegaría a un punto crítico detonante en el inicio de la patología tau. La propagación de ambas, sobre todo de la proteinopatía tau, se asocia con el deterioro cognitivo observado en las fases clínicas de la EA. Este punto de la enfermedad se solapa y/o coincide muchas veces con el diagnóstico de DCL, que se expandirá más adelante (Peña-Casanova et al., 2012).

Sin embargo, estos mecanismos moleculares no dan cuenta de la variabilidad interindividual en la progresión de individuos desde fases preclínicas a fases posteriores de demencia. No todos los individuos que muestran marcadores positivos de Alzheimer, ya sean bioquímicos o cognitivos (i.e. DCL o DCS, que se explicarán a continuación), desarrollan la enfermedad. En la progresión a la demencia por EA intervienen una serie de factores de riesgo y protección que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad.

3.2.4 Factores de riesgo y protección para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer

Los motivos y causas por los que se puede desarrollar la EA son, hoy en día, un misterio que se continúa desentrañando, que continúa en estudio constante. Décadas de investigación han permitido identificar diversos factores de riesgo y protección. Estos factores pueden ser genéticos o ambientales. Los factores genéticos y epigenéticos (i.e. expresión de los genes) relacionados con el desarrollo de la EA es un tema muy extenso de abordar. Aquí se exponen únicamente algunos aspectos relacionados con su importancia en la EA.

Antes de enumerar algunos de los más importantes, es preciso hacer una distinción de la EA en función del **momento temporal de manifestación**. Cuando la sintomatología de la EA aparece antes de los 65 años, se habla de la **EA de inicio precoz**, mientras que su categoría opuesta sería la **EA de inicio tardío**. Esta distinción es importante porque hay genes que incrementan el riesgo de una u otra modalidad. Por ejemplo, el factor de riesgo genético más estudiado y empíricamente establecido para el desarrollo de la EA de inicio tardío tiene que ver con el gen para la traducción de la **Apolipoproteína E** (o **ApoE**). Este gen cuenta con tres alelos diferentes (ApoE2, ApoE3 y ApoE4) para traducir tres modalidades o isoformas de la apolipoproteína E: ApoE-ε3, ApoE-ε2 y ApoE-ε4. La tercera modalidad es disfuncional y está relacionada con el desarrollo de la EA. Aquellos individuos que posean una o más copias del alelo ApoEε4 tienen un riesgo mayor de desarrollar la EA de inicio tardío (La Joie et al., 2021; Liu et al., 2015; Neu et al., 2017; Rubinsztein et al., 1999). **El ApoEε4 es el factor genético más estudiado y destacado para el desarrollo de la EA**, pero no es el único. Otros ejemplos están en los genes APP, presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). Mutaciones en estos genes parecen relacionarse con la sobreproducción de beta amiloide en la EA de inicio temprano, antes de los 65 años (Ryman et al., 2014).

Por otro lado, existen factores ambientales y del estilo de vida de la persona que pueden influir en el desarrollo de la EA, ya sea de inicio temprano o tardío. Es importante destacar que estos factores no actúan de manera causal. Los estudios de riesgo de la EA indican **incrementos o decrementos en el riesgo de desarrollar la enfermedad**, no mecanismos causales. Por tanto, los factores enumerados son correlacionales. El factor de riesgo más significativo es la edad. Los datos oficiales a nivel poblacional muestran cómo incrementa la prevalencia de la EA en función de la edad (Figura 15, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España, 2019). También destaca la salud cardiovascular como factor de riesgo, la hipertensión, la diabetes y la obesidad pueden impactar sobre la salud, pudiendo incrementar el riesgo de desarrollo de la EA (Gorelick et al., 2011).

3.2.5 Criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer

La evaluación y diagnóstico de la EA es un **proceso lento**, que requiere de tiempo y de la aplicación de una **evaluación clínica exhaustiva**. Esta evaluación clínica debe centrarse en el **análisis completo del estado físico y cognitivo del paciente** (Arvanitakis et al., 2019). Realizar un diagnóstico *in-vivo* (i.e. sin pruebas histológicas *post-mortem*) de un paciente con EA es complejo. El diagnóstico tampoco está exento de la subjetividad del clínico que realiza la evaluación, es necesario un buen diagnóstico diferencial para discriminar de otras patologías con sintomatología similar. Para facilitar esta tarea, en 1984 el *Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares* (parte del Instituto Nacional de Salud estadounidense o *NIH*, por sus siglas en inglés) y la hoy conocida como *Alzheimer's Association* propusieron los **criterios NINCDS-ADRDA** para el diagnóstico de la EA (McKhann et al., 1984). Estos criterios buscan sostener o descartar la posibilidad de padecer la EA en pacientes que:

- i. Muestran déficits significativos en dos o más áreas cognitivas, incluida la memoria, observables mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas.
- ii. Estos déficits cognitivos comienzan entre los 40 y los 90 años y son progresivos.
- iii. Los déficits cognitivos, incluyendo memoria, son lo suficientemente graves como para impedir el desarrollo de actividades de la vida cotidiana con suficiente independencia funcional.
- iv. Preserven un nivel de conciencia suficiente.
- v. No muestran síntomas de patología cerebral compatibles con otros diagnósticos.

Tradicionalmente, estos criterios permiten **establecer la EA como causa probable** de los síntomas. Sólo los **análisis histológicos** realizados sobre el parénquima cerebral tras la muerte del paciente (*post mortem*) podrían justificar la EA como **causa definitiva** de los signos de demencia del paciente. Este criterio fue establecido por el Consorcio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD*) (Mirra et al., 1991). Los análisis histológicos *post mortem* permiten asociar las puntuaciones cognitivas y otras evidencias sobre el estado de demencia, obtenidas en vida, con la cuantificación de las placas beta amiloides en las regiones parietales, temporales y frontales del cerebro.

Actualmente, con el objetivo de **mejorar el diagnóstico in vivo de la EA**, el *International Working Group New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* (i.e. IGW, un importante consorcio de investigación sobre el diagnóstico de Alzheimer, liderado por el Dr. Bruno Dubois), ha propuesto un nuevo marco para el diagnóstico de la enfermedad. Este nuevo marco busca incorporar

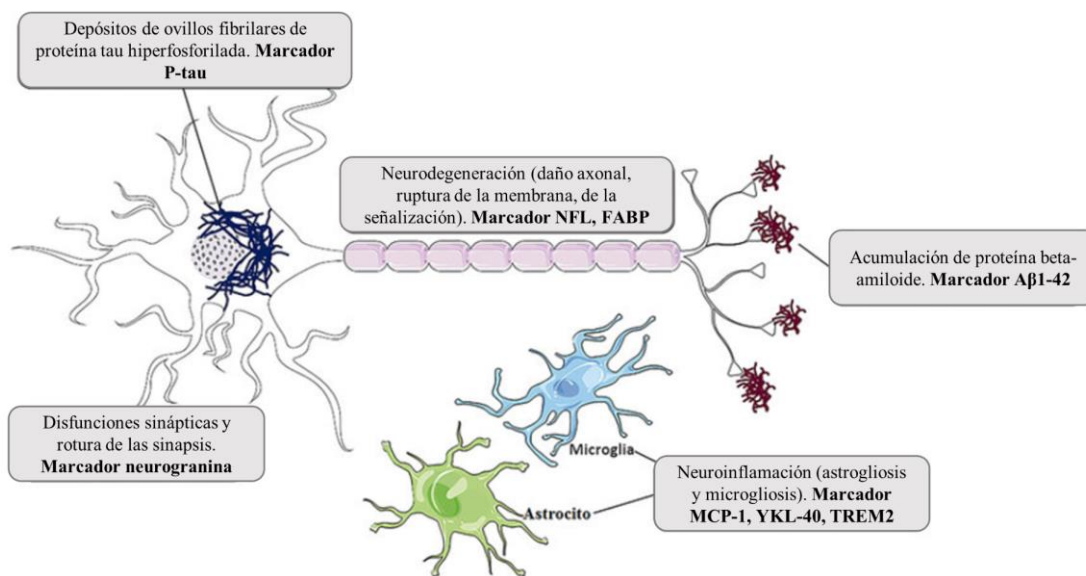
biomarcadores fiables que aporten evidencias de la enfermedad (Dubois et al., 2007). Estos biomarcadores cubren tanto el plano fisiopatológico como el neuroanatómico.

- i. Desde el punto de vista fisiopatológico, Dubois et al. (2007, 2010, 2014, 2023) establecen como biomarcadores fiables la reducción de los niveles de proteína beta amiloide y proteína tau en el LCR y el aumento de la retención del trazador del PET (i.e. químico reactivo utilizado en la PET) en las imágenes sobre proteínas amiloides.
- ii. Desde el punto de vista anatómico y funcional, se establecen la atrofia cortical en regiones temporales, observable mediante RM, y el entecimiento en la actividad metabólica en regiones parietales y temporales, empleando imagen por PET tras la inyección de fluorodesoxiglucosa (i.e. molécula análoga de la glucosa, empleada como isótopo en la PET).

Estos nuevos criterios biológicos se han incorporado al marco de investigación en el diagnóstico de la EA, aunque en muchas ocasiones no se emplean en la práctica clínica debido a su alto coste económico. En resumen, respecto a los criterios diagnósticos de la EA existen dos vertientes, no excluyentes. Por un lado, **los criterios NINCDS-ADRDA se basan en indicadores cognitivos y funcionales**, obtenidos a partir de una evaluación clínica exhaustiva. Por otro lado, **los criterios del IGW buscan la inclusión de nuevos biomarcadores para el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad**, mediante distintas técnicas de neuroimagen (RM, PET, DTI, etc.). La Figura 19 expone algunos de los biomarcadores más relevantes para las distintas anomalías de la EA.

Figura 19

Principales biomarcadores para la EA.



Nota. Adaptado de Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., ... & Ramírez, M. J. (2021). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(1), 27-37.

3.3 El deterioro cognitivo leve

3.3.1 ¿Qué es el deterioro cognitivo leve?

El DCL es una condición clínica que se caracteriza por un **declive cognitivo significativamente mayor al esperado** en relación con la edad y al nivel educativo del individuo, **pero no lo suficientemente severo como para interferir en su independencia funcional** a la hora de realizar actividades de la vida cotidiana (Petersen et al., 2014). Este concepto se suele considerar como un **estadio intermedio entre el envejecimiento normal** (i.e. declive cognitivo esperado por la edad) y **diagnósticos más graves como la demencia**, en particular la EA. Por tanto, el DCL se postula como una relevante área de investigación como potencial marcador temprano de una demencia posterior.

El estudio del DCL ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas. Diversas áreas profesionales dentro de las Ciencias de la Salud, tales como Geriátrica, Neurología y Psicología, han ido aportando evidencias para su caracterización. El DCL como condición fue descrito

inicialmente por Reisberg et al. (1988). Ya en este primer trabajo seminal, Reisberg y su equipo estudiaron el perfil cognitivo de una cohorte de individuos de entre 60 y 70 años, algunos de ellos bajo sospecha de EA, tras la aplicación de una batería de pruebas neuropsicológicas. Sus resultados evidenciaron la presencia de un perfil cognitivo diferenciado del de los individuos sanos y aquellos con diagnóstico de Alzheimer probable. Este perfil intermedio se caracterizaba por un **deterioro mnésico mensurable a través de las pruebas de memoria**. Por tanto, ya en los años 80 se sospechaba de la existencia de un estadio patológico previo al diagnóstico de la EA. Paralelamente, aunque siguiendo la estela de Reisberg et al. (1988), el Dr. Ronald C. Petersen y su equipo de la Clínica Mayo recabaron datos sobre adultos mayores que presentaban evidentes **signos de deterioro cognitivo**, aunque aún **no lo suficientemente severos como para cumplir con los criterios diagnósticos de demencia**. La acumulación de evidencias basadas en distintos estudios científicos desembocó en otra publicación que avala la existencia del DCL (Petersen et al., 1999). Además, este estudio formuló los primeros criterios diagnósticos (Petersen et al., 1999): i) existencia de quejas sobre la memoria, ii) deterioro en el desempeño de la memoria, evidenciado en pruebas objetivas, iii) una cognición general conservada, dentro de los parámetros de la normotipicidad, iv) autonomía en la ejecución de actividades funcionales de la vida diaria, y v) ausencia de demencia.

El establecimiento del DCL como un estadio temprano o preclínico de la EA supuso un **punto de inflexión** a la hora de comprender esta forma de **demencia** como un *continuo*. Este reconocimiento del DCL como un estadio temprano de la EA surgió a partir de la convergencia de diversas líneas de investigación. Almkvist & Winblad (1999), analizaron los posibles marcadores neuropsicológicos de la EA. Identificaron la alteración en la memoria episódica, característica de las primeras conceptualizaciones del DCL, como uno de los marcadores más prominentes. Los estudios con técnicas de neuroimagen pronto sostuvieron esta hipótesis del DCL como posible fase preclínica del EA (Chetelat & Baron, 2003). Estudios con PET revelaron que los déficits en memoria episódica propios de este estadio temprano se relacionaban con anomalías en la actividad metabólica de regiones cerebrales críticas como el hipocampo o regiones parietotemporales (Backman et al., 1999, Chetelat et al., 2003). Otro estudio destacado es el de Laakso et al. (2000), en el que utilizaron una medida de memoria episódica y el volumen cortical hipocampal para clasificar con éxito pacientes con posible Alzheimer temprano. Estudios longitudinales corroboran que los pacientes con DCL que finalmente convierten a EA tienden a exhibir patrones de atrofia cortical similares a los encontrados en estadios posteriores de la enfermedad, afectando sobre todo a regiones temporales, corteza entorrinal, corteza orbitofrontal, giro cingulado posterior, ínsula o giro fusiforme (Misra et al., 2009).

Este nuevo marco en la conceptualización del DCL tuvo sus consecuencias. Se abrieron nuevas líneas de investigación con el objetivo de **detectar marcadores biológicos** (e.g. atrofia cortical en regiones críticas, acumulaciones de placas de proteína beta amiloide) y **cognitivos** (e.g. déficits en memoria episódica) que sirvieran para **identificar individuos en riesgo de convertir a la EA, antes de la aparición de la demencia** (Rasmussen & Langerman, 2019). Todos estos hallazgos y evidencias se fueron incorporando en las guías y protocolos del *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* de Estados Unidos (*NIA-AA*, una de las instituciones más relevantes en cuanto a la investigación de la EA), que incluyeron el DCL como parte del espectro de la enfermedad y pusieron énfasis en la importancia de la detección temprana (Albert et al., 2011).

A medida que la investigación sobre el DCL fue avanzando, comenzaron a observarse perfiles que no encajaban con la primera caracterización de Petersen et al. (1999). El primer estudio que apuntaba a la diferenciación entre una forma o subtipo de DCL con alteraciones de memoria y otro subtipo sin alteraciones de memoria fue publicado en Bozoki et al. (2001). Por tanto, el DCL es una condición clínica heterogénea, que engloba diferentes **subtipos**, cada uno asociado a un perfil cognitivo diferente y con riesgo de progresión a diferentes tipos de demencia. La Tabla 6 presenta un resumen de los subtipos de DCL, con sus características cognitivas y conductuales.

Tabla 6. Características cognitivas y conductuales del DCL

Tipo de DCL	Dominios cognitivos afectados	Descripción	Alteraciones conductuales	Puede progresar a
DCL amnésico	Memoria episódica	Déficit significativo en medidas de memoria episódica en DCL amnésico (Klekociuk & Summers, 2013, Petersen et al., 1999). Destacan en mayor medida la ausencia de puntuaciones pueden ejercer como predictoras de la transición a EA (Albert et al., 2011; Rabin et al., 2009)	apatía (i.e. ausencia de motivación e interés para la realización de actividades), la depresión (Geda et al., 2008) y la	Principalmente puede progresar a enfermedad de Alzheimer (Albert et al., 2011)
	Memoria semántica	Existen evidencias de déficit en memoria semántica en el DCL amnésico (Joubert et al., 2021), aunque los fallos en memoria episódica sean más predominantes.	ansiedad, y, en menor medida, la irritabilidad y los cambios de humor	
DCL no amnésico	Funciones ejecutivas y memoria de trabajo	Estos déficits suelen aparecer relacionados con las funciones de planificación y actualización, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y fluidez verbal (Junquera et al., 2020; Lee et al., 2018)	La apatía (Geda et al., 2008) es más frecuente cuando aparecen déficits ejecutivos, mientras que la depresión tiende a concurrir con alteraciones en el lenguaje (Hollocks et al., 2015). Por otro	Puede progresar a demencia vascular, demencia frontotemporal o demencia de

Habilidades visoespaciales	<p>Problemas con la orientación espacial y en tareas complejas de procesamiento visual, como por ejemplo, las pruebas de diseño de bloques (Burton et al., 2009).</p>	<p>lado, las alteraciones ejecutivas también pueden conducir a la aparición de estados de agitación y desinhibición (Rascovsky et al., 2011). Aparecen también con</p>	<p>cuerpos de Lewy (Roberts et al., 2013; Hamilton et al., 2021).</p>
Lenguaje	<p>Alteraciones que van desde dificultades en la expresión verbal hasta déficits más graves en la fluidez, comprensión verbal y lectora (Lee et al., 2018; López-Higes et al., 2013)</p>	<p>relativa frecuencia las alteraciones en los hábitos del sueño (e.g. insomnio nocturno, hipersomnia diurna) (Yaffe et al., 2011)</p>	
Atención	<p>Déficits en atención selectiva, sostenida y velocidad de procesamiento (Saunders & Summers, 2011)</p>		

DCL mixto	Más de un dominio cognitivo afectado	<p>Algunos casos de DCL con problemas de memoria (amnésico) pueden concurrir con alteraciones en funciones ejecutivas y memoria de trabajo (Doi et al., 2013; Johns et al., 2012; Zheng et al., 2012), en habilidades visoespaciales (sobre todo en orientación espacial y resolución de tareas visuales complejas) y en lenguaje. Los déficits en el lenguaje parecen afectar selectivamente a diferentes procesos lingüísticos. Destacan la fluidez verbal (también considerada medida de funcionamiento ejecutivo) (Choi et al., 2013; Tsantali et al., 2013; Liampas et al., 2023), comprensión verbal y lectora (Tsantali et al., 2013, Liampas et al., 2023) e integración sintáctica y semántica de frases compuestas (Jokel et al., 2019; Sherman et al., 2021).</p>	<p>Puede progresar tanto a EA como a otras demencias (i.e. vascular, frontotemporal, de cuerpos de Lewy).</p>
-----------	--------------------------------------	--	---

3.3.2 Diagnóstico del deterioro cognitivo leve

Los primeros criterios para el diagnóstico del DCL (Petersen et al., 1999) se centraban en el deterioro de la memoria, puesto que se fundamentaban en riesgo de progresión del DCL amnésico a la EA. Sin embargo, a medida que avanzaban nuevas investigaciones, se observaban pacientes con posible DCL que mostraban perfiles cognitivos con alteraciones en otras capacidades cognitivas que no eran la memoria. La siguiente revisión del concepto de DCL (Petersen et al., 2001), dio cuenta de esta heterogeneidad en el diagnóstico. La inclusión de la variante no amnésica del DCL supuso ampliar los criterios diagnósticos que caracterizan esta condición. De esta manera, los criterios diagnósticos del DCL incluyen (Albert et al., 2011; Petersen et al., 2014):

- i. **Reconocimiento expreso sobre un declive en el estado cognitivo general.** Este criterio significa que el individuo afectado o algún informante allegado (e.g. familiar, cuidador) deben expresar preocupación por un empeoramiento en las capacidades cognitivas. Por ejemplo, no recuerda dónde ha dejado objetos, se olvida de nombres de personas conocidas. Esta percepción sobre un empeoramiento cognitivo también puede emanar del clínico que realice la valoración.
- ii. **Evidencias objetivas sobre este deterioro cognitivo.** Este criterio implica obtener evidencias mensurables sobre las alteraciones en uno o más procesos cognitivos, siempre comparando el rendimiento del individuo con lo esperable por su edad y nivel educativo.
- iii. **Independencia** a la hora de llevar a cabo actividades funcionales de la vida cotidiana.
- iv. **Incumplimiento de los criterios diagnósticos para la demencia.** Este criterio implica que el paciente no tiene daños cognitivos severos ni dependencia funcional significativa como para encajar en un diagnóstico de demencia.

Aunque los criterios puedan parecer simples, su obtención requerirá de una evaluación clínica completa. Esta evaluación se debe llevar a cabo utilizando pruebas neuropsicológicas que permitan medir amplios dominios cognitivos (Albert et al., 2011). Algunas de las pruebas neuropsicológicas más empleadas para la evaluación de las capacidades cognitivas de la persona con DCL se exponen en la Tabla 7:

Tabla 7. Pruebas neuropsicológicas más empleadas en la evaluación del deterioro cognitivo leve.

Dominio	cognitivo	Prueba	Descripción breve
Memoria		California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 2016)	Esta prueba se basa en el paradigma del recuerdo de palabras. El individuo evaluado debe escuchar un listado de 16 palabras, con un intervalo de 1 segundo entre cada una, y memorizar todas las que pueda. Tras cinco ensayos, se les solicita recordar todas las palabras que puedan. Transcurridos 20 minutos, se les vuelve a solicitar nuevamente que reciten las palabras que recuerden. Esta prueba se emplea para medir capacidad de aprendizaje y memoria, sobre todo memoria episódica.
		Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Steinberg et al., 2005)	El RAVLT es una prueba de aprendizaje verbal basada en exponer auditivamente un listado de palabras, del cual el paciente debe recordar todas las que pueda. Tras una serie de ensayos con el listado de palabras, se solicita al paciente tanto el recuerdo inmediato como el demorado, aproximadamente 20 minutos tras el último ensayo. Es una prueba muy similar al CVLT, por lo que aporta medidas de memoria a corto plazo y memoria episódica.
		Wechsler Memory Scale (WMS) (Wechsler, 2009)	La Wechsler Memory Scale es un conjunto de pruebas enfocadas a medir distintos procesos de memoria.
Funciones ejecutivas		Trail Making Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1986)	El TMT es una tarea clásica de la neuropsicología, orientada a medir funciones ejecutivas. Está compuesta por dos partes, TMT-A y TMT-B. En el TMT-A, el paciente debe unir con una línea continua una serie de puntos, numerados del 1 al 25, en orden creciente, sin interrumpir la línea ni cortar los puntos. Esta parte de la prueba proporciona una medida precisa de habilidades visoespaciales y velocidad de procesamiento. En el TMT-B aumenta la dificultad. El paciente debe unir una serie de puntos con una línea, pero ahora estos puntos están numerados del 1 al 13 y otros con letras de la A a la L. El orden de unión es creciente,

alternando números y letras (1-A-2-B-3-C). El TMT-B proporciona una medida de flexibilidad cognitiva y planificación.

<p>Verbal Fluency Test (Lezak, 1995)</p>	<p>Las pruebas de fluidez verbal son comunes en los protocolos de evaluación neuropsicológica, puesto que permiten evaluar la función ejecutiva de fluidez, así como aspectos del lenguaje. En estas pruebas, el paciente debe declarar verbalmente tantas palabras como sea capaz, de acuerdo con una condición concreta, en un minuto de tiempo. Normalmente estos tests se dividen en fluidez <i>fonológica</i> y fluidez <i>semántica</i>. En fluidez fonológica, la condición de las palabras suele ser que empiecen por una determinada letra (por ejemplo, F), mientras que en fluidez semántica estas palabras deben pertenecer a un campo semántico concreto (e.g. animales) para ser consideradas aciertos.</p>	
<p>Digit Span Test (de la WAIS-IV) (Wechsler, 2008)</p>	<p>Este test puede aplicarse como parte de la WAIS-IV, utilizando sus baremos, o de manera independiente. Consiste en la presentación auditiva al paciente de secuencias de dígitos que éste debe repetir. En la primera parte de la prueba, la repetición es en orden directo. Esta tarea proporciona una medida de memoria a corto plazo. En la segunda parte, la repetición de la secuencia de dígitos debe hacerse en orden inverso, siendo ésta una medida de memoria de trabajo y funciones ejecutivas como la planificación.</p>	
<p>Atención y velocidad de procesamiento</p>	<p>Test de Cancelación (Huppert et al., 2006)</p>	<p>Las tareas de cancelación se componen habitualmente de una matriz de letras aleatorias distribuidas al azar. El objetivo para el paciente es señalar una o varias letras objetivo (e.g. P y W), en 1 minuto, mientras ignora el resto de letras distractoras. Esta tarea proporciona medidas de atención selectiva, sostenida, velocidad de procesamiento, entre otras.</p>

Test de Símbolos (de la WAIS-IV) (Wechsler, 2008)	Esta subprueba de la WAIS-IV se basa en las pruebas de sustitución dígito-símbolo. En ellas, una serie de dígitos son emparejados de manera unívoca con símbolos, en relación 1:1. A continuación, se le presenta al participante una serie de esos dígitos, ordenados aleatoriamente, dejando un espacio en blanco debajo de cada uno. El objetivo para el participante es dibujar el símbolo correspondiente al dígito. Debe hacer esto en un tiempo determinado, lo más rápido que pueda. Esta tarea proporciona una medida de velocidad de procesamiento.	
Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al., 1983)	Este test se emplea para la evaluación de diferentes procesos lingüísticos. Está compuesto por 60 ítems que miden desde la comprensión del lenguaje hasta elementos de la producción lingüística.	
Lenguaje	Test de Vocabulario (de la WAIS-IV) (Wechsler, 2008)	Este test también forma parte de las escalas WAIS-IV y se emplea como medida de inteligencia cristalizada y lenguaje. Al participante se le presenta una definición y debe responder con la palabra correspondiente a dicha definición. En algunas pruebas de vocabulario, puntúa únicamente la respuesta correcta, mientras que en otras como en la WAIS-IV puntúan también aproximaciones menos precisas.
Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Benton et al., 1983)	Este test se basa en una tarea de fluidez verbal, por lo que puede emplearse tanto como prueba de fluidez verbal como de lenguaje. El evaluador solicita al participante que nombre todas las palabras que pueda en un determinado tiempo, siguiendo un criterio de letra inicial (i.e. que empiecen por una determinada letra) o de categoría semántica (i.e. que pertenezcan a una misma familia semántica, por ejemplo animales).	

Habilidades visoespaciales	Test de la Figura Compleja de Rey (Meyers & Meyers, 2009)	Este es un test ampliamente utilizado para la evaluación neuropsicológica de la memoria visual y las habilidades visoespaciales. Al participante se le presenta la imagen de una figura y se le solicita que la dibuje. La primera condición es la de copia. En esta condición, el participante copia la figura, teniéndola presente en todo momento. Tras la copia, la imagen de la figura se retira y se vuelve a pedir de inmediato al participante que vuelva a dibujar la figura. Esta es la condición de recuerdo inmediato. Tras 20 minutos, se le vuelve a solicitar que dibuje nuevamente la figura, siendo ésta la condición de recuerdo demorado. Las tres representaciones de la figura (copia, recuerdo inmediato y recuerdo demorado) se puntúan siguiendo una serie de criterios, establecidos por el test.
	Test del Reloj (Freedman et al., 1994)	Esta prueba consiste en solicitar al participante que dibuje un reloj analógico, con los números del 1 al 12 colocados en sus respectivas posiciones y con las manecillas marcando una hora en concreto, indicada por el evaluador. A pesar de su sencillez, esta prueba evalúa diversos procesos cognitivos, entre los que se incluyen las habilidades visoconstructivas.

Las **pruebas cognitivas de screening o cribado** también adquieren especial relevancia en el diagnóstico del DCL. Estas pruebas son **tests breves**, de **administración rápida** (no más de 10 minutos), que evalúan el **rendimiento cognitivo general**. Las más relevantes en el área del deterioro cognitivo son el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA, Nasreddine et al., 2005) y el *Mini-Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al., 1975). Su principal virtud psicométrica es su **validez predictiva**, ya que suelen emplearse para un cribado rápido de riesgo de deterioro cognitivo. Son puntuaciones que cuentan con una sensibilidad en torno al 70% u 80% para clasificar pacientes en riesgo de deterioro cognitivo (Freitas et al., 2012, 2013; Tsai et al., 2016).

3.3.3 Correlatos fisiológicos y anatómicos del deterioro cognitivo leve

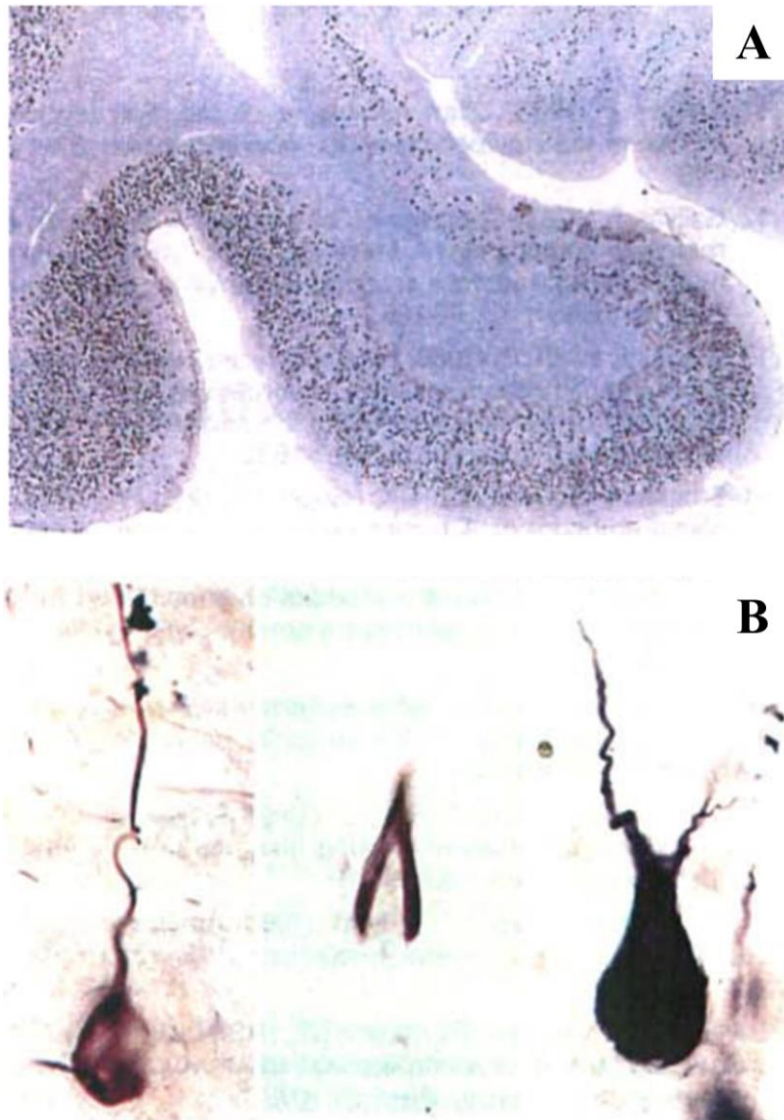
El DCL también se asocia a una serie de cambios y anomalías, tanto a nivel neuroanatómico y funcional como fisiológico. En este epígrafe, se hará hincapié en el DCL amnésico, puesto que es el que está más relacionado con la EA. Como ya se ha mencionado en párrafos anteriores, el DCL amnésico representa en muchos casos un estadio intermedio o preclínico entre el envejecimiento

normal y la EA (Petersen et al., 2014). En consecuencia, las anomalías bioquímicas características de la EA (i.e. las proteinopatías beta amiloide y tau) son también apreciables en el DCL amnésico.

La **primera patología** en aparecer y desarrollarse es la **beta amiloide**, según la hipótesis de la cascada amiloide (Hardy & Higgins, 1992; Hardy, 2006; Selkoe & Hardy, 2016). Aunque los estadios de evolución de esta patología son heterogéneos y la variabilidad entre individuos es alta (Braak & Braak, 1991), la fase de **DCL amnésico** suele aparecer en el **estadio B** de la proteinopatía. Este estadio se caracteriza por la presencia de **deposiciones** de oligómeros de **beta amiloide** por amplias **regiones de asociación** de la neocorteza, incluyendo **corteza entorrinal e hipocampo** (Braak & Braak, 1991, 1997; Thal et al., 2002). Usando PET se ha visto cómo pacientes con DCL amnésico tienen niveles similares de deposiciones beta amiloide a los de pacientes con EA, en comparación con controles sanos (Okello et al., 2009; Ruan & Sun, 2023), aunque estos niveles de patología no son universales en todos los pacientes de DCL. La propagación de la **patología beta amiloide comienza años antes de las manifestaciones del DCL amnésico**, y tiene un **efecto detonante** en el comienzo de la **patología tau** (Busche & Hyman, 2020; He et al., 2018; Shin et al., 2019). Siguiendo la tipología de tau de Braak & Braak (1991), el DCL amnésico coexiste con la fase límbica de esta proteinopatía, en la que los ovillos neurofibrilares de tau ya se han expandido por las regiones entorrinal e hipocampal y comienzan a afectar a otras estructuras límbicas como la amígdala. Entre las **proteinopatías beta amiloide y tau** se crea una especie de **sinergia**. Estudios longitudinales con PET como el de Villemagne et al. (2015) muestran cómo las acumulaciones de beta amiloide anteceden el empeoramiento cognitivo del DCL, aunque no se asocian claramente con éste. Aunque el inicio y desarrollo de esta proteinopatía comiencen con anterioridad, es el avance de las proteínas tau hiperfosforiladas por la neocorteza lo que está más relacionado con las alteraciones cognitivas y clínicas del DCL (Nelson et al., 2012). La interacción entre ambas patologías es crítica en el desarrollo de la EA desde el DCL, sobre todo en presencia de otros factores de riesgo. Aunque estos párrafos anteriores pudieran sonar redundantes con lo ya expuesto en la EA, es importante relacionar los estadios fisiológicos de la enfermedad con el DCL.

Figura 20

Preparaciones histológicas de A) depósitos de proteína beta amiloide en hipocampo, corteza entorrinal e isocorteza y B) diferentes tipos morfológicos de ovillos neurofibrilares de proteína tau en el hipocampo.



Nota. En A) los puntos negros son las placas de beta amiloide. En B) las estructuras en tonos de negro son ovillos neurofibrilares de tau con distintas morfologías. Tomado de Braak, H., & Braak, E. (1991b). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology*, 1(3), 213-216.

En el DCL amnésico también aparecen **anomalías y cambios anatómicos**, tanto a nivel estructural como funcional. Uno de los más consistentes y estudiados es la **atrofia cortical en el hipocampo**.

La reducción del volumen del hipocampo es una característica en el DCL amnésico, tanto si se compara con controles sanos (Jack et al., 2000; Schmidt-Wilcke et al., 2009) como si se compara con pacientes con DCL no amnésico (Emmert et al., 2021). Además, esta atrofia tiende a ser más pronunciada en el hemisferio izquierdo, considerado como el más relacionado con la memoria verbal (Fox et al., 2001). También destaca la pérdida de materia gris en varias regiones neocorticales, como la corteza entorrinal, precúneo, cíngulo posterior y lóbulos temporales mediales (Talwar et al., 2021; Zhang et al., 2013). Esta pérdida cortical está **relacionada con las alteraciones de memoria**, propias del DCL amnésico (Qin et al., 2022; Zhang et al., 2021). Estudios como el de Whitwell et al. (2008) ponen de manifiesto que el grado de atrofia y pérdida cortical en regiones temporales mediales e inferiores, área temporoparietal y frontal y orbitofrontal son predictores significativos de la conversión de DCL amnésico a EA (Guo et al., 2014; Whitwell et al., 2008). Las anomalías anatómicas en el DCL amnésico también incluyen cambios en la materia blanca. La integridad de los tractos axonales (materia blanca) es esencial para el intercambio de señales neurales entre regiones anatómicamente conectadas. En el DCL amnésico también aparecen cambios en la integridad axonal (anisotropía fraccional reducida) en vías de conexión como el fórnix, cuerpo calloso, fascículo uncinado bilateral (Zhang et al., 2007; Zhang et al., 2013).

En el DCL amnésico también concurren **alteraciones a nivel funcional**. Los estudios con RMf se han realizado, sobre todo, utilizando tareas de memoria. En estos registros normalmente se ve cómo los pacientes con DCL amnésico muestran **menor activación** en regiones asociadas a la memoria y, y en concreto, a la memoria de trabajo, como son el **hipocampo, corteza prefrontal y orbitofrontal, corteza entorrinal**, entre otras regiones (Bakker et al., 2015; Jin et al., 2012; Liu et al., 2023). Esta hipoactividad es concurrente con la **hiperactividad** en otras **regiones parietales y frontales**, posiblemente como **mecanismo de compensación** de las ineficiencias neuronales vistas en el DCL (Scheller et al., 2014; Sperling et al., 2010). La **conectividad funcional** también se encuentra afectada en el DCL amnésico. La conectividad funcional es el **patrón de correlación o dependencia funcional en la actividad neuronal de dos regiones anatómicamente separadas**. En base a esta dependencia entre señales neurales, se pueden establecer redes de actividad funcional entre regiones no conectadas anatómicamente (Tomasi & Volkow, 2010). De estas redes de conectividad funcional, destaca la *red por defecto* (o *default-mode network*, DMN), que refleja la actividad funcional en estado de reposo. Esta red incluye la corteza cingulada posterior, el precúneo y la corteza prefrontal medial, y su alteración correlaciona con déficits de memoria (Greicius & Menon, 2004; Greicius et al., 2004). Las **alteraciones en la conectividad funcional de la DMN se asocian al DCL amnésico y tienen valor predictivo respecto a la progresión a la EA** (Li et al., 2017; Li et al., 2020; Zhou et al., 2022). Por último, en el DCL amnésico también se ha evidenciado, a través de resultados con

PET, cómo determinadas áreas relacionadas con el funcionamiento cognitivo presentan **actividad hipometabólica** (i.e. menor consumo de glucosa). De entre estas áreas, destacan las regiones asociativas temporoparietales, precúneo y cíngulo posterior (Mosconi et al., 2008; Rathore et al., 2017). Estos cambios metabólicos también están presentes en la EA, por lo que su aparición en el DCL podría suponer un indicador temprano de la progresión de la enfermedad.

Para finalizar, **las anomalías subyacentes al DCL no amnésico son más heterogéneas**. Como se ha comentado, el DCL no amnésico no está tan relacionado con la transición a la EA. Algunos casos de este subtipo sí pueden asociarse a la EA, pero la gran mayoría de casos que progresan lo hacen a otros tipos de demencia, como la demencia frontotemporal, vascular o de cuerpos de Lewy (Winblad et al., 2004). Los patrones de **alteraciones cerebrales** en el DCL no amnésico **varían en función de los dominios cognitivos afectados**. El DCL con alteraciones ejecutivas y atencionales se asocia con decrementos en el grosor cortical de regiones frontales y prefrontales (dorsolateral, orbitofrontal, precúneo) (Chang et al., 2010), así como con alteraciones en la conectividad funcional frontoparietal y cínguloopercular (Baggio et al., 2015). Cuando el DCL se presenta con daños en las habilidades visoespaciales, se asocia con atrofia cortical en la corteza parietal posterior, occipital y en el precúneo (Whitwell et al., 2007), así como con disrupciones en la conectividad funcional en las vías dorsal y ventral (Teipel et al., 2007). Por último, el DCL concurrente con alteraciones en el lenguaje se asocia a problemas con las áreas del lenguaje, valga la redundancia. Destaca la atrofia cortical en áreas situadas alrededor de la cisura de Silvio, en el hemisferio izquierdo, que incluyen regiones comunes del lenguaje como las áreas de Broca y Wernicke y alteraciones en la conectividad entre áreas del lenguaje (Zhang et al., 2009).

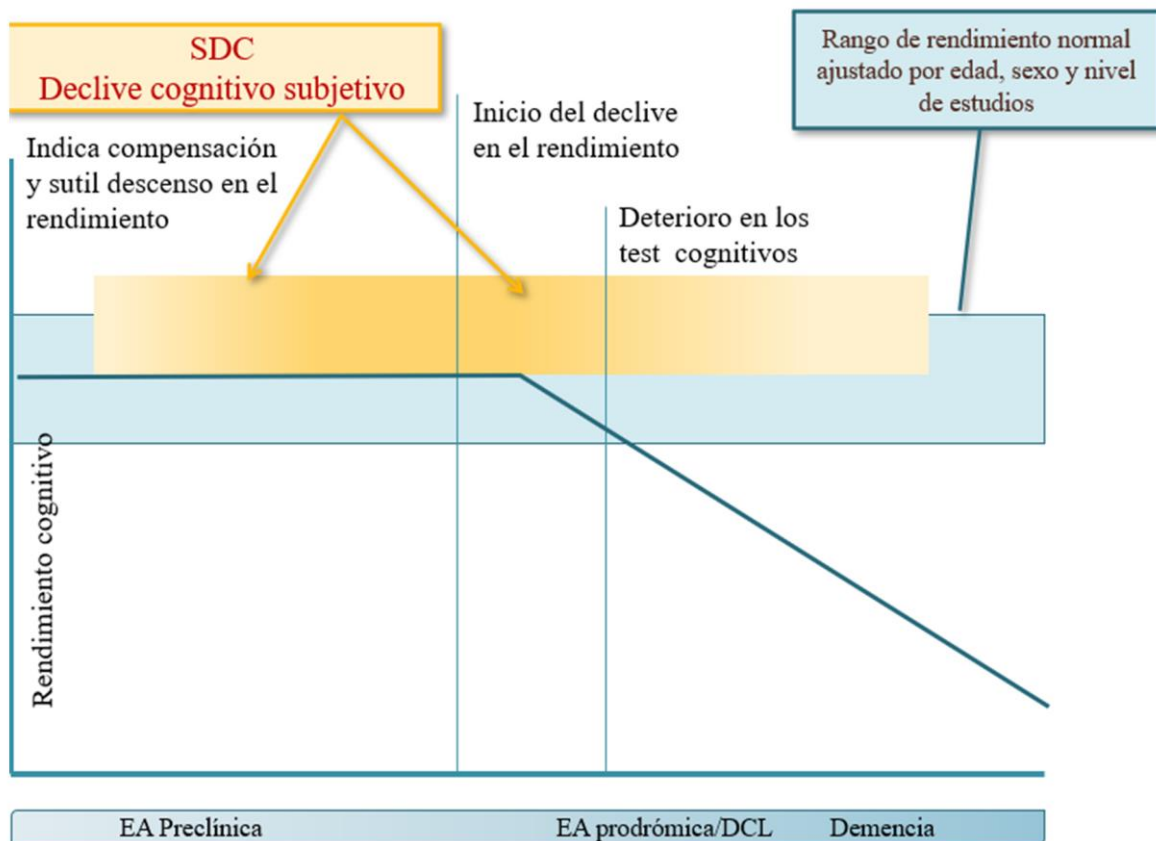
3.4 El envejecimiento como un continuo: el declive cognitivo subjetivo

A lo largo del capítulo se ha expuesto cómo el envejecimiento provoca un deterioro del individuo, apreciable a muchos niveles. Se han destacado los cambios producidos en el plano neurobiológico y en el cognitivo. Los **mecanismos de acción del envejecimiento patológico** (DCL, demencias y en concreto la EA), explicados en este capítulo **no difieren cualitativamente** de los del envejecimiento normal. Por ejemplo, la propagación de las patologías beta amiloide y tau en la EA parece seguir un mecanismo priónico de transmisión. Estos priones son péptidos mal plegados que infectan otras proteínas. Este mecanismo tiene mucho que ver con la teoría del envejecimiento por el plegamiento anómalo de las proteínas. Otro ejemplo está en la expresión del alelo 4 del gen ApoE. Éste es un factor de riesgo genético para el desarrollo de EA relacionado con las teorías del envejecimiento programado.

El envejecimiento es un proceso continuo (Franceschi et al., 2018; Jessen et al., 2014; Sperling et al., 2010), que va progresando y atravesando distintas etapas de la vida adulta del individuo. Este **continuo** sitúa el **envejecimiento normal y el patológico en el mismo espectro**, como entidades interrelacionadas y solapadas, no independientes. Los mecanismos biológicos y psicológicos del envejecimiento normal y patológico son los mismos, difiriendo en la velocidad a la que ocurren (Franceschi et al., 2018). La conceptualización del envejecimiento como un continuo o espectro proporciona explicación a la variabilidad entre individuos en patologías como el DCL y la EA, tanto a nivel cognitivo como neurobiológico.

Figura 21

El continuum del envejecimiento.



PROGRESIÓN DE LA PATOLOGÍA Y ETAPAS CLÍNICAS

Nota. Elaborado a partir de Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... & Subjective Cognitive Decline Initiative. (2014). A conceptual framework for

research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(6), 844-852.

3.4.1 Definición de declive cognitivo subjetivo

La **detección precoz** es uno de los **pilares fundamentales** en la **investigación** sobre las **demencias** en general, y sobre la EA en particular. Desde los años 80 se ha venido incorporando el DCL como potencial estadio preclínico de la EA (Albert et al., 2011; Parnetti et al., 2019). En el DCL, el déficit cognitivo es percibido por el paciente y es detectado en las pruebas neuropsicológicas pertinentes. Sin embargo, años de estudio sobre la progresión a la EA ponen de manifiesto la existencia de un estadio aún más anterior al DCL. Dicho estadio se conoce en la actualidad como DCS o SCD, por sus siglas en inglés. El DCS es una entidad clínica caracterizada por la **experiencia subjetiva de dificultad en alguna capacidad cognitiva**, sin que ésta pueda evidenciarse de manera objetiva a través de la aplicación de pruebas neuropsicológicas. En otras palabras, el **paciente expresa preocupación** por su estado cognitivo, **reconoce sus dificultades al compararse con su funcionamiento previo**, pero **no puntúa fuera de los límites normotípicos** (± 1.5 unidades de desviación típica) en pruebas neuropsicológicas administradas. Los criterios diagnósticos del DCL ya otorgan relevancia a esta preocupación expresa sobre el declive cognitivo subjetivo (Albert et al., 2011; Petersen et al., 1999).

El concepto del declive subjetivo está **muy relacionado con la investigación sobre quejas subjetivas de memoria**. Desde mediados del s.XX diversos autores y estudios han explorado la relación entre los *fallos de memoria* (e.g. olvidos cotidianos, lapsos de memoria) y el envejecimiento. A priori, estos fallos de memoria se consideraron como benignos, es decir, propios del envejecimiento normal (Gilewski & Zelinski, 1986; Kral, 1962). Sin embargo, a partir de los años 90, esta línea de investigación comenzó a virar, vinculando estos fallos con el desarrollo posterior de patologías neurodegenerativas. En una revisión clásica (Jonker et al., 2000) de estudios poblacionales y longitudinales, los autores postulan la existencia de una **relación entre las quejas subjetivas de memoria y el incremento en el riesgo de desarrollar demencias posteriores** en un seguimiento a los 2 años. En definitiva, el declive subjetivo comenzaba a verse como un potencial marcador temprano de condiciones neurodegenerativas como la EA. La emergencia del término DCS viene propuesta por el Dr. Barry Reisberg y su equipo (Reisberg et al., 2008a, 2008b). Los autores realizaron un seguimiento a pacientes adultos cognitivamente sanos durante unos 18 años. Una parte de la muestra total de adultos sanos desarrolló DCS. En sus resultados, encontraron que aquellos **participantes con declive subjetivo experimentaron una progresión al deterioro cognitivo y la demencia un 60% más rápida** que la progresión de aquellos participantes sin experiencias subjetivas

de deterioro. Los participantes cognitivamente sanos sin DCS tardaban en promedio 3.5 años más en mostrar signos de deterioro que los participantes con DCS. Desde el punto de vista de la neurobiología destaca el estudio de Amariglio et al., (2012), quienes aplicaron un PET empleando el compuesto químico PiB (i.e. *Pittsburgh compound B*) a un grupo de participantes (previamente evaluados cognitivamente) que presentaban quejas de memoria. Sus resultados mostraron una **relación positiva directa entre la puntuación en quejas de memoria y la presencia de depósitos de beta amiloide**. Esta asociación no aparecía con otras medidas de memoria y funciones ejecutivas. Estos resultados resaltan el **DCS** como **posible marcador temprano** del desarrollo posterior de la EA. El compuesto marcador PiB ya había mostrado su eficacia en aquellos años para la detección de depósitos de proteína beta amiloide en adultos mayores sin síntomas de demencia (Aizenstein et al., 2008). Los resultados de Amariglio et al. (2012) han sido replicados posteriormente (Amariglio et al., 2015, 2018).

Actualmente, el estudio del DCS ha cobrado especial relevancia, sobre todo tras ser reconocido como un posible marcador temprano del envejecimiento patológico (e.g. DCL o demencias como la EA). En 2014, el grupo de trabajo *Subjective Cognitive Decline Initiative* (SCD-I) desarrolló el marco conceptual para las investigaciones sobre DCS (Jessen et al., 2014). El DCS se define como la **experiencia subjetiva de dificultad en alguna capacidad cognitiva**, sin que ésta pueda ser detectada de manera objetiva **en evaluaciones clínicas o pruebas neuropsicológicas estandarizadas**. Estos déficits autopercebidos pueden tener lugar en las diferentes capacidades cognitivas, memoria, atención, lenguaje o funciones ejecutivas, aunque en su mayoría suelen estar relacionados con la memoria. Los criterios diagnósticos propuestos en este marco conceptual se exponen en el siguiente epígrafe.

3.4.2 Diagnóstico, progresión y pronóstico del declive cognitivo subjetivo

El marco conceptual proporcionado por el grupo de trabajo SCD-I (Jessen et al., 2014, 2020) proporciona los criterios principales para el diagnóstico del DCS, tanto en investigación como en la práctica clínica, a saber:

1. **Experiencia autopercebida de deterioro cognitivo**, que persiste a lo largo del tiempo, en comparación a un estado previo de normalidad.
2. **Rendimiento normotípico en las pruebas neuropsicológicas habituales** para el diagnóstico de DCL y demencias, controlando por sexo, edad y nivel educativo.
3. Esta percepción subjetiva de deterioro debe presentarse **desde al menos 6 meses** y no debe poder asociarse a ningún evento de aparición aguda (e.g. ACV, TCE).

El metaanálisis de Mitchell et al. (2014) analizó la progresión DCS-DCL-EA a través de un compendio de 28 estudios longitudinales y más de 29000 participantes. En base a estos resultados, concluyeron que, en un lapso de 4 años en promedio, el porcentaje de conversión de DCS a demencia era del 14.1%, mientras que el porcentaje de conversión de DCS a DCL ascendía al 26.6%. Estos datos están limitados por el amplio rango de edad incluido. Otros estudios sitúan la prevalencia del DCS en algún dominio cognitivo entre el 50% y el 80% en población mayor de 70 años (van Harten et al., 2018). Por tanto, el DCS puede progresar a fases posteriores de demencia, pero también puede mantenerse estable. Condiciones clínicas como efectos secundarios de medicaciones, falta de higiene del sueño o depresión pueden generar estados de declive subjetivo (Jessen et al., 2020). Por ejemplo, la depresión puede inducir un estado de *aletargamiento* cognitivo que en población mayor puede confundirse con la demencia (i.e. pseudodemencia depresiva). El DCS también puede revertir, no sólo mantenerse estable (McGirr et al., 2022). Por tanto, sólo un porcentaje de pacientes con DCS progresan a estadios posteriores de demencia, pasando por el DCL. ¿Qué factores influyen o pueden incrementar el riesgo de progresión?

En primer lugar, destacan factores asociados a la propia presentación del DCS. Por ejemplo, la aparición del DCS en los últimos 5 años incrementa el riesgo de conversión, respecto a si el DCS se ha mantenido estable durante 5-10 años (Amieva et al., 2008; Verlinden et al., 2016). La aparición de los signos de declive subjetivo a partir de los 65 años también incrementa el riesgo de deterioro cognitivo posterior (Jessen et al., 2020).

Los **biomarcadores de la EA** emergen como factores de riesgo. Los biomarcadores positivos de beta amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo tienen un importante papel en el riesgo de progresión del DCS a estadios posteriores (Zullo et al., 2023). Los estudios publicados por Amariglio et al. (2012, 2015, 2018) remarcan la **asociación entre la presencia de depósitos de beta amiloide extracelulares** (detectados por PET) y **las puntuaciones en cuestionarios de evaluación de las quejas de memoria**. Resultados similares se encuentran con los biomarcadores de **proteína tau** (Buckley et al., 2017). En combinación, parece que el binomio de niveles bajos de A β 42 en el LCR (i.e. biomarcador positivo) con niveles altos de tau también en el LCR incrementa significativamente el riesgo de desarrollo de la demencia. El metaanálisis de Rostamzadeh et al. (2022) destaca este incremento del riesgo cuando los biomarcadores positivos de tau y beta amiloide concurren con el DCS.

En cuanto a los **factores de riesgo genético**, la presencia del **alelo ϵ 4 del gen ApoE** también incrementa el riesgo de conversión a través de estas proteinopatías (Moreno-Grau et al., 2018; Risacher et al., 2015). Risacher et al. (2015) demuestran patrones anómalos de beta amiloide y tau en

participantes con DCS y ApoE ϵ 4 positivo respecto a un grupo equivalente de DCS con ApoE ϵ 4 negativo. Además, existen estudios que han mostrado la presencia de cambios estructurales en la anatomía cerebral en individuos con DCS, posiblemente como consecuencia temprana de las proteinopatías beta amiloide y tau. Por ejemplo, Liu et al. (2024) destacan la atrofia cortical en individuos que convierten del DCS a estadios posteriores. Ben-Ami et al. (2023) hallaron reducciones de sustancia blanca en el fascículo uncinado en las personas con DCS, sugiriendo el posible inicio de la degradación en las conexiones neurales. A medida que avanza la **progresión a estadios más avanzados de deterioro, estos cambios comienzan a asociarse con alteraciones neurocognitivas**. Li et al. (2022) establecieron relaciones entre el decremento del grosor cortical de la corteza parahipocampal y cíngulo posterior, y alteraciones en memoria episódica y funciones ejecutivas.

Varios factores psicológicos también pueden influir en el desarrollo del DCS. Por ejemplo, aquellos individuos con mayores niveles de ansiedad y depresión tienen mayor riesgo de sufrir DCS (Dixon et al., 2023). También rasgos específicos de personalidad como alto neuroticismo parecen asociarse con mayor riesgo de DCS (Hopper et al., 2023). Así, esta asociación parece explicarse porque estas personas tienden más a la ansiedad, la preocupación y la introspección sobre uno mismo. De igual manera, otros rasgos de personalidad como bajo neuroticismo y alta consciencia parecen *proteger* frente al riesgo de DCS.

3.5 Olfato y envejecimiento

A lo largo del Capítulo se han expuesto los diferentes cambios cognitivos, conductuales y neurobiológicos que suceden en el envejecimiento normal y en el patológico. ¿Pero dónde queda el olfato en toda esta retahíla de información? El marco teórico de la presente tesis ha descrito, tanto a nivel anatómico como funcional, las diferentes estaciones en la vía del procesamiento de olores. También ha venido haciendo hincapié en la relación tan estrecha que existe entre el olfato y el procesamiento cognitivo. Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto cómo la identificación de olores es un proceso relacionado con el aprendizaje, la memoria y las emociones (Glachet & El Haj, 2019; Green et al., 2023; Larsson et al., 2000; Meng & Riecke, 2020; Sullivan et al., 2015), que va más allá de la detección de moléculas odorantes por el neuroepitelio y que requiere de la participación de áreas corticales superiores, como la corteza piriforme, entorrinal, amígdala e hipocampo (De la Rosa-Prieto et al., 2015; Levy et al., 2004; Li et al., 2017; Noto et al., 2021). Además, se ha destacado, por otra parte, cómo la medición del olfato mediante pruebas psicométricas aporta puntuaciones fiables y válidas, que pueden emplearse de manera eficiente en los protocolos de evaluación clínica. Finalmente, en este epígrafe desembocan todos esos contenidos para poner de manifiesto la

importancia del olfato en las patologías asociadas al envejecimiento, concretamente en el DCL y EA. De esta manera, el objetivo de este epígrafe es proporcionar una base de evidencias que dé significado a situar el olfato en general, y la identificación olfatoria en particular, entre los temas relevantes en la investigación y práctica clínica sobre el estudio del proceso de envejecimiento.

3.5.1 El olfato en el envejecimiento

El sentido del olfato disminuye a medida que avanza la edad. Este declive comienza prácticamente **desde los 50 años y disminuye de manera constante** (Delgado-Losada et al., 2020). Estudios poblacionales muestran cómo la prevalencia de los déficits olfatorios aumenta con la edad. Los intervalos van del 2-6% con menos de 60 años, pasando por 8.5-14% entre 60 y 70, hasta llegar al 17-25% con 70 años y el 53-66% con 80 años o más (Murphy et al., 2002; Mullol et al., 2012a; Doty & Kamath, 2014; Desiato et al., 2021). La **severidad** de los déficits olfatorios **también se relaciona con la edad**, desde hiposmias moderadas hasta anosmias completas (Doty & Kamath, 2014; Devanand, 2016; Hummel et al., 2017b).

Este declive afecta a todos los procesos olfatorios, a saber, detección, discriminación e identificación. Respecto al umbral o detección de olores, los adultos mayores normalmente requieren mayores concentraciones de odorante que los adultos más jóvenes para llegar al umbral de detección. Distintos estudios evidencian que **la sensibilidad para detectar olores** comienza a **decrecer** desde la década de los **50 años**, acelerándose a partir de la década de los 60 (Doty et al., 1984; Stevens & Dadarwala, 1993; Hummel et al., 2007). Esta carencia a la hora de detectar olores de baja concentración puede impactar en la vida cotidiana de los individuos, en aspectos como percibir pronto el olor a gas si los fuegos están abiertos o el olor a humo. En concreto, los olores complejos (i.e. compuestos por muchas moléculas odorantes) son más difíciles de detectar para los adultos mayores que los olores simples (i.e. compuestos por una molécula odorante) (Hummel et al., 2007). También es interesante destacar que existe variabilidad según el tipo de olor, siendo algunos (e.g. olores desagradables) más fáciles de detectar que otros (e.g. olores frutales o florales) (Wysocki & Gilbert, 1989). Los efectos de la edad también son observables en la discriminación entre olores. Los estudios normativos para tests de discriminación olfatoria coinciden en este punto. Uno de los que aporta mayor muestra normativa es el del SSOT (Hummel et al., 2007), donde se ve un decremento estadísticamente significativo entre los grupos etarios de 36-55 años y +55 años en las puntuaciones de detección, discriminación e identificación. Otro estudio de valores normativos del SSOT (Oleszkiewicz et al., 2019) también coincide en este efecto. Y, otros estudios internacionales de datos normativos evidencian el **declive en discriminación olfatoria a medida que avanza la edad** (Konstantinidis et al., 2008; Ribeiro et al., 2016). La identificación olfatoria también se ve afectada.

Al igual que en los procesos de discriminación y umbral, los estudios normativos para pruebas psicométricas de identificación olfatoria destacan el **efecto de la edad sobre la identificación de olores** (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Ribeiro et al., 2016).

El declive olfatorio está muy vinculado a los cambios estructurales y funcionales ocurridos en el sistema nervioso durante el proceso de envejecimiento. Este proceso afecta a cada uno de los componentes de la vía olfatoria:

- i. **Epitelio olfatorio.** Con la edad, el tejido epitelial olfatorio se reduce y es sustituido progresivamente por células metaplásicas (i.e. epitelio olfatorio) (Attems et al., 2015; Kovács, 2004; Paik et al., 1992). Esta reducción en el grosor del epitelio olfatorio se relaciona con una reducción en las poblaciones de neuronas receptoras olfatorias, así como en su capacidad de plasticidad y regeneración celular (Rawson et al., 1998, 2012). Así, un descenso en la densidad de las poblaciones neuronales significa que hay menos receptores disponibles para las moléculas odorantes que entran en la cavidad nasal (Doty & Kamath, 2014). Este decremento en las neuronas receptoras surge por dos motivos principales: i) disminuye la capacidad de regeneración y neurogénesis (Kondo et al., 2010), y ii) aumenta la tasa de apoptosis (Cowan & Roskams, 2002). Además, en adultos mayores la producción de mucosa en la cavidad nasal tiende a decrecer. La mucosa ayuda en el transporte de las moléculas odorantes desde que entran en la cavidad nasal con la inhalación de aire hasta que llegan a las neuronas receptoras olfatorias (Kondo et al., 2009). Las consecuencias de todos estos cambios afectan sobre todo a la sensibilidad en la detección de olores, requiriendo los adultos mayores concentraciones más altas de odorante para alcanzar el umbral mínimo de detección (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Delgado-Losada et al., 2020).
- ii. **Bulbo olfatorio.** En el bulbo olfatorio también ocurren cambios relacionados con el envejecimiento. Estos cambios se basan en, pérdida de volumen, pérdida neuronal, aumento de la atrofia cortical y reducción en el número de sinapsis. Respecto a la pérdida de volumen cortical, el bulbo pierde volumetría de manera progresiva, con la edad, y esta pérdida correlaciona con el declive olfatorio (Buschhüter et al., 2008; Seubert et al., 2017; Yousem et al., 1999). La pérdida de volumen cortical viene dada, principalmente, por la pérdida de neuronas en la capa mitral del bulbo (i.e. células mitrales) (Bhatia-Dey & Heinbockel, 2021). Estas células mitrales son esenciales, ya que sus dendritas hacen sinapsis con las neuronas receptoras olfatorias y sus axones conforman los tractos olfatorios (Nagayama et al., 2014). También hay pérdida de interneuronas de la capa granular (Ahnaou et al., 2020). De esta manera, al igual que ocurre en el epitelio olfatorio, la pérdida neuronal es consecuencia de la

reducción en la neurogénesis de nuevas células que sustituyen las que se van dañando (Ahnaou et al., 2020; Wang et al., 2005). El número de sinapsis también tiende a decrecer, sobre todo en las sinapsis aferentes entre las neuronas receptoras y las células mitrales (Mobley et al., 2014; Richard et al., 2010). Todos estos cambios y anomalías en el bulbo olfatorio van a provocar disrupciones en el procesamiento de olores, disminuyendo así el rendimiento en detección, discriminación e identificación.

- iii. **Regiones cerebrales relacionadas con el olfato.** Las áreas corticales relacionadas con el procesamiento olfatorio también sufren alteraciones en el envejecimiento, correlacionadas con el declive en el olfato. En primer lugar, la atrofia cortical (i.e. pérdida de volumen cerebral) emerge como consecuencia del envejecimiento. Esta atrofia se traduce en pérdida de sustancia gris y muerte neuronal, lo que provocará disfunciones e ineficiencias en conexiones sinápticas de la vía del olfato. Esta pérdida de volumen cortical debido al envejecimiento ocurre, en mayor o menor medida, en vastas regiones cerebrales. En relación con el olfato destacan el núcleo olfatorio anterior, las cortezas piriforme, entorrinal, orbitofrontal y cingular anterior e hipocampo y parahipocampo. La corteza piriforme es una de las regiones de la llamada corteza olfatoria primaria y participa en la integración de las señales olfatorias en el neocórtex. La corteza orbitofrontal también tiene un papel esencial en el olfato, sobre todo con relación a los procesos superiores como la discriminación y la identificación (Murphy, 2019). Estudios con neuroimagen muestran cómo esta región comienza a atrofiarse y a perder volumen en la edad adulta, sobre todo a partir de los 40 años, y cómo esta atrofia correlaciona con el declive en discriminación e identificación olfatoria a partir de los 60 (Bothwell et al., 2023; Shen et al., 2013; Tian et al., 2022, 2023). Por otro lado, la corteza entorrinal es un importante hub entre la corteza piriforme y el hipocampo, por lo que su alteración en el envejecimiento impacta sobre la capacidad de codificar y recuperar recuerdos relacionados con olores. Por ende, esto se va a ver reflejado en el rendimiento en las pruebas de identificación olfatoria (Iizuka et al., 2021; Tian et al., 2022, 2023). También en el envejecimiento ocurren anomalías funcionales. El grado de activación en las áreas mencionadas (i.e. corteza piriforme, entorrinal, orbitofrontal, amígdala, hipocampo) ante estímulos olfatorios es significativamente menor en adultos jóvenes en comparación con adultos mayores (Cerf-Ducastel & Murphy, 2003; Maziar et al., 2023; Murphy et al., 2005).
- iv. **Conectividad anatómica y funcional.** La integridad de la sustancia blanca es otro indicador de los déficits olfatorios asociados al envejecimiento (Segura et al., 2013). Por otro lado, la conectividad funcional entre regiones de la vía olfatoria también se ve afectada a medida que

avanza la edad. Por ejemplo, en adultos mayores parece haber anomalías en la conectividad funcional frontotemporal y medialtemporal que estaría relacionada a largo plazo con la disminución de la capacidad olfatoria (Murphy et al., 2005; Takatsuru et al., 2022; Zhang et al., 2024).

Diversos estudios poblacionales destacan que las **alteraciones en identificación olfatoria se relacionan con déficits en otros procesos cognitivos**, principalmente en **memoria episódica, semántica y funcionamiento ejecutivo** (Challakere & Schofield, 2022; Hedner et al., 2010). Estudios de metaanálisis (Jobin et al., 2023) encuentran correlaciones en torno a $r = 0.2$ entre la detección y la identificación de olores y medidas de memoria episódica y semántica. Esta relación entre olfato y cognición en el envejecimiento se hace patente a través de los correlatos neuroanatómicos. Por ejemplo, la corteza entorrinal y el hipocampo son esenciales tanto para el olfato como para la memoria episódica (Bahar-Fuchs et al., 2010), y la atrofia cortical (y reducción del volumen de sustancia gris, en consecuencia) en estas regiones se asocia con peores rendimientos en identificación olfatoria y en memoria episódica (Iizuka et al., 2021). En consecuencia, es esperable concluir que **el declive del olfato y la cognición** en el envejecimiento seguirán un **patrón similar**. Sin embargo, ¿siguen un patrón de deterioro en paralelo? Lo cierto es que las evidencias apuntan que no. **Las alteraciones en el olfato** normalmente **anteceden** a los **problemas cognitivos** en el envejecimiento normal (Pacyna et al., 2023; Olofsson et al., 2009; Wehling et al., 2016). Pero, ¿cómo se presenta esta relación en el envejecimiento patológico, concretamente en los diferentes estadios de la EA?

3.5.2 El olfato y el riesgo de demencia

3.5.2.1 El olfato en la enfermedad de Alzheimer

El declive olfatorio es también una característica en numerosas enfermedades neurodegenerativas y en las demencias, como pueden ser la EA o la EP. El marco de la presente tesis se centrará fundamentalmente en la EA y en los estadios previos a ésta, como son el DCL y el DCS.

La capacidad olfatoria se encuentra notablemente afectada en la EA. Numerosos estudios de metaanálisis lo evidencian. Por ejemplo, Mesholam et al. (1998), en una de las primeras revisiones sobre el tema, encuentran tamaños del efecto extremadamente grandes al comparar el olfato en EA respecto a controles sanos. Estos tamaños del efecto superan las 2 unidades de desviación para detección olfatoria y 3 unidades para identificación olfatoria. Este otro estudio posterior analiza los efectos en detección, discriminación e identificación, hallando resultados similares (Rahayel et al., 2012). De estos 3 procesos, el más afectado es la identificación olfatoria ($d = 2.05$), seguido por el

umbral de detección ($d = 1.52$) y la discriminación ($d = 1.38$), en último lugar. Este estudio también analiza las puntuaciones en *memoria olfatoria*, un tipo de puntuación, más infrecuente en los tests y en los estudios sobre olfato, basado en identificar olores con un periodo de demora tras su presentación, algo así como una tarea de memoria a corto plazo de olores. Este es el proceso más afectado en EA, con un tamaño del efecto de $d = 2.59$. El estudio de metaanálisis que forma parte de la presente tesis supone una aportación relevante en este campo de conocimiento, proporcionando evidencias similares sobre el nivel de impacto de la EA en la capacidad olfatoria (Bouhaben et al., 2024). De todos estos metaanálisis se pueden extraer conclusiones similares. Los déficits en el olfato son frecuentes en la EA, y afectan a todos sus procesos componentes, pero sobre todo a la identificación olfatoria. Esto tiene sentido en cuanto a que es el proceso olfatorio más relacionado con la cognición superior.

Los **deficits olfatorios** suelen aparecer en **estadios tempranos de la enfermedad**, incluso **antes** de la presentación de **alteraciones cognitivas** (Murphy et al., 2002; Bahar-Fuchs et al., 2011). La ruta del procesamiento olfatorio es especialmente vulnerable a la aparición y desarrollo temprano de las proteinopatías beta amiloide y tau (Attems et al., 2015; Bahar-Fuchs et al., 2011). En el marco de la cascada amiloide, las regiones relacionadas con el olfato son de las primeras afectadas por las placas y oligómeros solubles de beta amiloide y los ovillos neurofibrilares de tau (i.e. estadios A y B de la patología beta amiloide y fase transentorrinal o estadios I-II de la patología tau) (Braak & Braak, 1991, 1995, 1997). Estas patologías comienzan en regiones frontales y temporales, incluyendo corteza piriforme, entorrinal, pasando pronto al hipocampo. En estudios más recientes, se ha destacado también el bulbo olfatorio como una de las regiones afectadas de manera temprana por estas proteinopatías (Arnold et al., 2010; Braak & Del Tredici, 2016; Tsuboi et al., 2003). La patología tau es especialmente relevante en este contexto. Distintos estudios muestran cómo las acumulaciones de ovillos neurofibrilares de tau en regiones de la vía olfatoria (i.e. bulbo olfatorio, la corteza entorrinal, la corteza piriforme y el hipocampo) correlacionan con déficits olfatorios significativos, sobre todo en puntuaciones de identificación de olores (Diez et al., 2024; Murphy et al., 1990; Risacher et al., 2017). Por otro lado, la disfunción olfatoria también se asocia con numerosas anomalías estructurales y funcionales del cerebro que concurren en la EA. Por ejemplo, la atrofia cortical y pérdida de neuronas en regiones asociadas a la ruta de procesamiento olfatorio, que se asocia a un peor rendimiento olfatorio, sobre todo en IO (Thomann et al., 2009).

Esta asociación entre disfunción olfatoria y neurodegeneración no parece casualidad. Hay evidencias científicas que sugieren que la **disfunción olfatoria** también **contribuye** a la **progresión de la EA** (Daulatzai, 2015). Por un lado, la disfunción olfatoria se asocia con un incremento de la

neuroinflamación en la ruta olfatoria bulbo-corteza piriforme-corteza entorrinal-hipocampo (Klein et al., 2021). Esto va a contribuir al desarrollo de la patología tau. Además, ambas proteinopatías parecen emplear esta ruta olfatoria para propagarse. El bulbo olfatorio es uno de los primeros sitios desde donde se propagan estas patologías mediante priones (Diez et al., 2024; Rey et al., 2018). De esta manera, la **disfunción olfatoria** se **asocia** con una **mayor propagación** de estas proteinopatías, sobre todo de la tau (Arnold et al., 2010; Doty, 2017). Por otro lado, la disfunción olfatoria también contribuye a la **pérdida de plasticidad sináptica**. Los estímulos sensoriales (i.e. vista, oído, olfato, gusto, tacto) son muy importantes para el mantenimiento de la neuroplasticidad y el bienestar en el cerebro (Paulsen et al., 2022). El déficit olfatorio puede fomentar la pérdida de neuroplasticidad por la reducción de la cantidad de inputs sensoriales que llegan a las regiones olfatorias, provocando pérdida de volumen cortical (Dintica et al., 2019; Reichert & Schöpf, 2018). Por tanto, las alteraciones olfatorias pueden incrementar el riesgo de neurodegeneración.

La aparición temprana de la disfunción olfatoria, manifestada sobre todo en problemas de identificación de olores, lleva a plantearse que ésta puede ser un marcador temprano de la progresión de la EA. ¿Cómo es el rendimiento en las pruebas que evalúan identificación olfatoria en pacientes con DCL? ¿Cómo se relaciona con las alteraciones cognitivas? ¿Qué valor predictivo tiene la identificación olfatoria para la progresión a estadios más severos de la neurodegeneración?

3.5.2.2 Identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro cognitivo

La disfunción olfatoria es una **alteración común** en estadios preclínicos de la EA (Vyhnalek et al. 2015). De igual manera, la **identificación olfatoria** es el proceso más afectado en el DCL, aunque todavía no en la medida en que ocurre en la EA (Kotecha et al., 2018). El metaanálisis de Roalf et al. (2017), comparando pacientes con DCL y controles sanos, señala la identificación olfatoria como el proceso más afectado ($d = -1$), seguido por detección ($d = -0.79$) y discriminación olfatoria ($d = -0.52$). Otro resultado a destacar respecto al análisis de variables moderadoras es que, a nivel metaanalítico, no hay evidencias del efecto del subtipo de DCL (Roalf et al., 2017). Estudios como el de Vyhnalek et al. (2015) señalan que la IO está afectada en ambos subtipos de DCL, en comparación con controles cognitivamente sanos, sin diferencias significativas entre subtipo amnésico y no amnésico. Sin embargo, otros estudios primarios han puesto de manifiesto que el rendimiento en identificación olfatoria es peor en pacientes con DCL amnésico respecto al DCL no amnésico (Lehrner et al., 2009; Park et al., 2018). En pacientes con DCL mixto o de dominio múltiple (i.e. varios dominios cognitivos afectados, pudiendo estar alterada la memoria) también concurren los problemas en la identificación olfatoria (Roberts et al., 2016).

La **asociación** entre el **declive en la IO y el deterioro cognitivo** está bien documentada en la literatura. La IO también está relacionada con la conversión del DCL a la EA (Sun et al., 2012; Wheeler & Murphy, 2021). Estudios con datos longitudinales evidencian que el **déficit en IO** es un **predictor** estadísticamente significativo para la **progresión del DCL a la EA** (Devanand et al., 2010, 2015). De esta manera, el bajo rendimiento en medidas de IO incrementa el riesgo de deterioro cognitivo, tanto para la conversión desde cognición preservada a DCL como para la conversión desde DCL a EA (Audronyte et al., 2023; Devanand et al., 2010, 2015; Liu et al., 2024; Mi et al., 2023; Parnetti et al., 2019; Wang et al., 2021). Estudios epidemiológicos señalan que el bajo rendimiento en IO se asocia con un incremento del riesgo de DCL y de su conversión a demencia tipo Alzheimer (Palta et al., 2018; Schubert et al., 2008; Yaffe et al., 2017). La principal hipótesis se ha expuesto anteriormente y tiene que ver con los **sustratos neurobiológicos compartidos** entre el sistema olfatorio y la cognición. Estas asociaciones entre olfato y cognición se han ido describiendo a lo largo del marco teórico, y son ahora especialmente relevantes (e.g. corteza piriforme, corteza entorrinal, hipocampo y corteza orbitofrontal). (Igarashi et al., 2012; Kato et al., 2022; Li et al., 2017; Su et al., 2021; Wilson et al., 2014). Estas estructuras anatómicas son de las primeras en sufrir la neuropatología característica del DCL y de la EA. La patología beta amiloide tiende a extenderse de manera temprana en regiones neocorticales (Braak & Braak, 1991, 1997; Thal et al., 2002), quedando zonas como la corteza entorrinal y el hipocampo totalmente afectadas en el DCL (Jack et al., 2010). La patología tau también comienza en regiones entorrinales e hipocampales (Braak & Braak, 1991, 1995, 1997), y se asocia con los primeros síntomas cognitivos del DCL y la EA temprana (Bejanin et al., 2017; Buckley et al., 2017; Okamura & Yanai, 2017). El DCL y los estadios tempranos de la EA también concurren con alteraciones anatómicas y funcionales en regiones que participan tanto en la IO como en la cognición (Dintica et al., 2019; Hagemeier et al., 2016). Sobresale la pérdida de volumen cortical en el hipocampo, que se relaciona con peores rendimientos en memoria e IO (Su et al., 2021). También se ha observado atrofia y reducción del volumen cortical en corteza entorrinal, precúneo, cíngulo posterior, corteza temporal medial, área de asociación temporoparietal y corteza orbitofrontal (Guo et al., 2014; Qin et al., 2022; Talwar et al., 2021; Whitwell et al., 2008; Zhang et al., 2013; Zhang et al., 2021).

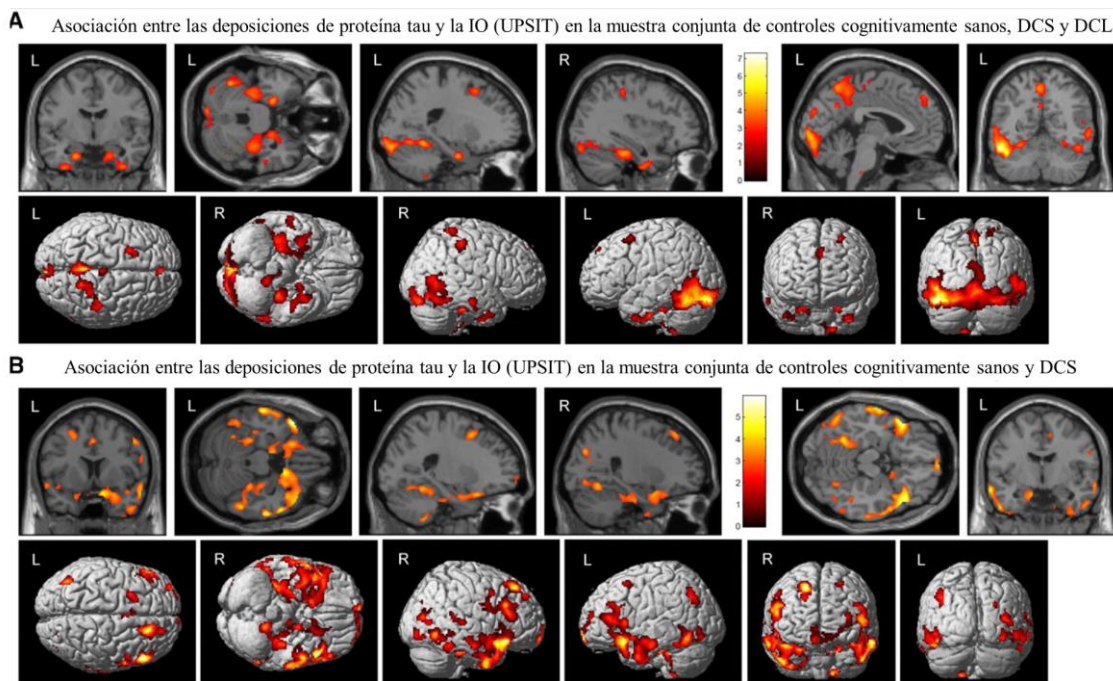
Los déficits en IO y en la cognición no aparecen simultáneamente. En el estudio longitudinal de Wehling et al (2016) se evaluó tanto el olfato como la cognición de 107 individuos adultos mayores en tres momentos a lo largo de un periodo temporal promedio de 6.5 años. Sus resultados muestran que la medida de IO es un predictor significativo del declive en memoria episódica. En un estudio longitudinal más reciente, se encuentran resultados similares y concluyen que el declive olfatorio durante el envejecimiento normal incrementa el riesgo de patologías neurodegenerativas (Pacyna et

al., 2023). Al igual que en el envejecimiento normal (Sohrabi et al., 2009, 2012; Olofsson et al., 2009), en el DCL el **declive en IO** tiende a **aparecer antes** que el **deterioro cognitivo** (Devanand et al., 2010, 2015, 2016).

Una posible hipótesis sobre la **IO como marcador temprano** de la demencia pone el interés por el **DCS**. Si los déficits en IO anteceden a las alteraciones cognitivas y predicen significativamente el riesgo de conversiones a DCL y a EA, ¿es posible encontrar ya un peor rendimiento en IO en personas con diagnóstico de DCS? El metaanálisis de Jobin et al. (2021a) pone de manifiesto que el grupo de participantes con DCS puntúa significativamente peor en IO respecto a otros adultos mayores cognitivamente sanos, con un tamaño del efecto moderado. Otros estudios no encuentran diferencias a nivel conductual, aunque sí en medidas de neuroimagen. Por ejemplo, Papadatos & Philips (2023) no encuentran diferencias significativas en IO entre DCS y controles cognitivamente sanos, pero sí las encuentran en la atrofia cortical de la región temporal medial en DCS. Esta atrofia cortical en el DCS correlaciona con las medidas en IO y en memoria episódica. En general, los resultados hallados en la literatura sí sostienen las diferencias entre DCS y controles cognitivamente sanos en las medidas de IO (Sohrabi et al., 2009; Wang et al., 2021). Por tanto, si los déficits olfatorios, manifestados en **bajo rendimiento en IO**, aparecen en condiciones muy incipientes y preclínicas como el **DCS**, ¿podrían ejercer de marcador temprano de un posterior diagnóstico de demencia tipo Alzheimer? Estudios como el de Risacher et al. (2017) encuentran relaciones entre la IO y la patología tau en regiones temporales (i.e. incluida corteza entorrinal e hipocampo) en pacientes con DCS y DCL (Figura 22).

Figura 22

Asociaciones entre la IO y la patología tau en regiones temporales, resultados de Risacher et al., 2017.



Nota. Tomado de Risacher, S. L., Tallman, E. F., West, J. D., Yoder, K. K., Hutchins, G. D., Fletcher, J. W., ... & Saykin, A. J. (2017). Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: association with tau but not amyloid positron emission tomography. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 9, 57-66.

Todas estas evidencias han dado lugar al planteamiento que se formula en los Estudios 3 y 4 de esta tesis. Si el déficit en IO antecede al deterioro cognitivo, aparece en el DCS y se relaciona con biomarcadores de la EA como la patología tau, ¿pueden las medidas de IO ser predictores estadísticos para ayudar en el diagnóstico de pacientes con DCS y DCL, antes de que conviertan a una demencia más avanzada? Con los resultados de ambos estudios buscamos aportar evidencias que sostengan la hipótesis de que la IO puede ser un marcador temprano que contribuya a la detección de la EA en sus fases tempranas (DCS o DCL). Estas evidencias, junto con las ya expuestas en este marco teórico, remarcan la importancia de incluir la evaluación de la capacidad olfatoria (sobre todo de la IO) en los protocolos de evaluación y diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como la EA, más aún en fases tempranas.

Objetivos, hipótesis y metodología

Capítulo 4. Objetivos, hipótesis y metodología

La introducción teórica a esta tesis se ha vertebrado en tres temas principales: el olfato, su medida psicométrica y el envejecimiento, haciendo hincapié en el DCS, el DCL y la EA. Estos tres capítulos introductorios pretenden proporcionar el contexto teórico para interpretar los resultados de las cuatro publicaciones que componen la tesis. El compendio de resultados busca analizar el papel que juega la identificación olfatoria (IO) en el declive cognitivo asociado al proceso de envejecimiento. Los objetivos específicos y las hipótesis de cada estudio se orientan a este objetivo. El Estudio 1 proporciona evidencias acerca de la validez de la medida psicométrica de la IO en población española, sobre todo en grupos etarios a partir de los 60 años. Contar con una medida válida para la IO ha sido esencial para sostener los resultados de los Estudios 3 y 4. El Estudio 2 es un metaanálisis que busca hacer de puente entre el olfato y el envejecimiento patológico, proporcionando resultados globales sobre el estado del arte de la relación entre IO y otras medidas olfatorias y el DCL y la EA. Por último, los Estudios 3 y 4 se centran en la relación entre la IO y el deterioro cognitivo en DCS y DCL, aportando evidencias sobre cómo el empeoramiento en la medida de IO se relaciona con el riesgo de deterioro cognitivo.

4.1 Objetivos de la tesis

El objetivo general de la presente tesis es analizar el papel que juega la identificación olfatoria en relación tanto al deterioro cognitivo asociado al envejecimiento patológico como al declive cognitivo asociado al envejecimiento normotípico. Para ello, esta tesis está compuesta por cuatro investigaciones de distinta índole que proporcionan evidencias empíricas orientadas a este objetivo general.

La primera pregunta que nos formulamos fue: *¿somos capaces de medir el olfato de manera fiable y válida en población mayor?*. Estudios previos relacionados con este campo empleaban medidas subjetivas del olfato (i.e. cuestionarios autoadministrados) o pruebas objetivas diseñadas *ad-hoc* (i.e. tareas de reconocimiento de olores). A la vista de toda la literatura científica revisada y de la experiencia acumulada, consideramos que era necesaria una medida psicométrica del olfato, fiable y validada sobre la población objetivo de esta línea de investigación.

La elección de esta medida psicométrica fue el *Sniffin' Sticks Olfactory Test* (SSOT), un instrumento de evaluación comercializado por la compañía *Burghart Messtechnik GmbH* en Wedel, Alemania, a partir del trabajo de Hummel et al. (1997). El SSOT es un instrumento *gold-standard* en la evaluación del olfato, ya que valora los tres procesos olfatorios principales: umbrales de detección, discriminación e identificación. El SSOT-OI dispone de dos versiones, versión azul y versión púrpura, que pueden considerarse como versiones paralelas y ser de gran utilidad para administrar en la evaluación pre post intervención o en evaluaciones longitudinales, con el objetivo de eliminar el efecto de aprendizaje. Además, cuenta con una calidad de medida sobresaliente y su prueba de IO es ampliamente utilizada en la investigación sobre deterioro cognitivo, junto con el UPSIT (Roalf et al., 2016; Jung et al., 2018). Sin embargo, este instrumento no había sido adaptado aún a la población española.

Por tanto, el **primer objetivo** de esta tesis es la validación de la prueba de identificación del SSOT sobre población española adulta, hasta los 89 años. Los resultados en relación con este primer objetivo se presentan en el **Estudio 1**. Los objetivos específicos asociados al primer objetivo principal son:

- 1) Establecer los datos normativos de la versión española del SSOT-OI, incluyendo la adición de dos nuevas puntuaciones (recuerdo libre e intensidad subjetiva) a la puntuación original (reconocimiento).
- 2) Analizar potenciales covariables que influyen en cada medida de la prueba.
- 3) Determinar qué ítems tienen mejores índices de discriminación, con la idea de poder utilizarlos en una versión abreviada de la prueba orientada al *screening*.

- 4) Adaptar culturalmente la versión paralela (versión púrpura) del instrumento para poder emplearla como medida paralela y evitar así sesgos por aprendizaje de los elementos/de los olores incluidos en la prueba.
- 5) Obtener evidencias sobre la estructura factorial del instrumento, tanto en su versión estándar (azul) como en su versión paralela (púrpura).

Una vez resuelta la problemática de la medida de la identificación olfatoria, la siguiente pregunta que nos planteamos en el equipo fue: *¿qué sabemos de la relación entre identificación olfatoria y deterioro cognitivo asociado al envejecimiento patológico?*. Esta pregunta tiene que ver con el *estado del arte* de esta materia. Para obtener una respuesta lo más válida y acertada posible, decidimos sistematizar la búsqueda de información. De esta manera, el **segundo objetivo** de la tesis es profundizar en la relación entre los déficits olfatorios y el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento patológico. Los resultados de este segundo objetivo se presentan en el **Estudio 2**: un metaanálisis que analiza el efecto del DCL y la EA en el olfato. Los objetivos específicos asociados a este objetivo principal son:

- 1) Determinar a nivel metaanalítico la magnitud del efecto del DCL en detección de umbrales, discriminación olfatoria, identificación olfatoria y olfato global, comparación a controles cognitivamente sanos.
- 2) Determinar a nivel metaanalítico la magnitud del efecto de la EA en detección de umbrales, discriminación olfatoria, identificación olfatoria y olfato global, comparación a controles sanos.
- 3) Analizar el potencial efecto moderador de las siguientes variables: edad, sexo, años de educación reglada, subtipo diagnóstico (DCL amnésico, DCL de dominio único, DCL multidominio, DCL mixto, EA en estadio temprano, EA en estadio de moderado a severo), test psicométrico empleado para medir el olfato, estado cognitivo general (medido a través de la puntuación en MoCA/MMSE), estado de la memoria semántica y calidad metodológica del estudio.
- 4) Investigar el efecto metaanalítico que tiene la progresión de DCL a EA en el rendimiento olfatorio global, así como en el rendimiento en umbrales, discriminación e identificación.
- 5) Estudiar el potencial sesgo de publicación en los estudios sobre olfato en el DCL y en la EA.

La resolución de estas dos primeras cuestiones (medida del olfato y estado del arte de la relación entre olfato y deterioro cognitivo asociado al envejecimiento) dio pie a la continuación de esta tesis doctoral con el desarrollo de las siguientes publicaciones. En este punto, llegamos a la siguiente pregunta: *¿qué utilidad tiene la identificación olfatoria en la detección del deterioro cognitivo asociado al*

envejecimiento?, El **tercer objetivo** de la tesis es analizar el valor predictivo de la medida de IO en la detección del deterioro cognitivo en el envejecimiento. Los resultados de este tercer objetivo se presentan en el **Estudio 3**. De igual modo, los objetivos específicos asociados son:

- 1) Determinar el efecto de la edad y el estado del olfato (normosmia, hiposmia o anosmia) en el estado cognitivo general, medido a través de una herramienta de detección de deterioro cognitivo como es el MoCA.
- 2) Entender el valor predictivo de la IO en la detección del riesgo de deterioro cognitivo, ya sea leve, moderado o severo.
- 3) Estudiar las relaciones entre la IO y otras variables cognitivas obtenidas a partir de las subpruebas del MoCA (memoria a corto plazo, razonamiento, cálculo y orientación espacial)
- 4) Analizar las relaciones entre la IO y la capacidad funcional para la realización de actividades de la vida cotidiana (Índice Barthel) y para la marcha (Índice FAC).
- 5) Valorar las posibles relaciones existentes entre la identificación olfatoria y variables clínicas obtenidas a partir de pruebas de serología (vitamina B12, vitamina D, albúmina, colesterol y linfocitos).

La última pregunta tiene que ver con la IO como antecedente del deterioro cognitivo: *¿puede la IO ejercer como marcador temprano del deterioro cognitivo?*. Así, el **cuarto objetivo** de la tesis es entender la asociación entre la IO y el declive cognitivo asociado al envejecimiento a través del estudio de las relaciones entre IO y otros procesos cognitivos implicados, como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales y el lenguaje. Los resultados de este cuarto y último objetivo principal se presentan en el **Estudio 4**. Los objetivos específicos asociados al cuarto objetivo son:

- 1) Analizar el efecto de la edad y del estado cognitivo (cognitivamente sanos, DCS y DCL) en la puntuación de IO.
- 2) Profundizar en las asociaciones entre la IO y otros procesos cognitivos como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales.
- 3) Estudiar el valor predictivo de la IO a la hora de discriminar entre participantes cognitivamente sanos, participantes diagnosticados con DCS y participantes diagnosticados con DCL.

4.2 Hipótesis de la tesis

La pérdida de la capacidad olfativa y, más concretamente, la pérdida de la capacidad de IO en personas adultas mayores se asocia con la incidencia posterior de deterioro cognitivo, pudiendo

ejercer de marcador temprano de posibles patologías neurodegenerativas, como el DCL, la EA, entre otras.

Las hipótesis específicas están asociadas a cada uno de los estudios. Así, podemos describir las siguientes hipótesis específicas.

Respecto al **Estudio 1**, la hipótesis principal es que la herramienta SSOT-OI es aplicable de manera independiente (sin las demás pruebas del SSOT), y en sus dos versiones (azul y púrpura) a población española de 18 a 90 años.

- 1) La edad es un predictor significativo para las puntuaciones obtenidas de la SSOT-OI (versión Azul).
- 2) Ni el sexo, ni el nivel educativo, ni ser o no fumador son predictores relevantes para la IO, en concordancia con los resultados del primer estudio de validación del SSOT (Delgado-Losada et al., 2020).
- 3) Más de la mitad de los 16 ítems de la SSOT-OI (versión azul) tienen índices de discriminación óptimos, superiores a 0.2 sobre 1.
- 4) El nivel de familiaridad de los descriptores de olores de los ítems de la versión púrpura de la SSOT-OI es superior al 50%.
- 5) La estructura factorial de ambas versiones de la SSOT-OI es de un único factor, sobre el que saturan los 16 ítems de cada versión.

La hipótesis principal del **Estudio 2** es que el tamaño del efecto metaanalítico para la diferencia de medias entre controles sanos y DCL es estadísticamente distinta de 0 en IO.

- 1) El tamaño del efecto para la diferencia de medias entre controles sanos y DCL es estadísticamente distinto de 0 para las puntuaciones de identificación olfatoria, umbrales, discriminación olfatoria y olfato global, favoreciendo a los controles sanos.
- 2) El tamaño del efecto para la diferencia de medias entre controles sanos y EA es estadísticamente distinto de 0 para las puntuaciones de identificación olfatoria, umbrales, discriminación olfatoria y olfato global, favoreciendo a los controles sanos.
- 3) La edad puede ser una variable moderadora estadísticamente significativa para las puntuaciones olfatorias, tanto en DCL como en EA.
- 4) El sexo, el nivel educativo (medido en años promedio de escolarización reglada) y el tipo de test olfatorio empleado no son variables moderadoras para las puntuaciones olfatorias, ni en DCL ni en EA.

- 5) El estadio de Alzheimer (temprano o intermedio), el estatus cognitivo global (medido mediante la puntuación promedio del MoCA o MMSE) y el estado de la memoria semántica pueden ser variables moderadoras estadísticamente significativas para la IO, aunque no para las demás puntuaciones de olfato.
- 6) El tamaño del efecto para la diferencia de medias entre la EA y el DCL es estadísticamente distinto de 0 para las puntuaciones de identificación olfatoria, umbrales, discriminación olfatoria y olfato global, favoreciendo a las personas con DCL.
- 7) En concordancia con hipótesis anteriores, el estatus cognitivo global (medido mediante la puntuación promedio de MoCA o MMSE) y el estado de la memoria semántica pueden ser variables moderadoras significativas en IO para el efecto entre el DCL y la EA.
- 8) El potencial sesgo de publicación en artículos sobre la pérdida del olfato en el DCL y en EA no es relevante a la hora de interpretar los resultados del metaanálisis.

Poniendo el foco en el **Estudio 3**, la hipótesis principal es que la puntuación en IO es un predictor estadísticamente significativo a la hora de clasificar participantes como sanos o en riesgo de deterioro cognitivo.

- 1) El efecto principal de la edad sobre el estado cognitivo general (puntuación en el MoCA) es estadísticamente distinto de 0 y en relación inversa, es decir, los grupos etarios mayores puntúan menos que los grupos etarios más jóvenes.
- 2) El efecto principal del estado olfatorio (normosmia, hiposmia o anosmia) sobre el estado cognitivo general es estadísticamente distinto de 0 y con esta dirección: el grupo de normosmia puntúa más alto que el de hiposmia y que el de anosmia, y el grupo de hiposmia puntúa más alto que el de anosmia.
- 3) El efecto de la interacción entre edad y estado olfatorio sobre el estado cognitivo general no es distinto de 0.
- 4) La IO es una variable estadísticamente significativa en un modelo de clasificación de controles sanos vs riesgo de DCL. El modelo de clasificación propuesto para controles sanos vs riesgo de DCL cuenta con unas métricas de rendimiento de clasificación (sensibilidad y especificidad) satisfactorias, en torno al 70%-80%.
- 5) La IO es una variable estadísticamente significativa en un modelo de clasificación de riesgo de DCL vs riesgo de deterioro severo. El modelo de clasificación propuesto para riesgo de DCL vs riesgo de deterioro severo cuenta con unas métricas de rendimiento de clasificación (sensibilidad y especificidad) satisfactorias, en torno al 70%-80%.

- 6) La IO está significativamente correlacionada con la puntuación en memoria a corto plazo, razonamiento y lenguaje del MoCA.
- 7) La IO está significativamente correlacionada con las puntuaciones de las escalas de habilidades funcionales Índice de Barthel e Índice de FAC.
- 8) La IO podría estar relacionada con variables obtenidas a partir de las pruebas de serología, como el nivel de vitamina B12 o el nivel de leucocitos en sangre.

Finalmente, la hipótesis principal del **Estudio 4** es que la puntuación en IO está estadísticamente relacionada, de manera directa, con medidas cognitivas, principalmente de memoria semántica.

- 1) El efecto principal de la edad sobre la IO es estadísticamente distinto de 0 y en relación inversa, es decir, los grupos etarios mayores puntúan menos que los grupos etarios más jóvenes.
- 2) El efecto principal del estado cognitivo (cognitivamente sanos, DCS y DCL) sobre la IO es estadísticamente distinto de 0 y con esta dirección: grupo de controles sanos puntúa más alto que los grupos con DCS y DCL, y grupo de DCS puntúa más alto que el grupo de DCL.
- 3) El efecto de la interacción entre edad y estado cognitivo general sobre la IO no es distinto de 0.
- 4) La puntuación en IO es un predictor estadísticamente significativo de medidas de memoria semántica, memoria episódica, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, atención selectiva y fluidez verbal.
- 5) La IO es una variable estadísticamente significativa en un modelo de clasificación de controles sanos vs DCS. El modelo de clasificación propuesto para controles sanos vs DCS cuenta con unas métricas de rendimiento de clasificación (sensibilidad y especificidad) satisfactorias, en torno al 70%-80%.
- 6) La IO es una variable estadísticamente significativa en un modelo de clasificación de controles sanos vs. DCL. El modelo de clasificación propuesto para controles sanos vs. DCL cuenta con unas métricas de rendimiento de clasificación (sensibilidad y especificidad) satisfactorias, en torno al 70%-80%.
- 7) La IO es una variable estadísticamente significativa en un modelo de clasificación de DCS vs DCL. El modelo de clasificación propuesto para DCS vs DCL cuenta con unas métricas de rendimiento de clasificación (sensibilidad y especificidad) satisfactorias, en torno al 70%-80%.

A continuación, en el siguiente epígrafe, se expondrá la metodología seguida en cada uno de los Estudios, incluyendo los análisis estadísticos elegidos y su justificación.

4.3 Metodologías

4.3.1 Estudio 1: Desarrollo de la versión española del Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test: datos normativos y validez de sus medidas paralelas

El Estudio 1 de la presente tesis surge ante la necesidad de validar en población española el instrumento psicométrico SSOT. Esta publicación es la segunda parte del proceso de adaptación y validación del SSOT, junto con los resultados de la primera parte, expuestos en Delgado-Losada et al. (2020).

Antes de comenzar con cualquier tipo de administración de la prueba, comprobamos a partir de otros estudios (e.g. Ribeiro et al., 2016) que la prueba de IO tiene riesgo de verse afectada por las diferencias culturales, debido a su componente semántico. Esta prueba, como ya se ha comentado anteriormente, cuenta con 16 odorantes a identificar mediante un procedimiento de 4 opciones de respuesta, siendo en total 48 etiquetas descriptoras de olores. El grado de familiaridad con estos 48 odorantes puede influir o sesgar las respuestas de los participantes. Por ejemplo, la versión original, de Alemania, da como opción de respuesta el *chucrut*, una especie de col fermentada muy común en dicho país. La población española puede no estar familiarizada con el *chucrut*, o cómo puede oler, ya que no es culturalmente habitual en el país. Por tanto, no funciona correctamente como opción dentro de las 4 posibles ante un odorante. En consecuencia, en Delgado-Losada et al. (2020) incluimos un estudio sobre la familiaridad de las etiquetas descriptoras de la prueba de OI. En primer lugar, aplicamos el procedimiento habitual de traducción *backward-forward* de los descriptores en inglés: dos profesionales sanitarios habilitados tradujeron las 48 etiquetas del inglés al castellano, en primer lugar, y del castellano al inglés posteriormente. Obtuvimos 51 etiquetas para testar su familiaridad, ya que había odorantes con dos posibles traducciones.

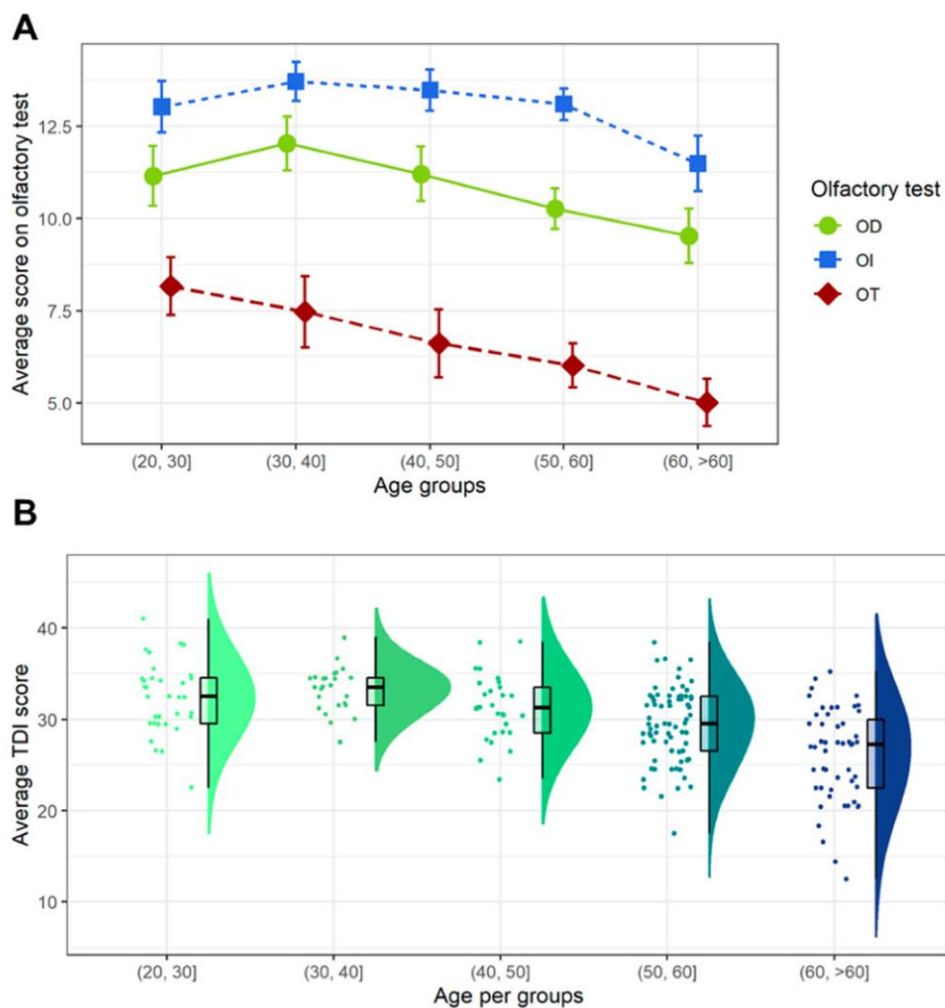
El estudio del grado de familiaridad se aplicó sobre una muestra independiente de 69 participantes procedentes de la Universidad Complutense de Madrid, a los que se les solicitó puntuar de 1 a 5 qué tan familiares les resultaban los descriptores. También respondieron otras preguntas demográficas y autovaloraron su capacidad olfatoria del 0 al 10. Del total de 80 respondientes se excluyeron aquellos que valoraron su olfato por debajo de 5, quedando la muestra de 69. La puntuación de familiaridad de 1 a 5 se transformó en tanto por ciento mediante proporciones, para una mejor interpretación. Se decidió modificar la traducción original de los siguientes descriptores: *trementina* (42.61%) por *disolvente* (79.125%), *chucrut* (37.97%) por *coles* (50.72%) y *camomila* (47.67%) por *manzanilla* (66.38%). Aunque la familiaridad con la etiqueta *caucho* fuese inferior al 50%, se decidió mantener debido a la ausencia de una traducción más precisa.

Tras el estudio de familiaridad, se aplicó el SSOT completo a una muestra de 209 participantes voluntarios sanos (154 mujeres y 55 hombres), de edades comprendidas entre 20 y 79 años (media = 50.11 ± 15.18 años). Sobre esta muestra, se obtuvieron **datos normativos** para la prueba, tanto para sus tres subtests (umbrales, discriminación e identificación), como para la puntuación general (suma de las tres pruebas anteriores): se establecieron grupos etarios y se calcularon estadísticos de media, dispersión y orden (percentiles) para dichos grupos. De esta manera, conseguimos valores de referencia para aplicar el instrumento a nuevos individuos y establecer conclusiones acerca del estado olfatorio de estos.

Otros análisis aplicados fueron: análisis del efecto de distintas variables de interés sobre las puntuaciones olfatorias, análisis de fiabilidad y análisis de la estabilidad temporal del instrumento mediante test-retest. Respecto al primero, se estimaron modelos de regresión lineal incluyendo las covariables *edad*, *sexo* y *fumadores*, hallando efectos estadísticamente significativos únicamente en la edad. Como se puede ver en la Figura 23, el rendimiento olfatorio decrece de manera constante en relación con la edad, siendo este declive más apuntado en la prueba de umbrales.

Figura 23

Rendimiento en las pruebas de umbral, discriminación e identificación y suma total del SSOT en función de la edad.



Nota. Gráfico elaborado para la publicación Delgado-Losada, M. L., Delgado-Lima, A. H., & Bouhaben, J. (2020). Spanish validation for olfactory function testing using the *Sniffin' Sticks Olfactory Test*: Threshold, discrimination, and identification. *Brain Sciences*, 10(12), 943, firmada por el autor de esta tesis.

Para el análisis de fiabilidad y consistencia interna se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman-Brown y alfa de Cronbach sobre la muestra completa. En cuanto a la fiabilidad test-retest, la prueba completa se volvió a aplicar a una muestra de 22 participantes, dos semanas después de la primera administración. Se calcularon coeficientes de correlación intraclase, de Pearson y de concordancia.

La explicación sobre esta primera parte del proceso de validación del SSOT (Delgado-Losada et al., 2020) es esencial para comprender el motivo y la importancia del Estudio 1. A partir de los resultados obtenidos en la primera parte, decidimos profundizar en el valor de la prueba de IO, debido a su

mayor componente cognitivo y a su potencial uso como una prueba integrada dentro de protocolos de evaluaciones neuropsicológicas. El SSOT es un instrumento muy completo, pero largo de aplicar. Por eso, consideramos que era muy importante poder utilizar la prueba de identificación de manera independiente. En consecuencia, el Estudio 1 se centra en ampliar el proceso de validación de la prueba de IO del SSOT (SSOT-OI), aportando nuevos datos normativos y evidencias de su validez.

Para ello, la SSOT-OI se administró a una muestra de 417 participantes sanos, con edades comprendidas entre los 18 y los 89 años. Con el objetivo de aportar mayor riqueza a la prueba para su uso tanto en investigación como en clínica, la SSOT-OI se administró añadiendo dos nuevas puntuaciones:

1. En primer lugar, el odorante es presentado al participante siguiendo el procedimiento habitual descrito por Hummel et al. (1997). Sin embargo, en vez de proporcionarle de inicio la tarjeta con los cuatro posibles odorantes, se le solicita una respuesta sin opciones a elegir, *¿a qué le huele?*. Esta primera respuesta es lo que denominamos de **recuerdo libre**, similar a otros tests de memoria semántica.
2. Tanto si acierta como si no acierta el odorante en la modalidad de recuerdo libre, se le presentan las cuatro opciones de respuesta del procedimiento original, que fueron previamente adaptadas en Delgado-Losada et al. (2020). Esta respuesta la denominamos **reconocimiento**.
3. Por último, se solicita al participante que valore cuán intenso le parece el odorante que acaba de oler. Para ello, desarrollamos una escala visual analógica (EVA, Figura 24) con rango de 0 a 10 que permite al evaluado colocar el odorante en esta dimensión. A esta puntuación la denominamos **intensidad subjetiva**. Ésta es, por tanto, una métrica subjetiva, similar a las preguntas sobre olfato que se pueden realizar en cuestionarios autorellenados (e.g. *¿cómo valoras tu capacidad olfatoria de 0 a 10?*), pero con un componente de inmediatez y concreción (*¿cómo valoras de 0 a 10 la intensidad de este olor?*) que no poseen otros cuestionarios.

Figura 24

Hoja de registro con la EVA para registrar la puntuación de intensidad subjetiva del SSOT-OI.

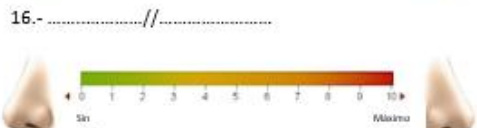
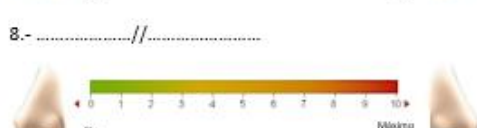
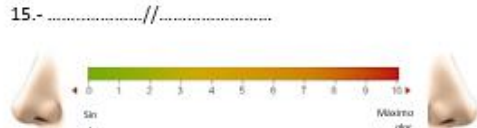
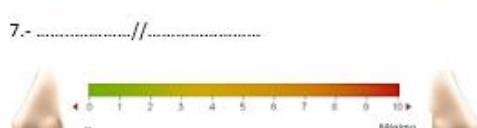
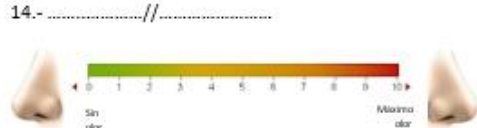
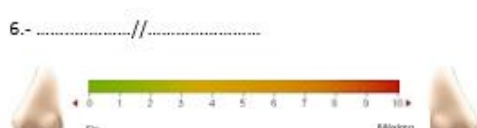
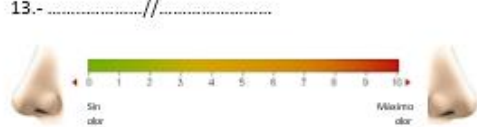
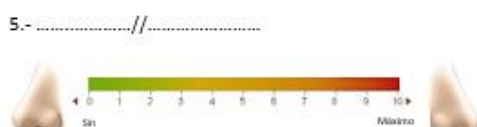
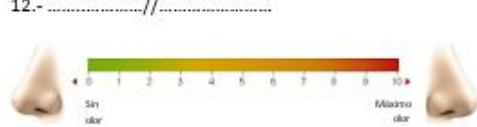
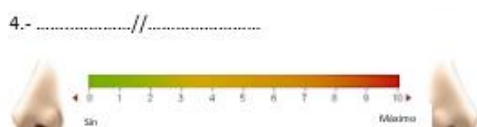
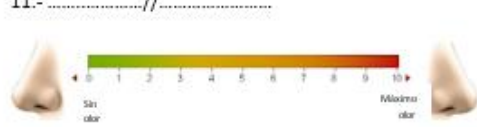
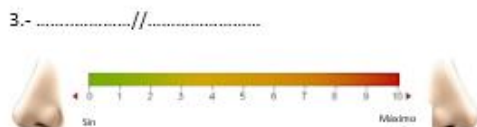
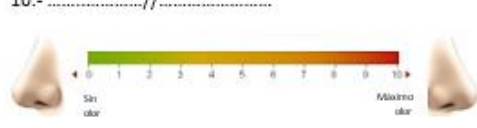
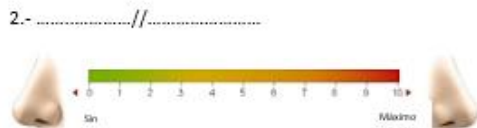
APELLIDOS:

CODIGO:

NOMBRE:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ESCALA DE INTENSIDAD SUBJETIVA DE OLORES



Nota. Elaborado para la administración del SSOT-OI, versión española.

Una vez obtenida la muestra, se aplicó un análisis descriptivo de la información, obteniendo medidas de promedio, dispersión y orden (percentiles) con el objetivo de generar una tabla de valores

normativos. También obtuvimos un análisis de los ítems. El análisis de los ítems tiene como objetivo aportar evidencias sobre la consistencia interna de la escala en base a su composición. En función de si los ítems son de respuesta dicotómica (acierto/error) o cuantitativa (y/o con una escala Likert de varias opciones) proporcionamos unos estadísticos u otros. Para las puntuaciones de *recuerdo libre y reconocimiento*, ambas variables dicotómicas de acierto/error, aportamos el índice de dificultad (proporción de aciertos en el ítem) y las correlaciones punto biserial y punto biserial corregida. Para la puntuación de *intensidad subjetiva*, aportamos la media por ítem y también las correlaciones punto biserial y punto biserial corregida. La correlación punto biserial es una acepción de la correlación de Pearson para relacionar una variable categórica y una continua. En el caso del análisis de ítems de un cuestionario, estima la correlación entre un ítem concreto y el conjunto del cuestionario, proporcionando una medida del peso del ítem en el cuestionario. Aquellos ítems con baja correlación punto biserial se les supone poco aptos a la hora de medir el constructo que dice medir la escala (IO, en este caso). Este estadístico también se le conoce como *índice de discriminación*.

Posteriormente, se administraron ambas versiones de la SSOT-OI a una muestra de 235 participantes sanos, con edades comprendidas entre los 18 y los 79 años. Un punto fuerte de la SSOT-OI que quisimos explotar en este artículo es la existencia de una versión paralela. Una versión paralela en un instrumento psicométrico es un conjunto de ítems alternativos con similares propiedades psicométricas cuya aplicabilidad es equivalente a los ítems originales. En el caso del SSOT-OI, contamos con la versión original, que es la versión Azul, y, además, con la versión Morada. Esta versión Morada está compuesta también por 16 odorantes distintos a los de la versión Azul. La forma de administración es la misma. Las versiones paralelas tienen la ventaja de que se pueden aplicar en estudios longitudinales y en estudios de intervención donde se evalúa antes y después de la intervención, y así tratar de controlar el efecto del aprendizaje. Por tanto, contar con evidencias de validez para la versión Morada es una ventaja para su futura administración. En este Estudio 1 nos centramos en las evidencias de validez interna: aplicamos el análisis factorial confirmatorio a ambos test, asumiendo un modelo factorial de un único factor sobre el que saturan los 16 ítems. Este análisis se realizó sobre las puntuaciones originales de *reconocimiento*. Se eligió el análisis factorial confirmatorio en lugar del exploratorio porque ya teníamos una teoría previa de que los 16 ítems miden un único constructo, la IO (Hummel et al., 1997).

Finalmente, como parte de la validación de la versión Morada del SSOT-OI, adjuntamos en el Estudio 1 el análisis del grado de familiaridad con los descriptores del test. Para ello, seguimos la misma metodología que empleamos en el anterior artículo con la versión Azul (Delgado-Losada et al., 2020). Solicitamos a una muestra de 75 participantes que valoraran el grado de familiaridad de 50 etiquetas

descriptoras de olores empleando una escala tipo Likert de 1 (menor familiaridad) a 5 (más familiaridad). Transformamos las respuestas a una escala porcentual y concluimos que la práctica totalidad de descriptores (48/50) puntuaron sobre el 50% de familiaridad. Se modificaron dos de ellos en la traducción: *paprika* (46.13%) pasó a ser *pimentón dulce* (73.87) y *chucrut* (50.67%) pasó a ser *coles* (68%). El único descriptor con familiaridad baja que se mantuvo fue *grosella* (40.8%), debido a la ausencia de una traducción más adecuada.

4.3.2 Estudio 2: El papel de la disfunción olfatoria en el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer

El Estudio 2 de esta tesis es un **metaanálisis** que pretende dar respuesta a la pregunta: *¿qué sabemos de la relación entre capacidad olfatoria y deterioro cognitivo?*. Ante preguntas relacionadas sobre el estado del arte de un tema determinado, una manera propicia de obtener una respuesta basada en la evidencia empírica es mediante un proceso de búsqueda sistemática de información. Dentro de estas revisiones podemos distinguir entre revisiones sistemáticas y estudios de metaanálisis.

Una revisión sistemática es el resultado de una búsqueda de evidencias científicas ante una pregunta de investigación; búsqueda caracterizada por la identificación, selección y valoración crítica de los artículos siguiendo una serie de criterios (e.g. guías PRISMA). Los estudios de metaanálisis van un paso más allá. Un metaanálisis busca cuantificar los resultados de la muestra de estudios seleccionados y resumirlos, normalmente mediante algún estadístico del tamaño del efecto (Sánchez-Meca & Botella, 2010). Por tanto, en los metaanálisis se aplican métodos estadísticos para obtener una respuesta a la pregunta de investigación que guía la revisión de estudios; a diferencia de las revisiones sistemáticas, que, normalmente, basan sus conclusiones en una valoración cualitativa del compendio de artículos encontrados.

Por tanto, y volviendo al Estudio 2, decidimos hacer un metaanálisis que respondiera a la cuestión central que nos planteamos. Existen otras publicaciones similares, de muy buena calidad, relacionadas con la capacidad olfatoria y el deterioro cognitivo. Por ejemplo, Roalf et al. (2017) plantearon un metaanálisis en el que compararon las puntuaciones en umbral, discriminación, identificación y memoria olfatoria entre controles sanos y muestras de individuos con DCL. Jung et al. (2018) incluyeron también la comparativa con la EA, pero su muestra de estudios era algo escasa ($k = 21$). Alonso et al. (2021) llevaron a cabo un metaanálisis similar pero centrado en la EP. Trentin et al. (2022) realizaron un metaanálisis como el de Alonso et al. (2021), pero incluyendo como medida únicamente el SSOT.

A pesar de existir estudios similares, algunas ventajas, puntos fuertes y elementos diferenciadores del nuestro son la actualización de las referencias, la combinación en un mismo metaanálisis de los diagnósticos de DCL y EA, y el estudio de posibles variables moderadoras como el estado cognitivo general y la memoria semántica. Respecto a la actualización de las referencias, el estado del arte sobre un tema es cambiante ya que cada año se publican nuevos estudios. Por ello, es importante también el trabajo de actualización de los metaanálisis. Aunque Roalf et al. (2017) publicaron un trabajo magnífico, se han publicado nuevas investigaciones con resultados relevantes desde ese año. Por tanto, actualizar los metaanálisis resulta de gran importancia en la comunidad científica. En cuanto a la inclusión de una cohorte de estudios de DCL y otra de EA, otros metaanálisis ya lo hicieron (Jung et al., 2018), aunque con poca muestra de estudios, seleccionaron únicamente estudios primarios que contasen con una muestra de DCL y otra de EA. En nuestro metaanálisis, incluimos tanto estudios con DCL como con EA, y comparamos en primer lugar cada diagnóstico con su grupo control. Para aportar algo de luz sobre el efecto de la progresión de DCL a EA, analizamos también una submuestra de estudios que contaban con cohortes de DCL y de EA, comparándolos como en Jung et al. (2018), pero con mayor muestra ($k = 38$). También la inclusión de variables moderadoras como el estado cognitivo general (promedio de MoCA/MMSE para la muestra) y la memoria semántica (promedio de pruebas de memoria semántica para la muestra) es un aporte que se ve en pocos metaanálisis similares.

Una vez puestas en alza las bondades del Estudio 2, se procede a explicar brevemente cómo se llevó a cabo el proceso de búsqueda de estudios. En primer lugar, planteamos la formulación del problema: *¿cómo se relaciona la capacidad olfatoria con el DCL y el EA?* Una vez planteada esta formulación, comenzamos con la búsqueda de estudios. Para ello, generamos la ficha de búsqueda que se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Ficha de búsqueda de artículos para el metaanálisis del Estudio 2.

Bases de datos utilizadas	<ul style="list-style-type: none"> ● ProQuest ● Scopus ● PubMed
Años de inclusión	1997- mayo 2023
Palabras clave utilizadas	“olfactory”, “smell”, “smelling”, “odor”, “sniffin”, “olfaction”, “anosmia”, “olfactory dysfunction”, “olfactory function”, “olfactory performance” combined with “mild cognitive impairment”,

“dementia”, “alzheimer”, “cognitive impairment” and “mci”

Otros filtros para los motores de búsqueda

- Idiomas de publicación: español, inglés, portugués.
- Tipo de publicación: artículos revisados por pares y publicados en revistas indexadas.
- ProQuest:
- Scopus:
- PubMed:

Número de artículos encontrados

Una vez recuperadas las referencias, comenzamos el proceso de selección de estudios. Por este proceso de selección pasaron un total de 3581 registros obtenidos de la ficha de búsqueda. Dos autores llevaron a cabo este proceso de manera simultánea e independiente. Este proceso se compuso de tres fases bien diferenciadas:

1. Filtrado de estudios por título. Los títulos de los estudios se usan como primer filtrado, descartando tanto títulos duplicados (por haberse obtenido en distintas bases de búsqueda) como aquellos que no encajen con las palabras clave. De este primer filtrado, se eliminaron 791 duplicados y 2282 títulos, pasando a la siguiente fase de filtrado 508 registros.
2. Filtrado de estudios por *abstract* o resumen. En esta fase, se filtraron los estudios a partir de la lectura de su resumen. Los dos principales criterios que se buscaba comprobar en esta fase eran los de la presencia de grupo experimental DCL/EA, presencia de grupo control y utilización de pruebas de evaluación del olfato estandarizadas. De los 508 resúmenes revisados, se descartaron 374.
3. Filtrado de estudios por lectura completa de la publicación. En esta última fase, se fueron comprobando uno a uno los criterios de inclusión y exclusión en el texto completo del artículo. Se valoraron 134 registros, de los cuales de 11 no se pudo obtener el texto completo de ninguna manera, 9 no aportan suficientes datos estadísticos y 31 no cumplían con los criterios de elegibilidad.

Los criterios de inclusión y exclusión de estudios en la muestra fueron los siguientes. En cuanto a los de inclusión: i) estudios con un grupo experimental de participantes diagnosticados con DCL o EA, de acuerdo con criterios clínicos, i.e. criterios de Petersen para DCL (Petersen, 2004) y criterios NINCDS-ADRDA para EA (McKhann et al., 1984); ii) estudios que incluyan al menos un grupo de control de participantes cognitivamente sanos; iii) estudios en los que el olfato se ha evaluado con un

instrumento psicométrico validado (e.g. SSOT, UPSIT, etc); iv) estudios que proporcionen suficientes datos e información estadística como para calcular el tamaño del efecto entre el grupo experimental (DCL, EA) y el control; y v) estudios publicados en español, inglés o portugués. Los de exclusión fueron: i) publicaciones no basadas en investigaciones primarias (e.g. revisiones, cartas al editor); ii) estudios que miden el olfato mediante tareas sin validación psicométrica; iii) estudios cuyo grupo experimental estuviera bajo tratamiento farmacológico, y iv) estudios que hayan sido publicados sin pasar un proceso de revisión por pares.

Una vez seleccionados los 77 estudios primarios que formaron parte del metaanálisis, comenzamos con el proceso de codificación. La codificación de estudios es la extracción de la información esencial del artículo en una base de datos adecuada para aplicar posteriormente los análisis estadísticos. Para la codificación de estudios, diseñamos una base de datos con las siguientes columnas (Tabla 9):

Tabla 9. Columnas para la codificación de estudios.

Variable	Descripción
Código	Código numérico para ordenar los estudios
ID_Estudio	Apellido del primer autor, et al. ([AÑO])
Año	Año de publicación
Nacionalidad	Nacionalidad del estudio
Explr_ORL	Se indica si se ha aplicado exploración otorrinolaringológica (1) o no (0)
EV_olfato	Se indica si la puntuación de olfato corresponde a puntuación general o específica: el valor 0 indica que la variable mide el rendimiento olfatorio global, el valor 1 indica la evaluación del umbral olfatorio, con el valor 2 para la discriminación olfatoria y el valor 3 para la identificación olfatoria.
EV_test	Se indica el test empleado: 1 para el SSOT, 2 para el UPSIT, 3 para el B-SIT, 4 para Otros instrumentos
Grupo_diagnostico	Se indica si el grupo de envejecimiento patológico es MCI (MCI) o Alzheimer (A)

Subgrupo_diagnostico	Se indica el subgrupo para el diagnóstico indicado previamente: amnesic MCI (1), single-domain MCI (MCI que afecta a un único dominio cognitivo que no es la memoria) (2), multiple-domains MCI (MCI que afecta a varios dominios cognitivos) (3), mixed MCI o MCI sin clasificar (4), early stage Alzheimer (5), mid stage Alzheimer (6)
Edad_media	Promedio de edad del grupo experimental
Edad_DT	Desviación típica de la edad del grupo experimental
Prop_Hombres	Proporción de hombres en el grupo experimental
Educacion_years	Años promedio de educación reglada para el grupo experimental
Screening_Cognitivo	Si se les ha aplicado un screening cognitivo tipo MoCA/MMSE (1) o NO (0)
Tipo_screening_cog	Test de screening cognitivo aplicado: 0 ninguno, 1 MoCA, 2 MMSE.
Media_e_screening	Media del screening cognitivo para el grupo experimental
DT_e_screening	DT del screening cognitivo para el grupo experimental
Media_c_screening	Media del screening cognitivo para el grupo control
DT_c_screening	DT del screening cognitivo para el grupo control
Bateria_cognitiva	Si se les ha aplicado una batería de pruebas neuropsicológicas: 0 (NO) o 1 (SI)
Medida_memo_semantica	Si se les ha aplicado una prueba de memoria semántica: 0 (NO) o 1 (SI)
Test_memo_semantica	Prueba de memoria semántica aplicada: lista de palabras (WMS), Test de Boston, etcétera. Escribir con nombre, sin codificar
Media_e_memo_semantica	Media del grupo experimental en la prueba de memoria semántica
DT_e_memo_semantica	Desviación típica del grupo experimental en la prueba de memoria semántica
Min_test_memo_semantica	Mínima puntuación de la prueba de memoria semántica
Max_test_memo_semantica	Máxima puntuación de la prueba de memoria semántica
Ne	Tamaño muestral para el grupo experimental

Nc	Tamaño muestral para el grupo de control
N	Tamaño muestral del estudio
Media_e_olfato	Media en la puntuación de olfato para el grupo experimental
Media_c_olfato	Media en la puntuación de olfato para el grupo control
DT_e_olfato	Desviación típica en la puntuación de olfato para el grupo experimental
DT_c_olfato	Desviación típica en la puntuación de olfato para el grupo control
Conclusiones	Breve línea con las conclusiones del estudio (e.g. el tratamiento muestra un efecto significativo en la mejora del olfato)

Cada registro en la codificación es una comparativa experimental vs control para una puntuación olfatoria. Por ejemplo, si un estudio administra la prueba IO a un grupo control, otro de DCL y otro de EA, ese estudio se codifica en dos registros, uno para la comparativa con DCL y otro para la comparativa con EA. Si otro estudio administra el SSOT completo a un grupo control y otro de DCL, tendríamos cuatro registros, uno para cada puntuación del SSOT (umbrales, discriminación, identificación y total).

Una vez terminado el proceso de codificación de estudios, pasamos a la aplicación de los análisis estadísticos. El plan completo de análisis se ejecutó utilizando el paquete *metafor* (Viechtbauer, 2010) del software R, versión 3.5.2 (Team RC, 2016). El nivel de significación se fijó en $\alpha = 0.05$. En primer lugar, se calcularon los tamaños del efecto para cada comparativa de grupo experimental (DCL o EA) y control. Estas comparativas suponen una diferencia de medias entre grupos, por lo que se eligió un estadístico apropiado para la diferencia de medias estandarizada: la *g* de Hedges. Siguiendo el procedimiento formulado por Hedges (Hedges, 1982), las diferencias en el tamaño muestral entre los distintos estudios primarios se controlaron ponderando el tamaño del efecto de cada comparativa por su varianza inversa. Los tamaños del efecto se calcularon como la diferencia experimental vs control, por lo que valores negativos indican mayor puntuación de los controles cognitivamente sanos.

Una vez calculados los tamaños del efecto (*g* de Hedges) para cada comparativa y sus respectivas varianzas, se aplicaron los modelos para obtener los tamaños del efecto metaanalíticos. Este es el paso fundamental que distingue un metaanálisis de una revisión sistemática: la aplicación de un modelo estadístico para obtener un índice numérico que cuantifique el efecto general a partir de los

efectos obtenidos en la revisión. Para el Estudio 2, se aplicaron modelos de efectos aleatorios utilizando el método de estimación de máxima verosimilitud restringida (Viechtbauer, 2005). La idea subyacente a estos modelos es que el parámetro del tamaño del efecto, es decir, el tamaño del efecto a nivel poblacional puede estimarse a partir de una distribución muestral de los tamaños del efecto obtenidos de los estudios primarios, cuyo tamaño muestral se ha controlado ponderando por la varianza inversa. Esta distribución muestral de estadísticos de tamaño del efecto (g de Hedges, en este caso) sigue una distribución normal que permite estimar el tamaño del efecto poblacional, así como su intervalo de confianza. Los tamaños del efecto metaanalíticos se calcularon para las puntuaciones de IO, discriminación olfatoria, umbrales y olfato global, para DCL y EA por separado (comparando con el grupo de control). Es decir, por ejemplo, para IO se estimaron, en primer lugar, dos modelos generales: DCL vs control y EA vs control. Esta primera parte del plan de análisis cubre las hipótesis 1, 2, 3 y 4, así como los objetivos específicos 1 y 2.

La segunda parte del plan de análisis tiene que ver con el efecto de las variables moderadoras. Antes de introducir potenciales variables moderadoras en un modelo de efectos aleatorios, es preciso comprobar que existe heterogeneidad suficiente entre los estudios que no se puede explicar únicamente con el factor experimental vs control. Para estudiar la heterogeneidad en cada modelo se calculó el estadístico Q de Cochran y el índice I², que proporciona un valor porcentual que sirve como medida del grado de heterogeneidad. En aquellos modelos en los que la heterogeneidad entre los tamaños del efecto primarios fue estadísticamente distinta de 0 (rechazo de la hipótesis nula en la prueba de la Q de Cochran), se realizó el análisis de moderadoras. Este análisis de variables moderadoras se aplicó mediante meta regresión, utilizando también máxima verosimilitud restringida como método de estimación. Las variables moderadoras categóricas (e.g. el subtipo de DCL/EA, el test de olfato empleado) se introdujeron en los modelos de meta regresión tras su codificación como variables *dummy*, dicotómicas. No se tuvo en consideración ningún efecto de interacción entre moderadoras, ya que no hallamos evidencia empírica suficiente en la literatura como para tenerlos en consideración. Todo este procedimiento para el análisis de variables moderadoras es el habitual en estos casos, seguido en otros metaanálisis (Roalf et al., 2016; Jung et al., 2019). Por último, y debido al riesgo de aumentar el error Tipo I debido a las comparaciones múltiples, se corrigió el nivel de significación en las meta regresiones, ajustándose a $0.05/7 = 0.0071$ (7 moderadoras incluidas en el análisis). Esta sección del plan de análisis cubre las hipótesis 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, así como el objetivo específico 3.

El objetivo específico 4 tiene que ver con el estudio de la progresión de DCL a EA en el rendimiento olfatorio global o TDI, así como en UO, DO e IO. Para ello, tomamos una submuestra de la muestra

de estudios principales que analizaron las diferencias entre el DCL y la EA, o lo que es lo mismo, que en el mismo estudio se encontrasen medidas olfatorias tanto en el DCL como en la EA. Una vez tomada esta muestra, se calcularon los tamaños del efecto (g de Hedges) de la diferencia de medias entre la EA y el DCL. Por tanto, en esta sección no se tiene en cuenta ya el grupo control. También se aplicó la corrección por tamaño muestral a cada comparativa ponderando por su varianza inversa. Al igual que en la primera parte del plan de análisis, se estimaron modelos de efectos aleatorios (usando máxima verosimilitud restringida) para cada una de las puntuaciones olfatorias. También se aplicó el mismo procedimiento para el análisis de moderadoras, estudiando la heterogeneidad previamente. Las variables moderadoras se pusieron a prueba en los modelos mediante meta regresión, fijando el alfa corregido por comparaciones múltiples también en 0.0071.

Finalmente, el análisis del sesgo de publicación se aborda en la última sección del plan estadístico del Estudio 2. El sesgo de publicación es uno de los mayores peligros que puede acechar a un metaanálisis. Surge a partir de la tendencia de las editoriales científicas y los autores a publicar resultados hacia una misma dirección, es decir, acorde a la tendencia mayoritaria en ese momento. El riesgo de sesgo surge a partir de aquellos resultados que no son susceptibles a publicarse, ya sea por ser negativos o nulos. Esta tendencia provoca una sobreestimación del efecto metaanalítico. Recordamos que el tamaño del efecto metaanalítico es un parámetro que estimamos mediante una distribución muestral de tamaños del efecto que se ajusta a una normal. Por tanto, los resultados negativos o nulos no publicados son inaccesibles, y su ausencia podría llegar a sesgar un lado o una cola de la distribución, provocando el desplazamiento de su media (tamaño del efecto metaanalítico estimado) hacia el otro lado, y sobreestimarlos. Para este estudio de metaanálisis, se emplearon cuatro métodos para el abordaje del impacto de un potencial sesgo de publicación: i) inspección visual de *funnel plots*, ii) regresión de Egger (Egger et al., 1997), iii) cálculo del número de seguridad (i.e. número de estudios nulos que sería necesario incluir en el modelo para cancelar el efecto observado) (Rosenthal, 1979), y iv) aplicación del método *trim and fill*, propuesto por Duval & Tweedie (2000). El estudio del sesgo de publicación cubre las hipótesis 16 y 17 del Estudio 2.

4.3.3 Estudio 3: ¿Puede la identificación olfatoria ser un factor pronóstico en la detección del deterioro cognitivo en la tercera edad?

El Estudio 3 busca dar respuestas a la pregunta sobre la utilidad de la medida de IO en la detección del riesgo de deterioro cognitivo. Para ello, seleccionamos una muestra compuesta por 149 participantes (76 hombres y 73 mujeres) reclutados en la Unidad de Geriátrica del Hospital de la Cruz Roja San José y Santa Adela (Comunidad de Madrid, España) y en la Universidad Complutense de Madrid.

Los criterios generales de inclusión fueron: i) edad (60-90 años); ii) ausencia de diagnóstico por demencia; iii) ausencia de alteraciones neurológicas (e.g. traumatismos craneoencefálicos, isquemias); iv) ausencia de alteraciones otorrinolaringológicas según historial clínico; y v) firma de consentimiento informado con los procedimientos del estudio. Los criterios de exclusión de los participantes fueron: i) historial médico de alteraciones olfatorias (e.g. rinosinusitis, cirugías nasales); ii) ingesta de medicación que pueda alterar la función olfatoria (e.g. algunos antibióticos, antiepilépticos, benzodiazepinas, entre otros); iii) sospecha de la presencia de diagnósticos de corte psiquiátrico, como depresión o esquizofrenia; y iv) presencia de alteraciones olfatorias persistentes debido al COVID-19.

Una vez seleccionada la muestra, se administraron las siguientes medidas:

- I. Estado cognitivo global. El estado cognitivo global de cada participante se evaluó mediante el MoCA, un instrumento de screening ampliamente utilizado en investigaciones sobre el deterioro cognitivo. El MoCA evalúa las siguientes áreas o dominios cognitivos, a saber, memoria a corto plazo, cálculo, lenguaje, razonamiento conceptual y orientación espacial, y es considerada la mejor herramienta psicométrica para la detección del DCL (Nasreddine et al., 2005; Kaya et al., 2014; Bosco et al., 2017).
- II. Identificación olfatoria. Esta capacidad olfatoria fue evaluada mediante la adaptación del SSOT-OI a la población española, cuyos resultados forman parte del Estudio 1. Se obtuvieron las puntuaciones de *reconocimiento* (puntuación original del test, a partir de un procedimiento de elección entre 4 alternativas) e *intensidad subjetiva*. Se desestimó emplear la puntuación de *recuerdo libre* debido a la naturaleza de la muestra, ya que muchos participantes, por su nivel de deterioro cognitivo, no eran capaces de realizarla.
- III. Análisis serológico. Como esta sección del estudio involucra procedimientos invasivos (toma de una muestra de sangre), no se obtuvieron estas medidas de todos los participantes. Esta submuestra se compuso de 122 individuos (65 hombres y 57 mujeres), de los que se obtuvieron los valores de vitamina D, albúmina, colesterol, linfocitos y vitamina B12.
- IV. Índices de capacidades funcionales. De la submuestra de 122 participantes a la que se le aplicó el análisis serológico, se obtuvieron también dos índices de valoración de capacidades funcionales: el índice de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965) y el índice FAC (Holden et al., 1984). El índice de Barthel consiste en 10 ítems que miden la capacidad de un individuo para llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria y de movilidad. Los ítems incluyen capacidad de comer por sí mismos, transferencias de la silla de ruedas a la cama y viceversa, transferencias al váter, capacidad para bañarse, asearse, vestirse por sí mismo, caminar, subir

y bajar escaleras y continencia de esfínteres. Estos ítems suelen ser valorados por el cuidador principal, en casos de deterioro. El índice Barthel puntúa de 0 a 100, siendo el 0 una completa dependencia en los cuidados. Por otro lado, el FAC es un índice que valora la marcha funcional del individuo. Es una escala de 6 ítems que evalúa la capacidad deambulatoria determinando cuánto apoyo funcional necesita el individuo al caminar.

El Estudio 3 sigue, por tanto, un diseño transversal no experimental. La principal característica de los diseños transversales es que cada participante es evaluado una única vez en el tiempo. En este caso, a cada participante se le administraron los tests y la serología una única vez. En base a la puntuación obtenida en el MoCA, cada uno fue asignado a un grupo de riesgo de deterioro cognitivo: controles sin riesgo, en riesgo de DCL y en riesgo de deterioro cognitivo severo. Como se ha comentado en el párrafo anterior dedicado al MoCA, éste es un instrumento de screening. Por tanto, el MoCA proporciona *puntos de corte* que pueden servir como indicativos o guías en la detección del deterioro cognitivo. El trabajo original del MoCA resalta la puntuación 26/30 como punto de corte entre envejecimiento saludable y el DCL (Nasreddine et al., 2005). Otros estudios posteriores también establecen el 17/30 como punto de corte para un deterioro mucho más severo (Bosco et al., 2017, Trzepacz et al., 2015). Ambos puntos fueron adoptados en este estudio para interpretar las puntuaciones del MoCA y describir las categorías de estado cognitivo: controles sin riesgo ($> 26/30$), riesgo de DCL ($\leq 26/30$ y $\geq 17/30$) y riesgo de deterioro cognitivo severo (< 17). Al no existir asignación aleatoria a esta variable independiente de estado cognitivo o grupo de riesgo de deterioro cognitivo, ni manipulación de ésta, el diseño del Estudio 3 se clasifica como diseño no experimental.

Una vez establecido el diseño del estudio, generamos el plan de análisis estadísticos. En primer lugar, aplicamos un análisis descriptivo, obteniendo estadísticos de promedio y dispersión segmentados por estado cognitivo y grupos etarios. Con el objetivo de aportar evidencias para las hipótesis 1, 2 y 3, se ajustó un modelo de ANOVA de dos factores de medidas independientes (edad y estado olfatorio) sobre la puntuación en el MoCA como variable dependiente. El estado olfatorio es una variable con tres categorías: normosmia u olfato normotípico, hiposmia y anosmia. Para asignar a cada sujeto a su categoría, se emplearon los percentiles 10 y 5, respectivamente, en la puntuación de *reconocimiento* de la SSOT-OI. Estos percentiles fueron tomados de la adaptación española del instrumento (Delgado-Losada et al., 2021; resultados del Estudio 1). Estas categorías del estado olfatorio son descriptivas, empleadas para este análisis; no pretenden ser diagnósticas. Los grupos etarios para el factor *Edad* fueron establecidos como [$< 70, 70$), [$70, 80$) and [$80, > 80$). Aparte de estos dos factores, el modelo de ANOVA incluyó el factor interacción *Edad x Estado olfatorio*. Una vez estimado el

modelo, se realizaron pruebas post-hoc de comparaciones múltiples entre grupos empleando la prueba de rango de Tukey (*Tukey's HSD*).

La sección de análisis estadísticos más destacada en el Estudio 3 tiene que ver con las hipótesis 4, 5, 6 y 7, puesto que son las más relacionadas con el objetivo principal de evaluar el valor predictivo de la IO en la detección del riesgo de deterioro cognitivo. Para ello, se empleó la técnica de la regresión logística binaria para clasificar a los participantes en sus respectivos grupos de riesgo cognitivo (controles sin riesgo, en riesgo de DCL y en riesgo de deterioro cognitivo severo). La regresión logística binaria es una técnica de clasificación cuya variable a predecir es dicotómica. Dicho de otra manera, la variable sobre la que se clasifican los participantes cuenta con dos categorías. En el caso del Estudio 3, tenemos una variable dependiente con tres categorías, por lo que se estimaron **dos modelos**: control vs DCL y control vs deterioro severo. El uso de este tipo de modelo lineal facilita notablemente la interpretación de los resultados, por lo que lo consideramos más óptimo para el objetivo principal del estudio que la regresión multinomial. La estimación de sendos modelos (control vs DCL y control vs deterioro severo) se realizó mediante el método hacia delante de introducción de variables predictoras: en primer lugar, se calculó un modelo *nulo*, que incluía únicamente la edad como predictor. A continuación, se calculó un modelo 2 que incluía edad y puntuaciones de IO (reconocimiento e intensidad subjetiva). Ambos modelos se compararon mediante sus índices de rendimiento en la clasificación de participantes (sensibilidad, especificidad y área bajo la curva) y mediante una prueba chi-cuadrado. La idea fundamental que subyace a este método de modelización es que, si el modelo que incluye las puntuaciones de IO clasifica significativamente mejor que el modelo nulo que incluye únicamente la edad (predictor conocido del deterioro cognitivo), asumimos que estas puntuaciones tienen valor predictivo para el riesgo de deterioro.

Finalmente, para evidenciar las hipótesis 8, 9 y 10, se aplicaron los siguientes análisis a la submuestra que decidió participar en las pruebas serológicas mediante la toma de muestras de sangre. Se estimaron modelos de regresión lineal para cada una de las puntuaciones que componen el MoCA (memoria a corto plazo, cálculo, razonamiento conceptual y orientación espacial), incluyendo la edad y las puntuaciones del SSOT-OI (reconocimiento e intensidad subjetiva) como predictores de los modelos, y utilizando un método de introducción hacia atrás. En último lugar, las posibles asociaciones entre las variables olfatorias, el estado cognitivo general y las variables de la serología (vitamina B12, albúmina, linfocitos, vitamina D, colesterol) y de capacidad funcional (Barthel y FAC) se estudiaron mediante estadísticos de correlación de Pearson.

4.3.4 Estudio 4: Identificación olfatoria como marcador temprano del declive cognitivo

Como colofón a la composición de la tesis, el Estudio 4 tiene como objetivo analizar qué otros procesos están relacionados con la IO en el declive cognitivo. Uno de los principales puntos fuertes de esta investigación es la inclusión de un grupo de participantes con DCS. El DCS se refiere a un deterioro cognitivo autoinformado en relación con el funcionamiento percibido previamente en ausencia de deterioro cognitivo objetivo y no relacionado con un evento agudo. Entendiendo el deterioro cognitivo como un continuo, el DCS sería un estadio intermedio entre la normotipicidad y el DCL. Por tanto, este estudio puede entenderse también como una continuación o ampliación del Estudio 3. En el Estudio 3 se incluyó un grupo con riesgo de DCL y otro con riesgo de deterioro severo, mientras que el Estudio 4 incluye sendos grupos propiamente diagnosticados con DCS y DCL. De esta manera, ambas publicaciones abarcan el continuo desde el DCS hasta la demencia.

El diagnóstico del DCS se realizó siguiendo los criterios elaborados en Jessen et al. (2020): presencia de quejas subjetivas sobre la memoria o el estado cognitivo en general, pero rendimiento dentro de los límites de la normalidad en pruebas neuropsicológicas. Por tanto, aplicados al estudio, tomamos aquellos participantes con una puntuación mayor de 26 en el MoCA y con quejas subjetivas. Estas quejas subjetivas se midieron mediante tres preguntas: Q1) *¿Tiene usted problemas de memoria?*, con respuesta *sí/no*; Q2) *¿Suele usted olvidar donde deja sus cosas?*, con respuesta *frecuentemente/raramente*, interpretadas como *sí/no*; y Q3) *¿Olvida usted el nombre de sus familiares o allegados?*, también con respuesta *frecuentemente/raramente*, interpretadas como *sí/no*. La Q1 es una pregunta habitual en la mayoría de los estudios poblacionales sobre DCS (Reid & MacLulich, 2006). El diagnóstico de DCL fue realizado siguiendo los criterios clínicos de Albert et al. (2011): i) preocupación por deterioro cognitivo en comparación a un estado anterior, corroborado por un familiar o allegado; ii) evidencia de empeoramiento en algún dominio cognitivo (al menos -1.5 desviaciones estándar por debajo de la media en alguna prueba neuropsicológica); iii) preservación de la independencia funcional a la hora de realizar actividades de la vida diaria y iv) incumplimiento de criterios diagnósticos de demencia. También tomamos como referencia una puntuación en el MoCA igual o inferior a 26, pero superior a 17. Por último, se consideraron como parte del grupo control (cognitivamente sanos, CH) aquellos participantes que puntuaron por encima de 26 en el MoCA (27 o más), puntuaron dentro de la normalidad en la batería neuropsicológica y no reportaron quejas sobre su estado cognitivo.

Los criterios generales de inclusión fueron: i) edad (55-90 años); ii) ausencia de diagnóstico de demencia; iii) ausencia de alteraciones neurológicas (e.g. traumatismos craneoencefálicos, isquemias); iv) ausencia de alteraciones otorrinolaringológicas según historial clínico; y v) firma de

consentimiento informado con los procedimientos del estudio. Los criterios de exclusión de los participantes fueron: i) historial médico de alteraciones olfatorias (e.g. rinosinusitis, cirugías nasales); ii) ingesta de medicación que pueda alterar la función olfatoria (e.g. algunos antibióticos, antiepilépticos, benzodiazepinas, entre otros); iii) sospecha de la presencia de diagnósticos de corte psiquiátrico, como depresión o esquizofrenia; y iv) presencia de alteraciones olfatorias persistentes debido al COVID-19.

A partir de estos criterios de elegibilidad y diagnóstico, obtuvimos una muestra de 264 participantes (172 mujeres y 92 hombres), de quienes se tomaron medidas en una única visita. Este Estudio 4 sigue, por ende, un diseño transversal no experimental, ya que las justificaciones proporcionadas en el Estudio 3 también aplican aquí. Otro de los puntos fuertes de esta investigación es la administración de una batería neuropsicológica completa a la muestra seleccionada. La descripción de este compendio de medidas se describe en la siguiente Tabla 10:

Tabla 10. Batería neuropsicológica aplicada a los participantes en el Estudio 4.

Prueba	Puntuaciones utilizadas	Proceso
California Verbal Learning Test-II (Delis et al., 2016)	Recuerdo inmediato	Memoria episódica a corto plazo
	Recuerdo demorado	Memoria episódica a largo plazo
Prueba de Dígitos (Wechsler, 2008)	Span de dígitos en orden directo	Memoria de trabajo y corto plazo
	Span de dígitos en orden inverso	Memoria de trabajo
Test de Cancelación (Huppert et al., 2006)	Número de aciertos	Atención selectiva
	Número de errores de omisión	Control inhibitorio
Test de la Figura Compleja de Rey (Meyers & Meyers, 2009)	Recuerdo inmediato	Memoria episódica visual a corto plazo
	Recuerdo demorado	Memoria episódica visual a largo plazo
Test de Fluidez Verbal (Lezak, 1995)	Puntuación total en fluidez fonológica	Fluidez verbal
	Puntuación total en fluidez semántica	Fluidez verbal
Test de Vocabulario (Wechsler, 2008)	Puntuación total	Comprensión verbal
Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1986)	TMT-A, tiempo de resolución	
	TMT-B, tiempo de resolución	Flexibilidad cognitiva

Una vez establecido tanto el diseño del estudio, como la variable independiente del *grupo cognitivo* y la muestra seleccionada y depurada de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se pasa a describir el plan de análisis estadísticos. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo, obteniendo medidas de promedio y dispersión en cada variable dependiente para cada grupo cognitivo. También se aplicaron pruebas estadísticas para valorar diferencias entre grupos (CH, DCS y DCL): chi-cuadrado en variables dicotómicas y ANOVAs de un factor de medidas independientes para variables cuantitativas. Este análisis descriptivo reveló que las puntuaciones en *intensidad subjetiva* apenas variaron entre grupos cognitivos. Por tanto, consideramos que esta puntuación carecía de relevancia en los análisis posteriores.

Tras el análisis descriptivo, se planteó un modelo de ANOVA de dos factores de medidas independientes para valorar los efectos principales del *grupo cognitivo*, la *edad* (categorizada en [$< 60, 60$), [$60, 70$) and [$70, > 70$), como en Delgado-Lima et al. (2023)) y el efecto de la interacción *edad x grupo cognitivo* en la puntuación de IO. Para las comparaciones múltiples *post-hoc* se aplicó la prueba de rango de Tukey (*Tukey's HSD*), con valores *p* ajustados por multiplicidad. Esta sección del plan de análisis pretende cubrir las hipótesis 1, 2 y 3 del presente estudio.

La siguiente sección del plan de análisis engloba buena parte de los objetivos e hipótesis del Estudio 4, ya que es la que relaciona la IO con las variables cognitivas obtenidas a partir de la batería neuropsicológica. Para ello, estimamos por mínimos cuadrados ordinarios modelos de regresión lineal para cada variable cognitiva, introduciendo la edad y la puntuación en IO como variables predictoras. La introducción de variables se llevó a cabo mediante el método de introducción por pasos. En primer lugar, estimamos un modelo *nulo* o *base* usando únicamente la edad y el sexo como predictores. A continuación, estimamos un segundo modelo, el modelo 2, introduciendo ya la variable de IO. De esta manera se puede valorar la contribución de la puntuación de IO en un modelo que ya de por sí es predictivo, al tener la edad. Equiparamos ambos modelos utilizando índices y estadísticos de comparación (R^2 y prueba F entre los dos modelos). Debido al potencial sesgo por comparaciones múltiples, el nivel de significación fue corregido y ajustado a $\alpha = 0.05/13$ ($\alpha = 0.0038$) en esta sección. Con este planteamiento analítico se cubren las hipótesis 4, 5, 6, 7, 8 y 9 del objetivo específico 2.

La última sección del plan estadístico cubre el tercer objetivo específico del estudio, que es el estudio del valor predictivo de la IO a la hora de discriminar entre participantes cognitivamente sanos, participantes diagnosticados con DCS y participantes diagnosticados con DCL. Para ello, seguimos la metodología de análisis implementada en el Estudio 3 (Delgado-Lima et al., 2023) utilizando

modelos de regresión logística binaria. Como se ha explicado anteriormente, aunque la variable a predecir (*Estado cognitivo*) tenga tres categorías, se decidió aplicar la regresión logística binaria en lugar de la multinomial para facilitar la interpretación de los modelos. Por tanto, se aplicaron **tres modelos** para valorar la capacidad predictiva de la IO a la hora de clasificar participantes en su grupo cognitivo (CH vs DCS, CH vs DCL y DCS vs DCL). La estimación de los parámetros de regresión se calculó utilizando el método de máxima verosimilitud. En primer lugar, estimamos un modelo *nulo* o modelo base (modelo 1) con la edad como predictor. A continuación, estimamos un modelo 2 introduciendo también la puntuación en IO. Ambos modelos fueron equiparados empleando estadísticos e índices de comparación, a saber, índices de sensibilidad, especificidad y AUC (área bajo la curva). Para estos análisis, el valor de significación fue corregido por comparaciones múltiples y fijado en $\alpha = 0.05/3$ ($\alpha = 0.017$). Esta última sección del análisis pretende aportar evidencias sobre las hipótesis 10, 11, 12, 13 y 14, englobadas en el tercer objetivo específico del Estudio 4.

Resultados

Capítulo 5. Resultados

5.1 Estudio 1: Development of the spanish version of sniffin's sticks olfactory identification test: Normative data and validity of parallel measures

Article

Development of the Spanish Version of Sniffin's Sticks Olfactory Identification Test: Normative Data and Validity of Parallel Measures

María Luisa Delgado-Losada * , Jaime Bouhaben and Alice Helena Delgado-Lima

Experimental Psychology, Cognitive Processes and Speech Therapy Department, Faculty of Psychology, Complutense University of Madrid, Campus de Somosaguas, 28223 Pozuelo de Alarcón, Spain; jaimebou96@gmail.com (J.B.); alicedel@ucm.es (A.H.D.-L.)

* Correspondence: mldelgad@ucm.es

Abstract: The Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test is a tool for measurement of olfactory performance developed in Germany and validated in several countries. This research aims to develop the Spanish version of the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test and obtain normative values for the Spanish population. The parameters are free recall and subjective intensity of odorants are included. The influence of possible demographic covariates such as sex, age, smoking, or educational level are analyzed, and the items that best discriminate are studied. In addition, the internal structure validity of the blue and purple versions is studied as a parallel measure, and a cultural adaptation of the purple version is carried out. For this, three independent samples of normosmic healthy volunteers were studied. To obtain normative values, the sample was of 417 participants (18–89 years). For the internal structure validity study of both versions, the sample was 226 (18–70 years), and for familiarity of the purple version, the sample was 75 participants (21–79 years). Results indicated that men and women and smokers and non-smokers perform equally. However, differences were found as age progresses, being more pronounced after 60 years old in all three measurements of the identification test. This research also provides the items that best discriminate in the blue version and a cultural adaptation for the purple version. In conclusion, the Sniffin' Sticks Odor Identification Test is a suitable tool for olfactory assessment in the Spanish population. The instrument has been expanded with two new scores, and normative data as a function of age are provided. Its parallel version also seems appropriate for testing, as items have been culturally adapted and evidence of internal structure validity for both versions is reported.



Citation: Delgado-Losada, M.L.; Bouhaben, J.; Delgado-Lima, A.H. Development of the Spanish Version of Sniffin's Sticks Olfactory Identification Test: Normative Data and Validity of Parallel Measures. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 216. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020216>

Academic Editor: Carla Masala
Received: 15 January 2021
Accepted: 6 February 2021
Published: 10 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: Sniffin' Sticks; olfaction identification; Spanish population; normative data; cultural adaptation; parallel measures

1. Introduction

Olfactory tests are necessary tools for adequate assessment of olfactory function [1]. The use of olfactory assessment tests has become more relevant in recent years, due to clinical and research findings that indicate the existence of olfactory alterations derived from traumatic injuries as brain injury [2,3], in surgical or medical procedures for the treatment of some diseases such as larynx tumors requiring partial or total laryngectomy [4], treatment with radiotherapy [5], or pathologies with alterations of the sense of smell such as arterial hypertension [6], liver disease [7,8], diabetes mellitus [9,10], rhinitis, sinusitis [11,12], autoimmune diseases [13,14], inflammatory diseases [15], anxiety [16,17], major depression [18–21], schizophrenia [22], autism [23], and neurodegenerative diseases [24,25], such as frontotemporal dementia [26–28], amyotrophic lateral sclerosis [29], Parkinson's disease [30–33], or Alzheimer's disease [33–36].

There is full consensus that the sense of smell gradually decreases with age, especially after the age of 60 [37–43], not so when talking about sex, which effects are

controversial [44–50]. There is also no consensus on whether education level has an influence on olfactory assessment tests [51–54] nor regarding smoking habits [55–57].

Olfactory capacity is evaluated through tests that measure threshold and discrimination and identification of odors. The olfactory threshold represents the level of odor detection at low concentration, meaning the least detectable concentrations of odorant that can be perceived, whereas discrimination is the non-verbal distinction of different odors, while identification refers to the ability to name or associate an odor [20,39,42,44].

The best and most widely validated psychophysical test is the Sniffin' Sticks Olfactory Test (Burghart GmbH, Wedel, Germany), which evaluates the three dimensions or components of olfaction and is used as a daily routine in the clinical practice of otorhinolaryngology assessment in many European countries [58–61].

The Sniffin' Sticks Olfactory Test was designed and validated over 20 years ago [61]. Since its first publication, versions of the test have been made with modifications of odors [62–64], as well as extended [65,66] and abbreviated versions [67–70]. Furthermore, it has been adapted and validated in Asia [71–73], Australia [74], and in various European countries, such as Romania [75], Italy [76], Greece [77], Portugal [78], Holland [79], the United Kingdom [80], Turkey [81], and Denmark [82,83], and recently in Spain by our group [84]. All published studies have demonstrated the usefulness of the Sniffin' Sticks Olfactory Test to assess olfaction in different cultures and populations around the world.

Several studies indicate that the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test alone may function as a screening test for olfactory dysfunction or follow-up of olfactory function [85,86], and they are more feasible to apply in clinical practice [68,69]. A lot of evidence of test validity has been obtained in other cultures and languages [58,61,72,73,77,78]. There are studies where the Olfactory Identification Test (just the blue version) has been used for validation of the olfactory performance such as in Arabia [73], Romania [75], or Greece [77]. Adaptation of odorants and distractors in the cultural setting where the test is to be applied is necessary. Odor identification is affected by cultural differences because it is based on the individual's familiarity with the test odorants and descriptors [77,78].

In addition to the various cultural adaptations of the original identification test (blue version) [65,66,68–70,73,77,79,87,88], many authors have developed different versions or modifications in various aspects of the test, for example, on the number of odorants used, mostly concluding the usefulness of the reduced versions in clinical practice [70,86–88]. Other authors have worked on modifications regarding the number of verbal descriptors of the recognition task, finding that increasing the number of descriptors makes it more difficult to identify odors [89]; in the development of self-administrated versions, the results suggest that odor identification with the Sniffin' Sticks can also be administered by the subjects themselves [90], or in systems that provide a more accurate interpretation of the results in the subject's random responses in the odor recognition task [91]. Other studies present modifications of the odorants presentation order and the type of labels (verbal descriptors with or without pictures) finding that scores were not significantly different when the subjects were presented either with verbal descriptors only or with verbal descriptors and pictures [92], but differences were found in performance when including background noise or positive concurrent feedback [93].

An aspect of great interest, considered by a few studies in which the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test has been used, is the perceived subjective intensity with which each odorant is perceived [94–96]. Odor intensity assessments performed with the Sniffin' Sticks are regarded as reliable and valid objective methods [97–99].

Despite the age-related loss of ability to identify odors being well documented in neurodegenerative diseases and other pathologies, less is known about where the interruption of the process of correct identification occurs. Compared with other measures of olfactory performance, odor identification is a high-level cognitive operation, with greater cognitive load and requires more than the simple ability to perceive odors [100,101]. The process requires semantic knowledge and the ability to retrieve it and to associate the smell retrieved with a linguistic tag. Difficulties at any level of semantic processing can

disrupt task performance. Semantic processing is believed to influence odor identification performance, although the degree of influence depends on the format of the odor identification task. In the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test a forced-choice task is performed between a set of verbal labels for odorants. These options are removed if the test is administered in a free response format. Studies have shown that healthy individuals have greater difficulties in labeling odorants in the free response format, exhibiting greater precision in forced-choice formats [102].

As we previously pointed out, evaluation of the capacity for olfactory identification has an increasingly important relevance in both clinical and research contexts [58–60]. In both cases, it is often necessary to carry out successive evaluations to assess possible changes: patient follow-up, evolution of deficits, pre- and post-surgical evaluations, evaluation of the efficacy of rehabilitation or the effects of a pharmacological treatment, etc.

The performance of successive evaluations entails interpretation problems due to the effect of practice, that is, the observation of improvements in performance that are due to previous experience with the test and not to a real change in the patient's ability.

As far as we have information, there are no studies using the adaptation of the purple version of the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test, developed about six years ago by Burghart as an equivalent for the blue version. Having an adaptation in the Spanish population for the purple version is a great advantage, because it will help to avoid the effect of verbal learning of odorants.

The goals of our study are (i) the development of normative data for the Spanish version of the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test, including adding two new scores (free recall and subjective intensity) to the original test score (recognition score); (ii) the analysis of covariables for each measurement and description of the normative values; (iii) the study of the items that best discriminate across olfactory identification performance, so a potential shortened screening version of the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test could be developed; (iv) the obtention of evidence of the internal structure validity of the blue and purple versions of the test as parallel measures; (v) the cultural adaptation of the purple version, by measuring the percentage of familiarity for each odor descriptor.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Three independent samples were acquired for the present study. First, the Odor Identification Test (blue version) was applied to an initial pool of 547 participants (final sample of $n = 417$), aged 18–89. Both versions of the Odor Identification Test (blue and purple versions) were administered to a second sample of 235 participants (final sample of $n = 226$), aged 18–79 (mean age = 49.66, SD = 15.03). Participants of these two samples were enrolled from social media, public advertisements, senior study participants from our research group, and from Hospital Central de la Cruz Roja (Madrid, Spain). Demographic data (sex, age, educational background) and clinical variables (olfactory alterations, presence of COVID-19 diagnosis, along with its symptomatology, allergies, smoking) were also collected in both samples, so eligibility criteria (inclusion and exclusion) might be checked.

Inclusion criteria were (i) to be 18 years or older, (ii) absence of current otorhinolaryngology alterations, and (iii) compliance with testing procedure. Exclusion criteria included (i) a medical history of olfactory alterations, including nasal polyposis, sinusitis, or prior nasal surgery, (ii) having reported COVID-19 compatible smell symptomatology, (iii) presence of nasal congestion at the moment of test administration or recent upper respiratory tract infection within two weeks, (iv) medication intake with repercussion in olfactory performance (such as some antibiotics, antiepileptics, antithyroids, benzodiazepines, or antiarrhythmics), (v) presence or suspicion of cognitive impairment and/or neurologic or psychiatric dysfunctions, and (vi) pregnancy.

A third independent sample of 83 participants (final sample of $n = 75$), aged 21–79 (mean age = 51.83, SD = 21.23), was asked to complete a questionnaire about familiarity with the odor descriptors from the Odor Identification Test (purple version). These participants

were contacted and enrolled via e-mail. The questionnaire also comprised questions about their current olfactory function, including a self-rating olfactory scale from 0 to 10.

2.2. Measures and Testing Procedure

The Odor Identification Test is a part of the Sniffin' Sticks Olfactory Test (Burghart GmbH, Wedel, Germany) [58,61]. This test aims to objectively measure odor identification performance. In the original version, this test gives a unique score, ranging from 0 to 16, which is obtained by the sum of all the correct answers.

The complete set of the Sniffin' Sticks Olfactory Test only includes the blue version for identification assessment, a parallel version has been developed: the purple version. The chance of measuring the same construct using parallel versions of the same measurement instrument has a clear advantage: retesting allows control for the practice effect. However, evidence of validity is needed in order to consider the purple version as a parallel measure of the blue one. The present study pretends to support evidence of internal structure validity from both versions of the Odor Identification Test.

The recent or current Spanish adaptation of the olfactory identification test adds two new scores to the original version, following this order of presentation:

1. **Free recall score:** As in a memory task, free recall implies the odor pen is presented and the participant has to guess the odor descriptor, without alternatives, doing their best to identify the odor descriptor. In a free recall test, information is obtained from what a person is able to remember spontaneously, without the help of clues. This method also requires a major memory component, combined with smell identification. This score is obtained as the total of correct answers from the 16 items, when presented under free recall modality.
2. **Recognition score:** This is the score proposed by the original version [58]. The Odor Identification Test was adapted to the Spanish population by measuring the grade of familiarity with the odor descriptors [84]. The odor pen is presented to the participant and he or she has to recognize the target odor between four odor descriptors. Therefore, this score is obtained by a four-alternative forced-choice method. Correct answers from the 16 items are added in order to calculate this score.
3. **Subjective intensity score:** This score intends to give a subjective measure of odor identification regarding intensity for each pen. This score gives additional value to the test, as it is combined with the other measures of identification performance (free recall and recognition). The subjective intensity score is computed as the arithmetic mean of the intensity given to each item.

These three scores combined allow a profile of odor identification performance to be generated, which also aims to cover memory aspects of odor identification.

Testing procedure is based on a memory task: first, each odor pen is shown to the participant for 3 s, approximately. Then, free recall is required: the participant is asked to recall the odor descriptor. Whether the participant's answer is the correct, erroneous, or he or she is unable to give an answer, the process moves onto the recognition task. The corresponding card is shown with four alternatives, where only one is correct, and the participant is asked to identify/select the descriptor that corresponds to the odor presented. In both tasks the answer is recorded. This procedure is similar to other memory tests, such as the Word List subtest from Wechsler Memory Scale-IV [103], where free recall is questioned in the first place, followed by recognition. After free recall and recognition tasks, the participant is asked to rate the odor intensity on a scale from 0 (no intensity) to 10 (maximum intensity). This measurement scale for subjective odor intensity was chosen because it is easier to understand for any kind of participant, regardless of age or educational background. For an in-depth description of odor presentation, see Delgado-Losada et al. [84].

Olfactory function was assessed for both nostrils together. For odor presentation, pens with a length of 14 cm and a diameter of 1.3 cm were used. Each pen was filled with 4 mL of the corresponding liquid odorant. The evaluator took the pen's cap off and put the tip of

the pen in front of the participant's nostrils, with an approximate distance of 2 cm. In any case, the tip of the pen never physically touched the participant's nose. The overall time of administration ranged from 15 min.

Testing of participants was performed in a quiet, well-ventilated room to avoid any background smell interfering with the test odors and with the use of odorless gloves. All participants were told not to eat, drink, smoke, chew gum, put on cologne, or brush their teeth up to 1 h before participating in the test (they could drink water).

Both the blue and purple versions of the Odor Identification Test were administered to the same participants in a short and similar time interval, using the same evaluator under the same environmental situation. The two versions were presented in two different sessions, with an interval between them of 7 to 10 days. Both versions are similar in content, format and instructions: the same number, type, difficulty, and time of application of the odorant pens. A counterbalance was made in terms of the order of presentation, that is, while approximately half of participants began with the blue version, the other half began with the purple version. The allocation of participants to both groups was random.

2.3. Experiment Design

The study was ruled by the principles of the Declaration of Helsinki (Edinburgh, 2013) and was approved by the Ethics Committee from University Hospital San Carlos (Madrid, Spain) (ref. number: 17/192-E). Every participant was told about the study objectives and signed an informed consent prior to measures' collection. Participants who were online polled agreed with their participation by answering the online survey.

The following experiments composed the study protocol.

Study 1. Normative data and item analysis for the Spanish administration of Odor Identification Test (blue version). The Odor Identification Test (blue version), previously adapted to the Spanish population [84], was administered to 547 participants. Due to eligibility criteria (see Section 2.1 Participants) for this initial sample, the final sample was composed of 417 participants (291 females and 125 males) aged from 20 to 84 years (mean age = 58.94, SD = 13.73). Normative data was obtained for this sample (statistics of average, scatter, and position), and item analysis (difficulty index/mean score per item, biserial correlation, and corrected point-biserial correlation as discrimination index) was performed in order to check the quality of the items.

Study 2. Internal validity of Odor Identification Tests (blue and purple versions). The theoretical model which underlies the Odor Identification Test assumes the odor identification score is equal to the sum of the correct answers from the 16 items. This implies that the 16 items which compose the test load into a unique factor which intends to measure odor identification. In Study 2, this assumption was checked and evidence of the internal structure validity of the Odor Identification Test was contributed. A sample of 226 participants received both blue and purple versions of the Odor Identification Test. Confirmatory factor analysis (CFA) was applied for each version (blue and purple, independently), establishing a one-factor structure and using the recognition scores. CFA was chosen as the analytical method instead of the exploratory version (exploratory factor analysis, EFA) due to the existence of a prior theoretical model for the Odor Identification Test. Hence, no alternative factor structures should have been checked. Pearson correlation coefficient was later calculated between each factor (blue identification and purple identification).

Study 3. Cultural adaptation of Odor Identification Test (purple version). Odor familiarity with descriptors from the purple version was measured in a sample of 75 participants. This sample was obtained from an online survey (initial sample of $n = 83$), promoted within Complutense University of Madrid. Following the procedure shown in other studies [78,84], participants were asked to rate odor descriptors according to the familiarity degree they thought each odor had with a Likert scale ranging from 1 (not familiar) to 5 (very familiar). Demographic data (sex, age) and olfactory questions (COVID-19 compatible olfactory symptomatology, history of otorhinolaryngology alterations, self-rating of olfactory function from 0 to 10) were also retrieved. Participants with a self-rating olfactory

function under 5 were excluded ($n = 8$). This cutoff point was chosen because it covers the range of 5–10 in the scale representing a positive subjective perception of the olfactory performance. Familiarity data was obtained through an online survey; thus, this criterion was selected due to the unavailability of other clinical data.

The exact translation of the odorants' descriptors and distractors was done using the established forward-backward procedure. Two independent bilingual (English and Spanish language) health professionals performed translation from English to Spanish language. Two different bilingual health professionals then translated the provisional Spanish version back into English language. The final version was comparable to the original version. As several Spanish translations were found for various odor descriptors, familiarity with these odor descriptors were measured in a Spanish native sample. This procedure follows a similar methodology established by Ribeiro et al. [78] and Delgado-Losada et al. [84].

2.4. Statistical Analyses

All statistical analyses were performed with R software, version 3.5.2 [104]. Regarding significance testing, the alpha level was set to 0.05 ($\alpha = 0.05$).

For Study 1, in the first place, descriptive analysis was performed. After outlier detection and data cleaning (detection and removal of wrong records and records from participants who do not comply with eligibility criteria), the analyzed sample of Study 1 was composed of 417 participants. Later, multiple linear regression analyses were executed on each score (free recall, recognition and subjective intensity) as the dependent variables, including age, sex, smoking status, and educational background as possible predictors. As educational background is a categorical variable with 5 levels (0 = no reading and writing skills, 1 = minimum reading and writing but non-formal learning, 2 = elementary, 3 = secondary education, and 4 = higher education), dichotomous ("dummy") variables pairing each level were introduced in the linear models. Regression coefficients were estimated under the ordinary least squares method. The stepwise procedure was chosen in order to remove non-significant predictors from the regression model. For the descriptive table of Study 1 (Table 1), data were summarized in count, mean, standard deviation, 95% confidence interval of the mean, minimum and maximum, and 5, 10, 25, 50, 75, 90, and 95 percentiles.

Table 1. Descriptive statistics of free recall, recognition and subjective intensity scores per age group in the Odor Identification Test (blue version).

		Free Recall	Recognition	Intensity
Overall Sample				
<i>n</i>		417	417	417
Mean		3	12.86	6.9
SD		2.33	2.18	1.31
Mean CI 95%		[2.78, 3.22]	[12.65, 13.07]	[6.78, 7.03]
Min		0	4	3.06
Max		11	16	10
Percentiles	5	0	9	4.55
	10	0	10	5.01
	25	1	12	6
	50	3	13	7
	75	5	14	7.87
	90	6	15	8.56
	95	7	16	8.87

Table 1. Cont.

		Free Recall	Recognition	Intensity
Overall Sample				
Age Group [20–30]				
<i>n</i>		21	21	21
Mean		2.76	12.52	7.83
SD		2.30	2.01	1.23
Mean CI 95%		[1.78, 3.74]	[11.66, 13.38]	[7.3, 8.36]
Min		0	8	4.81
Max		7	16	10
Percentiles	5	0	10	5.87
	10	0	10	6.5
	25	1	11	7.25
	50	3	13	8.31
	75	4	13	8.5
	90	6	15	8.75
	95	6	16	9.75
Age Group [30–40]				
<i>n</i>		23	23	23
Mean		4.26	13.74	7.21
SD		2.53	1.54	1.09
Mean CI 95%		[3.23, 5.29]	[13.11, 14.37]	[6.77, 7.66]
Min		0	11	4.56
Max		11	16	8.75
Percentiles	5	1	11.1	5.31
	10	1.2	12	5.95
	25	2.5	13	6.5
	50	4	14	7.25
	75	5	15	8.03
	90	7	15.8	8.42
	95	7.9	16	8.55
Age Group [40–50]				
<i>n</i>		40	40	40
Mean		3.52	13.52	7.33
SD		2.58	1.6	1.10
Mean CI 95%		[2.72, 4.32]	[13.03, 14.02]	[6.99, 7.67]
Min		0	10	4.93
Max		10	16	9.5
Percentiles	5	0	10.95	5.41
	10	1	12	5.74
	25	2	12	6.56
	50	3	14	7.4
	75	5	15	8.25
	90	7.1	16	8.58
	95	8.05	16	8.81

Table 1. Cont.

		Free Recall	Recognition	Intensity
Overall Sample				
Age Group [50–60]				
<i>n</i>		139	139	139
Mean		3.47	13.45	6.97
SD		2.30	1.58	1.34
Mean CI 95%		[3.09, 3.85]	[13.19, 13.71]	[6.75, 7.19]
Min		0	6	3.45
Max		10	16	10
Percentiles	5	0	11	4.5
	10	0	11	5.11
	25	2	13	6.22
	50	3	14	7.06
	75	5	14	7.87
	90	6	15	8.62
	95	7	16	9
Age Group [60, 70]				
<i>n</i>		99	99	99
Mean		2.69	12.87	6.78
SD		2.26	1.88	1.32
Mean CI 95%		[2.24, 3.13]	[12.5, 13.24]	[6.52, 7.04]
Min		0	5	3.94
Max		9	16	9.81
Percentiles	5	0	9.9	4.84
	10	0	11	5.26
	25	1	12	5.78
	50	2	13	6.81
	75	4	14	7.72
	90	6	15	8.59
	95	7	15	8.89
Age Group [>70]				
<i>n</i>		95	95	95
Mean		2.16	11.58	6.47
SD		1.97	2.94	1.23
Mean CI 95%		[1.76, 2.55]	[11.99, 12.17]	[6.22, 6.71]
Min		0	4	3.06
Max		8	16	9.06
Percentiles	5	0	5	4.05
	10	0	7	4.94
	25	0	10	5.81
	50	2	12	6.62
	75	3	14	7.37
	90	5	15	7.94
	95	6	15	8.19

SD = standard deviation, CI = confidence interval, Min = minimum, Max = Maximum.

Item analysis was performed over the 16 items of blue Odor Identification Test and the three scores (free recall, recognition and subjective intensity), governed by the classical test theory's principles. For free recall and recognition, dichotomous, difficulty index (proportion of correct answers of each item), point-biserial, and corrected point-biserial correlations were all calculated. On the other side, for subjective intensity, continuous, item mean, point-biserial, and corrected point-biserial correlations were calculated. Corrected point-biserial correlation is interpreted as the discrimination index, as how much the item

discriminates between participants' odor identification performance (i.e., if good smellers or participants with higher olfactory performance are more likely to score the item than participants with lower olfactory performance or bad smellers, it is said that the item is a good discriminant of olfactory function). The cutoff point in this index is traditionally set at 0.2 [105,106]. Items whose discrimination index is below 0.2 are considered to be checked. Items with a discrimination index equal or greater than 0.2 are acceptable, and those equal or greater than 0.3 (but lower than 0.7) are good discriminant items. Cronbach's alpha was calculated for each score.

Regarding Study 2, outlier detection and data cleaning were performed. The analyzed sample for Study 2 was composed of 226 participants. This sample underwent two independent confirmatory factor analyses in order to test the theoretical model of the Odor Identification Test. Robust weighted least squares (WLSMV) was picked as the parameter estimation method, as the traditionally chosen maximum likelihood method supposes continuous empirical variables adjusted to a multivariate normal distribution, which is not the case. This method was chosen because it uses tetrachoric correlation for factor extraction (see Flora and Curran [107] for an in-depth explanation of the WLSMV method and its advantages versus the maximum likelihood method with dichotomous empirical variables). Factorial load of item 1 in each model was constrained to 1 in order to avoid under-identification issues. With the objective to check model performance, the following indexes and statistics were chosen. First, the χ^2 statistic was chosen with as many degrees of freedom (*df*) as the difference between the number of distinct elements in the empirical correlation matrix and the number of parameters estimated by the model points. A *p*-value greater than $\alpha = 0.05$ indicates a proper fit of empirical data to the proposed model. From this statistic comes the χ^2/df ratio, whose value should be lower than 2 in order to interpret that the empirical data fits the model. The root mean squared error of approximation (RMSEA) was also considered. An RMSEA value lower than 0.06 indicates a good fit of empirical data to the model, whereas a value between 0.06 and 0.08 points to a proper fit. Residuals of each model were analyzed with the root square of the average squared residuals (SRMR), i.e., the standardized index SRMR. The cutoff point in this index is the same as for the RMSEA. In addition, the TLI (Tucker-Lewis index) and the CFI (comparative fit index) were also considered. Values greater than 0.9 indicate proper fit, and values greater than 0.95, a good fit. All cutoff points for fit indexes are taken from Hu and Bentler [108]. Comparative fit criteria (AIC and BIC) are not reported, as the WLSMV estimation method does not allow them to be calculated. Then, MacDonald's omega and Cronbach's alpha statistics are reported for internal consistency interpretation.

Finally, Study 3 intended to adapt the odor descriptors of the purple Odor Identification Test to Spanish speakers. Cultural adaptation of these descriptors allows the purple version of the test to be administered to the Spanish population. Mean and standard deviation for age and self-rated olfactory function and female proportion for sex were obtained. After, ratings for each odor descriptor were averaged and transformed to a percentage scale (where 5 from the Likert scale equals a 100% familiarity). This transformation was done in order to enhance the interpretation of the results, as was also performed by Ribeiro et al. [78] and Delgado-Losada et al. [84]. The cutoff point of 75% familiarity covers Likert choices 4 (quite familiar) and 5 (very familiar), while scores greater than or equal to 50% familiarity cover choice 3 (familiar). See Delgado-Losada et al. [81] for equal analysis in the blue Odor Identification Test.

3. Results

3.1. Study 1

Descriptive analysis was performed over the three odor identification scores. Descriptive statistics from this normative sample (Odor Identification Test, blue version) are shown in Table 1. Normative data is provided for the three scores which compose the Spanish adaptation of the test: free recall, recognition (the original score) and subjective intensity.

Following this, each odor identification score was set as a dependent variable in a multiple linear regression analysis, introducing sex, age, smoking status, and educational background as potential predictors. Regression analyses showed a statistically significant main effect of age in free recall ($r = -0.202$, $b = -0.034$, $p < 0.0001$), recognition ($r = -0.267$, $b = -0.044$, $p < 0.0001$) and subjective intensity ($r = -0.267$, $b = -0.025$, $p < 0.0001$). There was not enough evidence of statistically significant effects of sex, smoking status, or educational background in any pair of comparisons ($p > 0.05$). Hence, these scores were categorized in six age groups: 20 s, 30 s, 40 s, 50 s, 60 s, and plus 70. This categorization agrees with a previous study [84] but expanding the older group. Table 1 also shows descriptive statistics for odor identification performance in the three scores per age group.

Figure 1 shows the graphical representation of the mean scores and confidence intervals per age group.

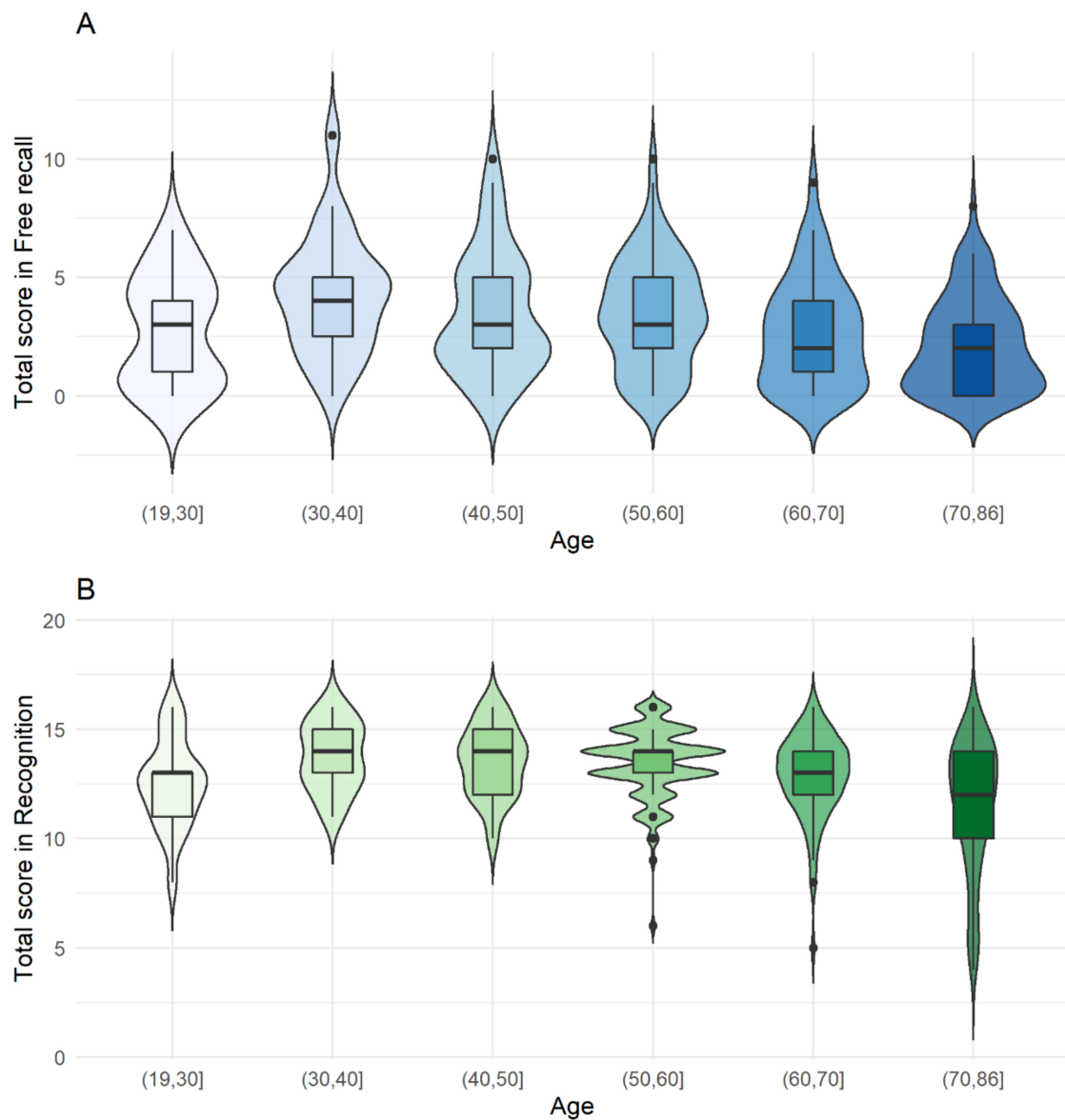


Figure 1. Cont.

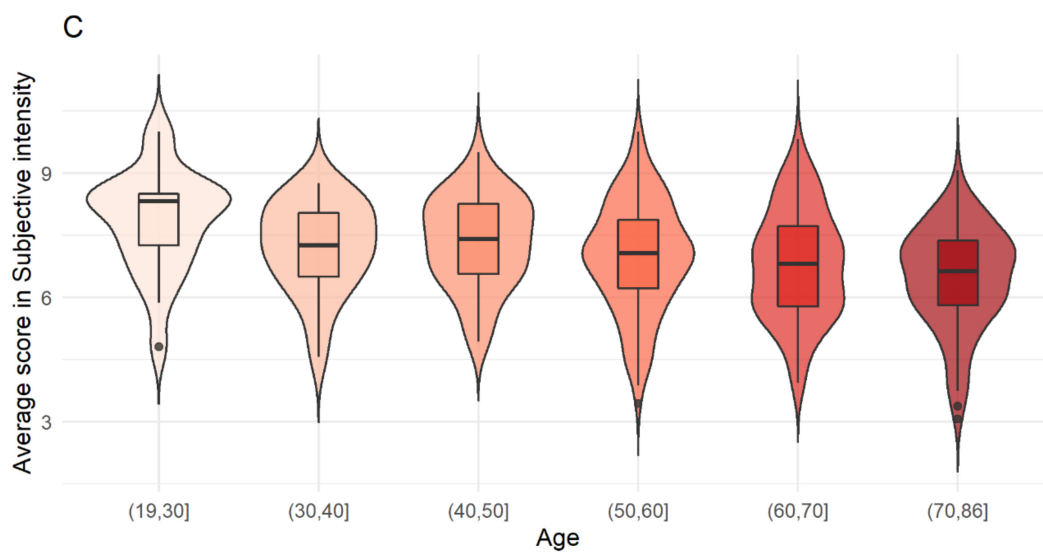


Figure 1. Graphical representation of the blue Odor Identification Test scores per age group: free recall (A), recognition (B) and subjective intensity (C).

Results for item analysis are reported in Table 2. For free recall and recognition scores (dichotomous items), the difficulty index (proportion of participants who hit the item) and the point-biserial and corrected point-biserial correlations are shown. For subjective intensity (continuous items), item mean, point-biserial, and corrected point-biserial correlations are shown. Regarding the corrected point-biserial correlation (discrimination index), items 1, 4, 9, 10, 14, 15, and 16 accomplish a discrimination index greater than 0.2 [105,106] in the three scores. In addition, item 3 has a discrimination index greater than 0.2 in the free recall score and items 5, 7, and 11 for the recognition score. All 16 items have a discrimination index greater than 0.4 for the subjective intensity score. Cronbach's alpha statistics for free recall, recognition, and subjective intensity scores in this sample are 0.62, 0.56, and 0.91, respectively.

Table 2. Item analysis of Odor Identification Test (blue version) with the three scores.

	Odor Target	Free Recall			Recognition			Subjective Intensity		
		Difficulty	Bis	pBis	Difficulty	Bis	pBis	Item Mean	Bis	pBis
Item 1	Orange	0.247	0.281	0.214	0.952	0.32	0.213	6.863	0.638	0.62
Item 2	Leather	0.05	0.179	0.086	0.815	0.226	0.178	5.89	0.584	0.57
Item 3	Cinnamon	0.271	0.389	0.305	0.765	0.2	0.16	6.6	0.583	0.562
Item 4	Mint	0.415	0.365	0.299	0.906	0.45	0.353	7.758	0.665	0.642
Item 5	Banana	0.264	0.375	0.199	0.923	0.353	0.267	7.297	0.664	0.624
Item 6	Lemon	0.072	0.313	0.177	0.575	0.161	0.129	5.642	0.63	0.616
Item 7	Liquorice	0.122	0.295	0.196	0.818	0.354	0.285	6.65	0.65	0.335
Item 8	Solvent	0.014	0.37	0.123	0.592	0.029	0.023	6.68	0.648	0.626
Item 9	Garlic	0.35	0.448	0.367	0.858	0.352	0.286	8.024	0.702	0.684
Item 10	Coffee	0.367	0.429	0.348	0.868	0.328	0.256	7.218	0.685	0.673
Item 11	Apple	0.029	0.299	0.127	0.52	0.33	0.249	6.369	0.625	0.612
Item 12	Clove	0.053	0.354	0.194	0.729	0.176	0.141	6.774	0.641	0.626
Item 13	Pineapple	0.019	0.356	0.138	0.791	0.215	0.169	6.376	0.68	0.663
Item 14	Rose	0.129	0.402	0.271	0.892	0.376	0.29	7.141	0.695	0.677
Item 15	Anise	0.216	0.373	0.282	0.9	0.41	0.323	6.914	0.642	0.624
Item 16	Fish	0.381	0.41	0.335	0.966	0.34	0.222	8.247	0.639	0.62

Discrimination indexes over 0.2 are highlighted in bold.

3.2. Study 2

For Study 2, the original recognition scores were used for independent confirmatory factor analyses per test (blue and purple versions) in the analyzed sample of $n = 226$ (56 males and 170 females, mean age = 49.58, SD = 15.01). A tetrachoric correlation matrix is attached in the Supplementary Material (Table S2 and S3) in order to improve analysis reproducibility.

As the 16 items of both Odor Identification Tests are dichotomous (correct/wrong), robust weighted least squares (WLSMV) was chosen as the extraction method. Absolute and comparative fit indexes for both models may be seen in Table 3. One-factor models show proper goodness of fit to empirical data for both the blue and purple versions, with significance testing (chi-square) without enough evidence to reject the models ($p > 0.05$). RMSEA is below 0.05 in both cases, with the 95% confidence interval touching 0. The SRMR value is slightly greater than 0.05. Although they do not reach the cutoff point of 0.9 [101] in either model, both CFI and TLI indexes show better values in the blue one. Figure 2 shows both models with their respective standardized factorial loads.

Table 3. Goodness of fit for confirmatory factor analysis (CFA) in blue and purple versions of the Odor Identification Test.

Absolute Fit Indexes	Blue	Purple
χ^2, df (p value)	116.277, 104 (0.193)	114.114, 104 (0.234)
χ^2/df	1.12	1.10
RMSEA [CI 95%]	0.023 [0, 0.042]	0.021 [0, 0.041]
SRMR	0.062	0.061
CFI	0.831	0.756
TLI	0.805	0.719
Internal Consistency Statistics		
MacDonald's omega	0.57	0.43
Cronbach's alpha	0.6	0.45

Pearson's correlation coefficient between blue and purple versions total scores (sum of correct items) is 0.71 ($p < 0.0001$) and between blue and purple versions factor scores (resulted from CFAs) is 0.465 ($p < 0.0001$).

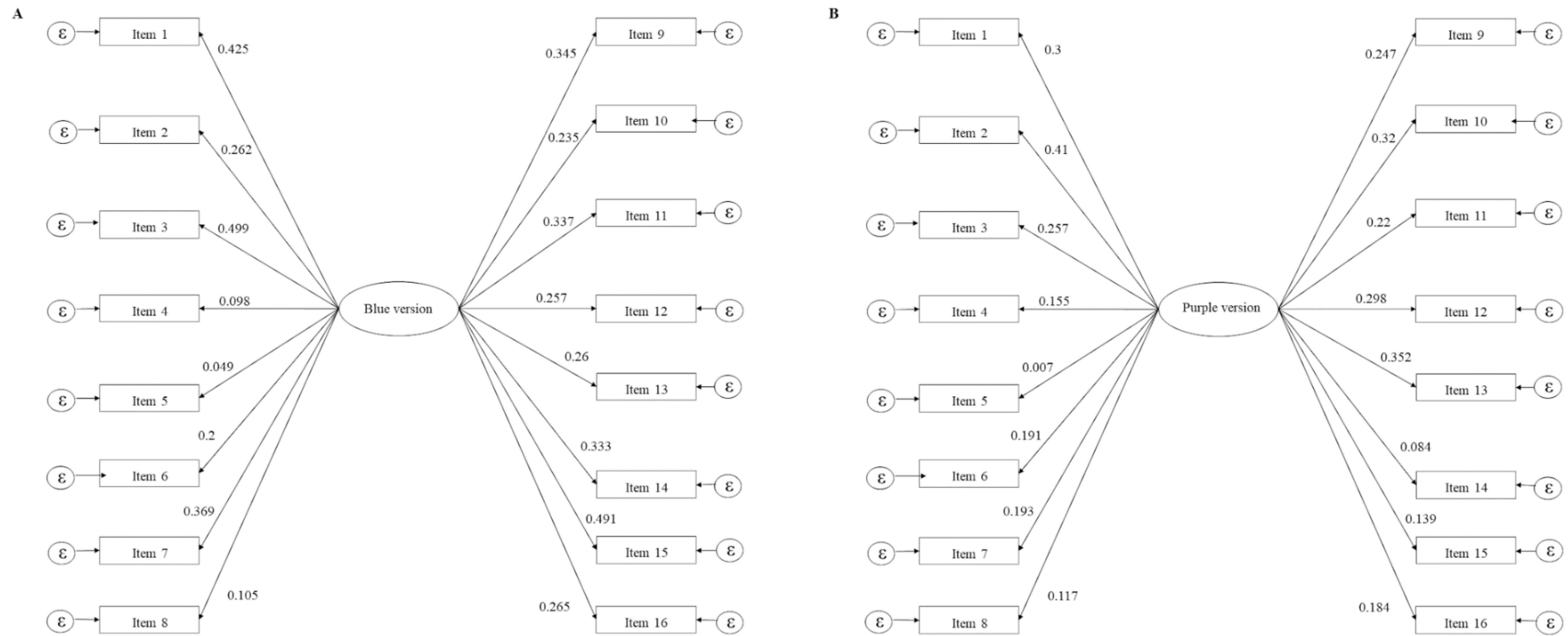


Figure 2. Confirmatory factor analysis models of blue (A) and purple (B) versions of the Odor Identification Test. For each model, rectangles represent the items (empirical variables) and ovals represent each factor. For each model, all items load into a unique factor, which could be named as the odor identification construct. The standardized factorial load of every item is also reported in each model.

3.3. Study 3

Familiarity with the odor descriptors from the purple Odor Identification Test was rated by a pool of 75 participants (15 males and 60 females aged between 21 and 79 years (mean = 51.82, SD = 21.23). A 1–5 Likert-type scale was employed for this. All ratings per item were averaged and transformed to a percentage scale, which aimed to measure the percentage of familiarity. Table 4 shows the percentage of familiarity for each odor descriptor.

Table 4. Familiarity percentage of purple Odor Identification Test's descriptors.

Original Odor Descriptor	Proposed Spanish Translation	% Familiarity	Original Odor Descriptor	Proposed Spanish Translation	% Familiarity
Coffee	Cafe	96.80	Caramel	Caramelo	74.40
Orange	Naranja	95.73	Parsley	Perejil	74.13
Garlic	Ajo	93.33	Paprika	Pimenton dulce	73.87
Chocolate	Chocolate	92.27	Salami	Salami	73.07
Lemon	Limon	91.47	Carrot	Zanahoria	71.20
Ham	Jamon	90.67	Peanut	Cacahuete	70.93
Onion	Cebolla	90.67	Mustard	Mostaza	70.13
Cinnamon	Canela	89.07	Gummy	Gominola	69.87
Grass	Cesped	88.80	Coke	CocaCola	69.60
Rose	Rosa	87.73	Smoked meat	Carne ahumada	68.27
Eucalyptus	Eucalipto	86.93	Sauerkraut	Coles	68.00
Strawberry	Fresa	85.60	Mushroom	Champignon	68.00
Cigarette	Tabaco	85.60	Grape	Uva	67.47
Melon	Melon	84.80	Lilac	Lila	67.20
Apple	Manzana	84.00	Nutmeg	Nuez moscada	65.33
Lavender	Lavanda	83.73	Raspberry	Frambuesa	65.07
Peach	Melocoton	81.60	Cherry	Cereza	63.20
Wood	Madera	81.33	Ginger	Jengibre	62.40
Coconut	Coco	80.53	Fir	Abeto	61.87
Liquorice	Regaliz	78.67	Plum	Ciruela	61.07
Vanilla	Vainilla	78.13	Chive	Cebollino	58.67
Leather	Cuero	77.07	Grapefruit	Pomelo	55.20
Cookies	Galletas	76.27	Sauerkraut	Chucrut	50.67
Pepper	Pimienta	75.73	Paprika	Paprica	46.13
Pear	Pera	74.4	Gooseberry	Grosella	40.80

Half of the odor descriptors (25/50) show familiarity percentages above 75%, but the familiarity of almost all odor descriptors (48/50) was above 50%. The original odorants contained within the pens were unchanged. However, in light of these familiarity results, some descriptors were replaced by terms more familiar to Spanish speakers: *paprika* (paprika, %familiarity = 46.13) with *pimenton dulce* (%familiarity = 73.87) and *chucrut* (sauerkraut, %familiarity = 50.67) with *coles* (%familiarity = 68). Gooseberry was maintained as *grosella* (%familiarity = 40.8) due to a lack of a more suitable semantic descriptor. None of these odor descriptors were odor targets.

4. Discussion

The Sniffin' Stick Olfactory Identification Test is a screening test for olfactory dysfunction or follow-up of olfactory function clinically [68,69,85,86]. The normative data for the evaluation of the olfactory identification capacity (blue version) identification subtest of the Sniffin' Sticks Olfactory Test in the Spanish population are presented.

The normative data presented in the tables are to be used as a guide to estimate the individual olfactory identification capacity in relation to the individual's age. The normative data of the three scores that make up the validation of the Spanish version of the identification test are free recall, recognition and intensity. The tables allow us to compare the performance of people over 20 years old, assigning a range of deciles compared to their

peers of a similar age. The decision about this age categorization by 10 years was made based on the intention to capture olfactory differences across the lifespan, following the same procedures as studies in the area, including our previous work [60,74,84]. The 10th percentile has been used to discriminate between normosmic and hyposmic people [58].

Our results showed an increasing ability to identify odors, both in free recall and in recognition, up to the age of 40 years, except for the subjective intensity scale, where the youngest group scored higher than the rest of the groups. This may be related to a cognitive bias in youth, an overestimation of the level of competence above reality (Dunning-Kruger effect) well exposed in various studies [109–112]. The identification score is inversely correlated with age for all measures. Our results indicate a less efficient performance in all olfactory tests from the age of 40, observing a gradual decrease in all age groups. This decrease in the ability to identify odors related to the aging process has been described in numerous previous studies [37–39].

One of the objectives of the current study was to develop the Spanish version of the Sniffin' Sticks Odor Identification Test and to obtain normative data of this population. Within this objective, we give special relevance to the +60 cohort, as, from these results, we could plan future studies which dive deeper into the odor identification performance for these ages. Having reference values of the identification test with the free recall, recognition, and intensity measures will allow an assessment of whether the ability to identify odors in a population is normal or impaired. It might be useful to have normative values for each parameter. Olfactory identification requires semantic knowledge and the ability to retrieve it and to associate the smell retrieved from memory with a linguistic tag. Difficulties at any level of semantic processing can disrupt task performance. Although the deficit in the organization of semantic knowledge in patients with Alzheimer's disease is known, a hypothesis of a break in the semantic network for odors is suggested [113–115].

Our group is interested in analyzing deficits in semantic networks in future studies and studying the degree of olfactory identification impairment in each mild cognitive impairment subtype, subjective memory impairment, and early Alzheimer's dementia and assessing the relationship between olfactory identification and cognitive performance. Olfactory identification ability reflects the functional integrity of the human olfactory system. Its deficit is a potential early clinical marker and predictor for Parkinson's disease and is also implicated in Alzheimer's disease [116,117].

Regarding sex, no statistically significant differences were found in any of the measures of the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test. The results of this research are consistent with those found in other validation studies in different countries [39,48,58,78,80,81], including the one carried out by our group [84], although others indicate that women perform better in the olfactory test due to hormonal factors, especially from the effect of estrogens in the female olfactory epithelium [60,78,86]. The high proportion of female participants in our sample might also mask potential gender differences. Thus, this result, descriptive statistics per sex and age, is attached in Supplementary Material (Table S1). No differences have been found in terms of educational level [33–36], nor between smokers and non-smokers, in the same way as in other validation studies of the identification test where this condition was also considered among participants [39,60,80].

The third objective of this work was to study the items that best discriminate in the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test (blue version) and that could constitute an abbreviated version of the test. The items that best discriminate in the three scores of the Spanish version of the identification test are items 1, 4, 9, 10, 14, 15, and 16, which correspond to the odorants orange, mint, garlic, coffee, rose, anise, and fish, respectively. These seven odorants could constitute an abbreviated version of the blue test of the Spanish version of the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test, in the same line as the abbreviated versions proposed by other authors [68,70,88], that could be useful for identifying patients who should undergo more exhaustive and extensive evaluations of their olfactory capacity. In addition, it avoids saturation of patients' olfactory system, it decreases their fatigue when

performing the test, it improves their general performance, and it reduces the possibility of random responses [91].

The internal validity of the test was studied with confirmatory factor analysis, due to the existence of a previous theoretical model of odor identification. These analyses were performed over the two versions of the test (blue and purple versions), as they are considered parallel measures. Study 2 results sustain the theoretical one-factor structure and validate it in both versions. Results also indicate that the two versions correlate with each other. It is a stable measure and can be used as equivalents [118]. These results are useful for clinical practice and research. Repeated administration of the same assessment instrument can produce a practice effect, obtaining stability or improvement in scores that can be explained only by this effect, but masking a real decrease [119,120]. The equivalence between the blue version and the purple version of the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test allows them to be used as parallel forms in follow-up studies, facilitating the interpretation of the results.

In order to carry out the previous study, it was necessary to perform the cultural adaptation of the purple version of the Sniffin' Stick Olfactory Identification Test. The purple version was developed about six years ago, and to our knowledge, there are no cultural adaptations or validation studies in any country in the world, just as there were no studies in which its usefulness as a parallel measure of the blue version was analyzed.

The tests for evaluating the ability to identify odors have important cultural components [10,39,74,79–82]. The odorants of a well-validated identification test should be familiar to individuals from each country. Cultural adaptation of smells in terms of linguistic and familiarity aspects is necessary before using the test in a country.

One of the focuses of this study was trying to solve the difficulties derived from the factors of cultural bias by adapting the descriptors used in the odorants and distractors applied. The original odorants contained in the sticks were not modified but the results obtained in the familiarity survey indicated the need to replace the descriptors paprika and sauerkraut with more common terms in the Spanish language, sweet pepper and cabbage. The gooseberry descriptor was kept, even though it was considered to be of low familiarity, due to the lack of a more adequate semantic descriptor. The modifications made do not imply changes in the form of application of the test.

This investigation aims to contribute towards making normative data from a widely used Odor Identification Test available. Whereas this study has a number of strengths, it also has limitations. Future studies would need to consider replicating this research with a larger number of participants, and it would also be in our interest to balance the proportion between female and male participants in order to have a clearer view of the role that gender plays in olfactory performance. Regarding sociocultural level, it could be the case that some of the subgroups encompass a significant sociocultural heterogeneity, or they may have limited knowledge of or previous exposure to the odors used in the test, and the lack of familiarity may influence the performance obtained for certain odorants and the test among all participants. The application of the test in patients and controls is important to be able to determine the specificity and sensitivity of the test, as well as to evaluate the construct validity using the version culturally adapted to people with a reduced sense of smell. Diagnostic capabilities of potential reduced versions of the test (reduced versions with the most discriminant items, as item analysis in Study 1 has shown) should also be assessed. Finally, the test would benefit from including, in future studies, evidence of external and ecological validity, by correlating these measures with others from similar olfactory instruments.

5. Conclusions

The present results obtained in this work constitute an important contribution in the evaluation of olfactory capacity, providing different normative data for each of the age groups.

The results do not indicate that there is a relationship between smell and sex, between smell and educational level, or between smell and smoking. However, changes in olfactory identification are observed as age progresses, changes are seen after 40 years old and the decrease being more pronounced after the age of 60, in all three measures of identification capacity.

Other contributions of this research are the extraction of the items which best discriminate in the blue version of the test and that could be considered to be used as a shortened or screening version of the test. In addition, evidence of internal structure validity of both versions of the test (blue and purple) is provided through confirmatory factor analysis. Items from the purple version have also been adapted to the Spanish population, as odor descriptors with lower percentages of familiarity were modified. Having a culturally-adapted, parallel version of the Sniffin' Sticks Odor Identification Test supposes an important advantage in order to improve the quality of follow-up assessments.

In conclusion, the Sniffin' Sticks Odor Identification Test is a suitable tool to evaluate olfactory identification ability within the clinical and research environment.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/2/216/s1>, Table S1. Mean and standard deviations of the blue Odor Identification Test scores per sex and age group. Table S2. Tetrachoric correlation matrix of blue version items from Study 2 sample. Table S3. Tetrachoric correlation matrix of purple version items from Study 2 sample.

Author Contributions: Conceptualization, M.L.D.-L. and A.H.D.-L.; methodology, M.L.D.-L., A.H.D.-L. and J.B.; data collection, A.H.D.-L. and M.L.D.-L.; formal analysis, J.B.; investigation, M.L.D.-L.; writing—original draft preparation, M.L.D.-L.; writing—review and editing, M.L.D.-L., A.H.D.-L. and J.B.; visualization, M.L.D.-L.; supervision, M.L.D.-L.; project administration, M.L.D.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee from University Hospital San Carlos (Madrid, Spain) (ref. number: 17/192-E).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data at individual level is available upon request to first author.

Acknowledgments: The authors would like to thank all the people who carried out the test and all the people who answered the odor familiarity questionnaire.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Welge-Luessen, A.; Hummel, T.; Stojan, T.; Wolfensberger, M. What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss? *Am. J. Rhinol.* **2005**, *19*, 567–571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Fortin, A.; Lefebvre, M.; Ptitto, M. Traumatic brain injury and olfactory deficits: The tale of two smell tests! *Brain Injury.* **2009**, *24*, 27–33. [[CrossRef](#)]
3. Drummond, M.; Douglas, J.; Olver, J. If I haven't got any smell . . . I'm out of work: Consequences of olfactory impairment following traumatic brain injury. *Brain Injury.* **2013**, *27*, 332–345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Riva, G.; Sensini, M.; Corvino, A.; Pecorari, G.; Garzaro, M. Smell and Taste Impairment After Total Laryngectomy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **2017**, *126*, 548–554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Huba, M.; Muhlfay, G.; Neagos, C.; Neagos, A. Evaluation of smell disorders after radiotherapy in patients with laryngeal neoplasm. *Rom. J. Rhinol.* **2020**, *10*, 85–89. [[CrossRef](#)]
6. Doty, R.L.; Philip, S.; Reddy, K.; Kerr, K.L. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: A review. *J. Hypertens* **2003**, *21*, 1805–1813. [[CrossRef](#)]
7. Dahmer-Heath, M.; Schriever, V.; Kollmann, S.; Schleithoff, C.; Titieni, A.; Cetiner, M.; Patzer, L.; Tönshoff, B.; Hansen, M.; Pennekamp, P. Systematic evaluation of olfaction in patients with hereditary cystic kidney diseases/renal ciliopathies. *J. Med. Genet.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Zucco, G.M.; Amodio, P.; Gatta, A. Olfactory deficits in patients affected by minimal hepatic encephalopathy: A pilot study. *Chem. Senses.* **2006**, *31*, 273–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Zaghloul, H.; Pallayova, M.; Al-Nuaimi, O.; Hovis, K.R.; Taheri, S. Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: Current perspectives and future directions. *Diabet. Med.* **2018**, *35*, 41–52. [[CrossRef](#)]
10. Kim, S.J.; Windon, M.J.; Lin, S.Y. The association between diabetes and olfactory impairment in adults: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **2019**, *4*, 465–475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Mullol, J.; Mariño-Sánchez, F.; Valls, M.; Alobid, I.; Marin, C. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *145*, 773–776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Mattos, J.L. Mechanisms and treatment of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2020**, *124*, 307–308. [[CrossRef](#)]
13. Moscovitch, S.D.; Szyper-Kravitz, M.; Shoenfeld, Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: The olfactory and immune system interrelationship. *J. Clin. Immunol.* **2009**, *130*, 235–243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Shin, T.; Kim, J.; Ahn, M.; Moon, C. Olfactory dysfunction in CNS neuroimmunological disorders: A review. *Mol. Neurobiol.* **2019**, *56*, 3714–3721. [[CrossRef](#)]
15. Pinto, J.M. Olfaction. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2011**, *8*, 46–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Takahashi, T.; Itoh, H.; Nishikawa, Y.; Higuchi, Y.; Nakamura, M.; Sasabayashi, D.; Nishiyama, S.; Mizukami, Y.; Masaoka, Y.; Suzuki, M. Anxiety and olfactory functioning. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2015**, *69*, 431–438. [[CrossRef](#)]
17. Kamath, V.; Paksarian, D.; Cui, L.; Moberg, P.J.; Turetsky, B.I.; Merikangas, K.R. Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disord.* **2018**, *20*, 547–555. [[CrossRef](#)]
18. Kazour, F.; Richa, S.; Abi Char, C.; Surget, A.; Elhage, W.; Atanasova, B. Olfactory markers for depression: Differences between bipolar and unipolar patients. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Rochet, M.; El-Hage, W.; Richa, S.; Kazour, F.; Atanasova, B. Depression, olfaction, and quality of life: A mutual relationship. *Brain Sci.* **2018**, *8*, 80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Kohli, P.; Soler, Z.M.; Nguyen, S.A.; Muus, J.S.; Schlosser, R.J. The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chem. Senses.* **2016**, *41*, 479–486. [[CrossRef](#)]
21. Croy, I.; Hummel, T. Olfaction as a marker for depression. *J. Neurol.* **2017**, *264*, 631–638. [[CrossRef](#)]
22. Kamath, V.; Turetsky, B.I.; Seligman, S.C.; Marchetto, D.M.; Walker, J.B.; Moberg, P.J. The influence of semantic processing on odor identification ability in schizophrenia. *Arch Clin. Neuropsychol.* **2013**, *28*, 254–261. [[CrossRef](#)]
23. Sweigert, J.R.; St. John, T.; Begay, K.K.; Davis, G.E.; Munson, J.; Shankland, E.; Estes, A.; Dager, S.R.; Kleinhans, N.M. Characterizing Olfactory Function in Children with Autism Spectrum Disorder and Children with Sensory Processing Dysfunction. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Doty, R.L. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: Is there a common pathological substrate? *Lancet. Neurol.* **2017**, *16*, 478–488. [[CrossRef](#)]
25. Marin, C.; Vilas, D.; Langdon, C.; Alobid, I.; López-Chacón, M.; Haehner, A.; Hummel, T.; Mullol, J. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2018**, *18*, 42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Carnemolla, S.E.; Hsieh, J.W.; Sipione, R.; Landis, B.N.; Kumfor, F.; Piguet, O.; Manuel, A.L. Olfactory dysfunction in frontotemporal dementia and psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, *18*, 588–611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Tonacci, A.; Billeci, L. Olfactory testing in frontotemporal dementia: A literature review. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* **2018**, *33*, 342–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Viveiros, C.P.; Kotsifas, N.J.E.; Duarte, A.; Dib, E.; Mercer, P.B.S.; Pessoa, R.R.; Witt, M.C.Z. Olfactory impairment in frontotemporal dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dement. Neuropsychol.* **2019**, *13*, 154–161. [[CrossRef](#)]
29. Viguera, C.; Wang, J.; Mosmiller, E.; Cerezo, A.; Maragakis, N.J. Olfactory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2018**, *5*, 976–981. [[CrossRef](#)]
30. Cecchini, M.P.; Federico, A.; Zanini, A.; Mantovani, E.; Masala, C.; Tinazzi, M.; Tamburin, S. Olfaction and taste in Parkinson's disease: The association with mild cognitive impairment and the single cognitive domain dysfunction. *J. Neural Transm.* **2019**, *126*, 585–595. [[CrossRef](#)]
31. Chase, B.A.; Markopoulou, K. Olfactory Dysfunction in Familial and Sporadic Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* **2020**, *11*. [[CrossRef](#)]
32. Rodrigues, L.S.; Fagotti, J.; Targa, A.D.; Nosedá, A.C.D.; Ilkiw, J.L.; Dorieux, F.W.; Lima, M.M. Olfactory disturbances in Parkinson's disease. In *Genetics, Neurology, Behavior, and Diet in Parkinson's Disease*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2020; pp. 539–552. [[CrossRef](#)]
33. Doty, R.L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* **2012**, *46*, 527–552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lafaille-Magnan, M.E.; Poirier, J.; Etienne, P.; Tremblay-Mercier, J.; Frenette, J.; Rosa-Neto, P.; Breitner, J.C.S. PREVENT-AD Research Group. Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology* **2017**, *89*, 327–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Kotecha, A.M.; Corrêa, A.D.; Fisher, K.M.; Rushworth, J.V. Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Biosensors* **2018**, *8*, 41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. MacDonald, S.W.S.; Keller, C.J.C.; Brewster, P.W.H.; Dixon, R.A. Contrasting olfaction, vision, and audition as predictors of cognitive change and impairment in non-demented older adults. *Neuropsychology* **2018**, *32*, 450–460. [[CrossRef](#)]

37. Kondo, K.; Kikuta, S.; Ueha, R.; Suzukawa, K.; Yamasoba, T. Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Front. Aging Neurosci.* **2020**, *12*, 208. [[CrossRef](#)]
38. Sorokowska, A.; Schriever, V.A.; Gudziol, V.; Hummel, C.; Hähner, A.; Iannilli, E.; Sinding, C.; Aziz, M.; Seo, H.S.; Negoias, S.; et al. Changes of olfactory abilities in relation to age: Odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2015**, *272*, 1937–1944. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Murphy, C.; Schubert, C.R.; Cruickshanks, K.J.; Klein, B.E.; Klein, R.; Nondahl, D.M. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* **2002**, *288*, 2307–2312. [[CrossRef](#)]
40. Cain, W.S.; Gent, J.F. Olfactory sensitivity: Reliability, generality, and association with aging. *J. Exp. Psychol.* **1991**, *17*, 382–391. [[CrossRef](#)]
41. Hummel, T.; Barz, S.; Pauli, E.; Kobal, G. Chemosensory event-related potentials change as a function of age. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1998**, *108*, 208–217. [[CrossRef](#)]
42. Doty, R.L.; Kamath, V. The influences of age on olfaction: A review. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Brai, E.; Hummel, T.; Alberi, L. Smell, an Underrated Early Biomarker for Brain Aging. *Front. Neurosci.* **2020**, *14*, 792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Sorokowski, P.; Karwowski, M.; Misiak, M.; Marczak, M.K.; Dziekan, M.; Hummel, T.; Sorokowska, A. Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. *Front. Psychol.* **2019**, *10*, 242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Brand, G.; Millot, J.L. Sex Differences in Human Olfaction: Between Evidence and Enigma. *Q. J. Exp. Psychol. B* **2001**, *54*, 259–270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Hummel, T.; Futschik, T.; Frasnelli, J.; Hüttenbrink, K.B. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: A study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol. Lett.* **2003**, *140*, 273–280. [[CrossRef](#)]
47. Corwin, J.; Loury, M.; Gilbert, A.N. Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: Data from the National Geographic Smell Survey. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* **1995**, *50*, 179–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Doty, R.L.; Cameron, E.L. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol. Behav.* **2009**, *97*, 213–228. [[CrossRef](#)]
49. Larsson, M.; Lövdén, M.; Nilsson, L.G. Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol.* **2003**, *112*, 89–103. [[CrossRef](#)]
50. Öberg, C.; Larsson, M.; Bäckman, L. Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing. *JINS* **2002**, *8*, 691–698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Orhan, K.S.; Karabulut, B.; Keleş, N.; Değer, K. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks test. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2012**, *146*, 240–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Fornazieri, M.A.; Doty, R.L.; Bezerra, T.F.P.; de Rezende Pinna, F.; Costa, F.O.; Voegels, R.L.; Silveira-Moriyama, L. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol. Behavior.* **2019**, *198*, 84–89. [[CrossRef](#)]
53. Seo, H.S.; Jeon, K.J.; Hummel, T.; Min, B.C. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2009**, *266*, 1739–1745. [[CrossRef](#)]
54. Menon, C.; Westervelt, H.J.; Jahn, D.R.; Dressel, J.A.; O'Bryant, S.E. Normative performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a multi-ethnic bilingual cohort: A Project Frontier study. *Clin. Neuropsychol.* **2013**, *27*, 946–961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Frye, R.E.; Schwartz, B.S.; Doty, R.L. Dose-Related Effects of Cigarette Smoking on Olfactory Function. *JAMA* **1990**, *263*, 1233–1236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Vennemann, M.M.; Hummel, T.; Berger, K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J. Neurol.* **2008**, *255*, 1121–1126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Venstrom, D.; Amoores, J.E. Olfactory threshold in relation to age, sex, or smoking. *J. Food Sci.* **1968**, *33*, 264–265. [[CrossRef](#)]
58. 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 3000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2007**, *264*, 237–243. [[CrossRef](#)]
59. Kobal, G.; Klimek, L.; Wolfensberger, M.; Gudziol, H.; Temmel, A.; Owen, C.M.; Seeber, H.; Pauli, E.; Hummel, T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2000**, *257*, 205–211. [[CrossRef](#)]
60. Oleszkiewicz, A.; Schriever, V.A.; Croy, I.; Hähner, A.; Hummel, T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2019**, *276*, 719–728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Hummel, T.; Sekinger, B.; Wolf, S.R.; Pauli, E.; Kobal, G. “Sniffin' Sticks”: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Chem. Senses.* **1997**, *22*, 39–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Hsieh, J.W.; Keller, A.; Wong, M.; Jiang, R.S.; Vosshall, L.B. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 11275–11284. [[CrossRef](#)]
63. Oleszkiewicz, A.; Pellegrino, R.; Pusch, K.; Margot, C.; Hummel, T. Chemical complexity of odors increases reliability of olfactory threshold testing. *Sci. Rep.* **2007**, *7*, 39977. [[CrossRef](#)]
64. Oleszkiewicz, A.; Würfel, H.; Han, P.; Hummel, T. Molecularly diverse odors advance olfactory threshold testing. *J. Sens. Stud.* **2018**, e12440. [[CrossRef](#)]
65. Freiherr, J.; Gordon, A.R.; Alden, E.C.; Ponting, A.L.; Hernandez, M.F.; Boesveldt, S.; Lundström, J.N. The 40-item Monell Extended Sniffin' Sticks Identification Test (MONEX-40). *J. Neurosci. Methods.* **2012**, *205*, 10–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

66. Sorokowska, A.; Albrecht, E.; Haehner, A.; Hummel, T. Extended version of the “Sniffin’ Sticks” identification test: Test–retest reliability and validity. *J. Neurosci. Methods*. **2015**, *243*, 111–114. [[CrossRef](#)]
67. Gellrich, J.; Stetzler, C.; Oleszkiewicz, A.; Hummel, T.; Schriever, V.A. Olfactory threshold and odor discrimination ability in children—evaluation of a modified “Sniffin’ Sticks” test. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1928. [[CrossRef](#)]
68. Hummel, T.; Rosenheim, K.; Konnerth, C.G.; 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.* **2001**, *110*, 976–981. [[CrossRef](#)]
69. Schriever, V.A.; Mori, E.; Petters, W.; Boerner, C.; Smitka, M.; Hummel, T. The “Sniffin’ Kids” test—a 14-Item odor identification test for children. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e101086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Mueller, C.; Renner, B. A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the “Sniffin’ Sticks” Identification Test Kit. *Am. J. Rhinol.* **2006**, *20*, 113–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Shu, C.H.; Yuan, B.C. Assessment of odor identification function in Asia using a modified “Sniffin’ Stick” odor identification test. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2008**, *265*, 787–790. [[CrossRef](#)]
72. Yuan, B.C.; Lee, P.L.; Lee, Y.L.; Lin, S.H.; Shu, C.H. Investigation of the Sniffin’ Sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents. *J. Chin. Med. Assoc.* **2010**, *73*, 483–486. [[CrossRef](#)]
73. Oleszkiewicz, A.; Taut, M.; Sorokowska, A.; Radwan, A.; Kamel, R.; Hummel, T. Development of the Arabic version of the “Sniffin’ Sticks” odor identification test. *Eur. Arch. Oto. Rhino. Laryngol.* **2016**, *273*, 1179–1184. [[CrossRef](#)]
74. Mackay-Sim, A.; Grant, L.; Owen, C.; Chant, D.; Silburn, P. Australian norms for a quantitative olfactory function test. *J. Clin. Neurosci.* **2004**, *11*, 874–879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Catana, I.V.; Negoias, S.; Maniu, A.; Cosgarea, M. The assessment of sense of smell in a Romanian northern population: Normative values using “sniffin’ s sticks” olfaction test. *Clujul. Medical.* **2012**, *85*, 218–223.
76. Eibenstein, A.; Fioretti, A.; Lena, C.; Rosati, N.; Ottaviano, I.; Fusetti, M. Olfactory screening test: Experience in 102 Italian subjects. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **2005**, *25*, 18–22. [[PubMed](#)]
77. Konstantinidis, I.; Printza, A.; Genetzaki, S.; Mamali, K.; Kekes, G.; Constantinidis, J. Cultural adaptation of an olfactory identification test: The Greek version of Sniffin’ Sticks. *Rhinology* **2008**, *46*, 292–296. [[PubMed](#)]
78. Ribeiro, J.C.; Simões, J.; Silva, F.; Silva, E.D.; Hummel, C.; Hummel, T.; Paiva, A. Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the “Sniffin’ Sticks” Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0148937. [[CrossRef](#)]
79. Boesveldt, S.; Verbaan, D.; Knol, D.; Van Hilten, J.; Berendse, H. Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. *Rhinology* **2008**, *46*, 131–136. [[PubMed](#)]
80. Neumann, C.; Tsioulos, K.; Merkonidis, C.; Salam, M.; Clark, A.; Philpott, C. Validation study of the “Sniffin’ Sticks” olfactory test in a British population: A preliminary communication. *Clin. Otolaryngol.* **2012**, *37*, 23–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Tekeli, H.; Altundag, A.; Salihoglu, M.; Cayonu, M.; Kendirli, M.T. The applicability of the “Sniffin’ Sticks” olfactory test in a Turkish population. *Med. Sci. Monit.* **2013**, *19*, 1221–1226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Fjaeldstad, A.; Kjaergaard, T.; Van Hartevelt, T.J.; Moeller, A.; Kringelbach, M.L.; Ovesen, T. Olfactory screening: Validation of Sniffin’ Sticks in Denmark. *Clin. Otolaryngol.* **2015**, *40*, 545–550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Niklassen, A.S.; Ovesen, T.; Fernandes, H.; Fjaeldstad, A.W. Danish validation of sniffin’ sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. *Laryngoscope* **2018**, *128*, 1759–1766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Delgado-Losada, M.L.; Delgado-Lima, A.H.; Bouhaben, J. Spanish Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin’ Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Shu, C.H.; Yuan, B.C.; Lin, S.H.; Lin, C.Z. Cross-cultural application of the “Sniffin’ Sticks” odor identification test. *Am. J. Rhinol.* **2007**, *21*, 570–573. [[CrossRef](#)]
86. Doty, R.L.; Shaman, P.; Kimmelman, C.P.; Dann, M.S. University of Pennsylvania Smell Identification Test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* **1984**, *94*, 176–178. [[CrossRef](#)]
87. Čičelienė, J.; Vaičys, Ž.; Rastenyte, D. Development of the Lithuanian Version of Sniffin’ Sticks 12 Odor Identification Test. *Medicina* **2018**, *54*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Jackman, A.H.; Doty, R.L. Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *Laryngoscope* **2005**, *115*, 2209–2212. [[CrossRef](#)]
89. Negoias, S.; Troeger, C.; Rombaux, P.; Halewyck, S.; Hummel, T. Number of descriptors in cued odor identification tests. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2010**, *136*, 296–300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Mueller, C.A.; Grassinger, E.; Naka, A.; Temmel, A.F.; Hummel, T.; Kobal, G. A self-administered odor identification test procedure using the “Sniffin’ Sticks”. *Chem. Senses.* **2006**, *31*, 595–598. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Eluecque, H.; Nguyen, D.T.; Jankowski, R. Influence of random answers on interpretation of the Sniffin’ Stick identification test in nasal polyposis. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **2015**, *132*, 13–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Sorokowska, A.; Albrecht, E.; Hummel, T. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys.* **2015**, *77*, 731–736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Walliczek-Dworschak, U.; Pellegrino, R.; Shangwa, L.; Hummel, C.; Antje, H.; Hummel, T. Olfactory performance can be influenced by the presentation order, background noise, and positive concurrent feedback. *Chem. Senses.* **2016**, *41*, 697–701. [[CrossRef](#)]

94. Markovic, K.; Reulbach, U.; Vassiliadu, A.; Lunkenheimer, J.; Lunkenheimer, B.; Spannenberger, R.; Thuerauf, N. Good News for Elderly Persons: Olfactory Pleasure Increases at Later Stages of the Life Span. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 1287–1293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Fischer, M.; Zopf, Y.; Elm, C.; Pechmann, G.; Hahn, E.G.; Schwab, D.; Kornhuber, J.; Thuerauf, N.J. Subjective and Objective Olfactory Abnormalities in Crohn's disease. *Chem. Senses.* **2014**, *39*, 529–538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Sollai, G.; Barbarossa, T.; Usai, P.; Hummel, T.; Crnjar, R. Association between human olfactory performance and ability to detect single compounds in complex chemical mixtures. *Physiol. Behavior.* **2020**, *217*, 112820. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Sucker, K.; Both, R.; Bischoff, M.; Guski, R.; Winneke, G. Odor frequency and odor annoyance. Part I: Assessment of frequency, intensity and hedonic tone of environmental odors in the field. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **2008**, *81*, 671–682. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Haehner, A.; Mayer, A.-M.; Landis, B.N.; Pournaras, I.; Lill, K.; Gudziol, V.; Hummel, T. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the "Sniffin' Sticks" Test. *Chem. Senses.* **2009**, *34*, 705–711. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Reinbach, H.C.; Allesen-Holm, B.; Kristoffersson, L.; Bredie, W.L. Development of a sensory test method for odor measurement in a package headspace. *J. Sens. Stud.* **2011**, *26*, 118–127. [[CrossRef](#)]
100. Hedner, M.; Larsson, M.; Arnold, N.; Zucco, G.M.; Hummel, T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2010**, *32*, 1062–1067. [[CrossRef](#)]
101. Wehling, E.I.; Nordin, S.; Espeseth, T.; Reinvang, I.; Lundervold, A.J. Familiarity, cued and free odor identification and their association with cognitive functioning in middle aged and older adults. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* **2010**, *17*, 205–219. [[CrossRef](#)]
102. Danthiir, V.; Roberts, R.D.; Pallier, G.; Stankov, L. What the nose knows: Olfaction and cognitive abilities. *Intelligence* **2001**, *29*, 337–361. [[CrossRef](#)]
103. Wechsler, D. *Wechsler Memory Scale*, 4th ed.; NCS Pearson Inc.: San Antonio, TX, USA, 2008.
104. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria. 2018. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 15 December 2020).
105. Schmeiser, C.B.; Welch, C.J. Test development. In *Educational Measurement*, 4th ed.; Brennan, R.L., Ed.; Praeger Publishers: Westport, CT, USA, 2006.
106. Abad, F.; Olea, J.; Ponsoda, V.; García, C. *Medición en Ciencias Sociales y de la Salud*; Síntesis: Madrid, Spain, 2011.
107. Flora, D.B.; Curran, P.J. An empirical evaluation of alternative methods of estimation for confirmatory factor analysis with ordinal data. *Psychol. Methods* **2004**, *9*, 466. [[CrossRef](#)]
108. Hu, L.; Bentler, P.M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct. Equ. Model.* **1999**, *6*, 1–55. [[CrossRef](#)]
109. Zhou, X.; Jenkins, R. Dunning-Kruger effects in face perception. *Cognition* **2020**, *203*, 104345. [[CrossRef](#)]
110. McIntosh, R.D.; Fowler, E.A.; Lyu, T.; Della Sala, S. Wise up: Clarifying the role of metacognition in the Dunning-Kruger effect. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2019**, *148*, 1882–1897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Muller, A.; Sirianni, L.A.; Addante, R.J. Neural correlates of the Dunning-Kruger effect. *Eur. J. Neurosci.* **2021**, *53*, 460–484. [[CrossRef](#)]
112. Muller, A.; Sirianni, L.A.; Addante, R.J. Neurophysiological correlates of the Dunning-Kruger effect. *Eur. J. Neurosci.* **2019**. [[CrossRef](#)]
113. Razani, J.; Chan, A.; Nordin, S.; Murphy, C. Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **2010**, *24*, 291–299. [[CrossRef](#)]
114. Silva, M.M.E.; Mercer, P.B.S.; Witt, M.C.Z.; Pessoa, R.R. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol.* **2018**, *12*, 123–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Tahmasebi, R.; Zehetmayer, S.; Pusswald, G.; Kovacs, G.; Stögmann, E.; Lehner, J. Identification of odors, faces, cities and naming of objects in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Int. Psychogeriatr.* **2019**, *31*, 537–549. [[CrossRef](#)]
116. Conti, M.Z.; Vicini-Chilovi, B.; Riva, M.; Zanetti, M.; Liberini, P.; Padovani, A.M.; Rozzini, L. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin. Neuropsychol.* **2013**, *28*, 391–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Velayudhan, L.; Pritchard, M.; Powell, F.; Proitsi, P.; Lovestone, S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* **2013**, *25*, 1157–1166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Martínez-Arias, M.R.; Hernández Lloreda, M.V.; Hernández Lloreda, M.J. Teoría Clásica de los Tests (TCT) I: El modelo y la fiabilidad de las puntuaciones. In *En. Psicometría*; Alianza Editorial: Madrid, Spain, 2014; pp. 37–67.
119. McCaffrey, R.J.; Ortega, A.; Orsill, S.M.; Nelles, W.B.; Haase, R.F. Practice effects in repeated neuropsychological assessments. *Clin. Neuropsychol.* **1992**, *6*, 32–42. [[CrossRef](#)]
120. McCaffrey, R.J.; Westervelt, H.J. Issues associated with repeated neuropsychological assessments. *Neuropsychol. Rev.* **1995**, *5*, 203–221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5.2 Estudio 2: The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis



Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Gerontology and Geriatrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/archger

The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis

Jaime Bouhaben, Alice Helena Delgado-Lima, María Luisa Delgado-Losada*

Experimental Psychology, Cognitive Processes and Speech Therapy Department, Faculty of Psychology, Complutense University of Madrid, 28223 Pozuelo de Alarcon, Spain

HIGHLIGHTS

- Investigated the association between olfactory deficits in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) through a comprehensive meta-analysis.
- Conducted a thorough database search to identify articles analyzing olfactory status in MCI or AD patients, adhering to PRISMA guidelines for methodological quality assessment.
- Utilized Hedges' *g* effect size statistic to compute standard mean differences and 95% confidence intervals, alongside conducting moderator analysis.
- Found that odor identification exhibited larger effect sizes compared to odor threshold and discrimination in both MCI and AD samples.
- Concluded that olfactory impairments are notably present in MCI, particularly with significant declines in odor identification, similar to the primary sensory deficit observed in AD, suggesting the incorporation of odor identification tests for early AD detection.

ARTICLE INFO

Keywords:

Mild cognitive impairment
Alzheimer's disease
Olfactory dysfunction
Biomarker
Meta-analysis

ABSTRACT

Purpose: This comprehensive meta-analysis investigates the association between olfactory deficits in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD).

Methods: A thorough search across databases identified articles analyzing olfactory status in MCI or AD patients. Methodological quality assessment followed PRISMA guidelines. Hedges' *g* effect size statistic computed standard mean differences and 95% confidence intervals. Moderator analysis was conducted.

Results: Among the included studies (65 for MCI and 61 for AD), odor identification exhibited larger effect sizes compared to odor threshold and discrimination, in both MCI and AD samples. Moderate effect size is found in OI scores in MCI ($k = 65$, $SE = 0.078$, $CI\ 95\% = [-1.151, -0.844]$). Furthermore, compared to MCI, AD had moderate to large heterogeneous effects in olfactory identification ($k = 61$, $g = -2.062$, $SE = 0.125$, $CI\ 95\% = [-2.308, -1.816]$). Global cognitive status is positively related to olfactory identification impairment in both MCI ($k = 57$, $Z = 2.74$, $p = 0.006$) and AD ($k = 53$, $Z = 5.03$, $p < 0.0001$) samples.

Conclusion: Olfactory impairments exhibit a notable and substantial presence in MCI. Among these impairments, odor identification experiences the greatest decline in MCI, mirroring the primary sensory deficit observed in AD. Consequently, the incorporation of a straightforward odor identification test is advisable in the evaluation of individuals vulnerable to the onset of AD, offering a practical screening tool for early detection.

1. Introduction

The rapidly aging population worldwide has contributed to the annually accelerated dementia rates that are projected to triple from the current estimated over 50 million dementia cases by the year 2050 worldwide (World Health Organization (WHO) 2024).

Aging is a natural biological process that is associated with

physiological decline – both physically and cognitively. Cognitive decline, in particular, can impair one's quality of life and is shown to occur both in normal aging and pathological conditions, such as neurodegenerative diseases (Kausler, 1994). Aging is also associated with various debilitating neurodegenerative and physical conditions (Oliveira et al., 2019). Due to advances in health care and the resulting increase in life expectancy of the population as well as the lack of an

* Corresponding author.

E-mail address: mldelgad@ucm.es (M.L. Delgado-Losada).

<https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105425>

Received 27 February 2024; Received in revised form 22 March 2024; Accepted 27 March 2024

Available online 2 April 2024

0167-4943/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

effective treatment, the prevalence of neurodegenerative diseases is increasing and imposing a significant burden on the population (Bettio et al., 2017).

The term mild cognitive impairment (MCI) defines a transient condition that occurs along the progression from normal aging to dementia and comprises a broad clinical spectrum of pre-dementia stages. Standard MCI diagnostic criteria are the following: (1) subjective memory deficit, (2) pathologic performance in mnemonic testing in relation to age and level of schooling, (3) intact activities of daily living, (4) normal cognitive functions, (5) absence of dementia, and (6) lack of other diseases which impair or may alter memory (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999). Approximately 15% of MCI cases were estimated to develop Alzheimer's disease (AD) annually, and there is no effective treatment to cure MCI (Murphy, 2019). Earlier identification and diagnosis of individuals likely to develop AD is critical for potential intervention and treatment early in the course of the disease (Roalf et al., 2013).

AD is considered to be the most common type of dementia in the world. The disease has an estimated prevalence of 10–30% in the population older than 65 years of age with an incidence of 1–3% (Masters et al., 2015). The Alzheimer's Disease International predicted that, with the process of social aging, the number of dementia patients would exceed 152 million by 2050 (Nichols and Vos, 2021). Preventing or even delaying the onset of AD for only a few years could substantially reduce its prevalence and related human and economic burdens (Brookmeyer et al., 1998).

However, challenges remain in differentiating incipient dementia from healthy aging, thus additional methods that provide brief, accurate and cost-effective approaches to predicting the onset of AD are desirable (Mesholam et al., 1998). The current biomarkers to detect MCI are invasive and expensive (e.g., cerebrospinal fluid measurement and neuroimaging) (Kotecha et al., 2018). Sensory impairment may be suggested as an alternative noninvasive biomarker to predict disease conversion. Commonly, more attention is paid to vision and hearing impairments as these senses significantly disrupt one's daily life. However, sense of smell has been proposed as a stronger predictive tool for diagnosing AD-related dementia in the prodromal stage (Brai et al., 2020). Pathological changes of AD were observed in olfactory regions at an initial stage (including entorhinal cortex, olfactory bulb, and olfactory nucleus), while structural and functional abnormalities in olfactory regions had been reported in AD patients (Braak & Del Tredici, 2015). Furthermore, longitudinal research suggests that olfactory impairment, particularly the rapid decline in olfactory identification, may predict decline of cognition and the progression of AD (Pacyna et al., 2023). According to previous studies, the earliest sign of cognitive decline can be detected by olfactory function tests due to the anatomical proximity of the brain structures that control olfaction and cognition (Devanand et al., 2008; Djordjevic et al., 2008; RS Wilson et al., 2007).

Since olfactory dysfunction (OD) may manifest early in neurodegenerative diseases, it represents an important early clinical symptom suggestive of neurodegeneration (Gallarda & Lledo, 2012). Nevertheless, it also occurs in a large variety of other neurological diseases (Attems et al., 2014; Doty & Kamath, 2014). OD significantly impairs physical well-being, quality of life, enjoyment of food, everyday safety, and is associated with increased mortality in older adults (Gopinath et al., 2012; Wilson et al., 2011).

Different studies have measured olfactory performance in MCI. Deficits are observed in multiple olfactory domains, including odor threshold, discrimination and identification. Several of these studies find that olfactory deficits precede the onset of illness (Devanand et al., 2000; Morgan et al., 1995) distinguish patients with prodromal symptoms (eg, MCI) from healthy older adults (RS Wilson et al., 2007; Vyhnalek et al., 2015) and may predict which vulnerable individuals are most likely to develop AD (Devanand et al., 2000; RS Wilson et al., 2007; Roberts et al., 2016; Conti et al., 2013).

Several lines of evidence implicate alterations of the olfactory system

in the pathogenesis of Alzheimer's type dementia. Deficits in odor identification are large and likely denote fundamental neuroanatomic and neurophysiologic abnormalities that are specific to the peripheral olfactory system (Devanand et al., 2008; Davies et al., 1993) and primary olfactory cortex (Vasavada et al., 2015). Poorer olfactory ability is associated with structural brain changes in the hippocampus and entorhinal cortex, two regions affected in dementia (Devanand et al., 2007; Marigliano et al., 2014). Most importantly, olfactory dysfunction is correlated with AD pathology on postmortem examination (DW Wesson et al., 2010).

To date, several published studies have reported a general decrease in olfactory function among MCI subjects. This decrease is also correlated with cognitive decline – but not with olfactory bulb volume loss (Servello et al., 2015) and with progression to AD dementia (Roberts et al., 2016). Therefore, when analyzed in addition to AD biomarkers, it may increase the likelihood of identifying those at highest risk for cognitive decline and progression to MCI (Fullard et al., 2016). Several studies indicate that the Olfactory Identification Test alone may function as a screening test for olfactory dysfunction or follow-up of olfactory function (Kotecha et al., 2018).

Previous studies also reported that the MCI had impaired smell identification compared with the healthy control (Devanand et al., 2010; Liang et al., 2016; Tonacci et al., 2017). Longitudinal studies showed that cognitively intact older adults with smell identification impairment at baseline subsequently developed MCI in the follow-up (RS Wilson et al., 2007; Roberts et al., 2016; Palta et al., 2018).

However, most of the studies published to date appear to have several methodological limitations, given that a number of these studies only employ the smell identification test to assess overall olfactory function (Liang et al., 2016; Yoon et al., 2015), undoubtedly a limited approach; in other cases, the studies were conducted on relatively small cohorts (Djordjevic et al., 2008; Huat et al., 2015).

In this line of investigation, endeavors have been dedicated to synthesizing and elucidating the association between OD and MCI and AD. In 2017 Roalf and colleagues (Roalf et al., 2017) meticulously examined 31 studies to probe the nature of OD in MCI. With similar focus, Jung and colleagues (Jung et al., 2019) analyzed 12 articles and their effect sizes in both MCI and AD. Concurrently, Kotecha and colleagues (Kotecha et al., 2018) conducted a meta-analysis, comprising a sample of 10 studies, to investigate the potential of olfactory alterations as a biomarker for AD.

In light of the existing gaps in our understanding, this comprehensive meta-analysis seeks to illuminate the olfactory deficits inherent in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. By meticulously reviewing and analyzing the existing body of literature, this study aims to synthesize, update, and present reliable information concerning the prevalence of OD in MCI and AD. Moreover, to explore the substantial potential of OD to serve as a biomarker for neurodegeneration such as MCI or AD. Through this meticulous investigation, this study aims to contribute significantly to the field, enhancing the comprehension of the intricate relationship between olfactory impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

2. Materials and methods

2.1. Search strategy

An extensive literature search and review was carried out to identify studies that conducted an olfactory evaluation in a sample with a diagnosis of MCI. Articles whose publication period was between 1997 and May 2023 were taken into account.

Initially, articles were searched in English, Spanish and Portuguese. Electronic database retrieval included ProQuest, Pubmed, Scopus using the following keywords: "olfactory", "smell", "smelling", "odor", "sniff", "olfaction", "anosmia", "olfactory dysfunction", "olfactory function", "olfactory performance" combined with "mild cognitive

impairment”, “dementia”, “alzheimer”, “cognitive impairment” and “mci”. Keywords were properly chained and adapted for each database. Moreover, references of all studies were also examined for possible additional publications. Later on, another search was yielded using Google Academic in order to retrieve possible additional studies that may have been left over on the initial search. Zotero was employed in order to manage references and articles’ coding was performed through Microsoft Excel.

2.2. Review strategy

According to the research topic and summary, two researchers independently (JB and AHDL) identified possible valid studies based on title and abstract. Keywords specified in database searching were employed by researchers to help with title screening. After that, abstracts of these titles were selected abstracts for full review based on inclusion/exclusion criteria. Two of the authors (JB and AHDL), using a standardized form, extracted data, narrative synthesis and vote counting methods were used to summarize and interpret study data. Any disagreement was resolved by consulting a third party investigator (MLDL). The current study was reported in accordance with the latest PRISMA guidelines (Arya et al., 2021).

2.3. Quality assessment

Qualitative assessment of the risk of bias for each primary study included within the final sample was performed. The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) was the chosen tool to execute this analysis (Wells et al., 2011).

Two researchers (AHDL and JB) performed the assessment, which consisted in a global score of 9 stars (or points) based on a rating system

over three domains: selection of study population (0–4), comparability of study groups (0–2) and ascertainment of outcome (for cohort studies) or exposure (for case–control studies) (0–3). Global score ranges from 0 (low quality) to 9 (high quality). Both researchers (AHDL and JB) discussed all differences to establish an agreement for each study’s risk-of-bias. Quality assessment results are disclosed in Supplementary Table 1.

2.4. Eligibility criteria

All studies included within the present meta-analysis had to fulfill the following inclusion criteria: (i) participants were diagnosed with Alzheimer’s disease (AD) or mild cognitive impairment (MCI), according with clinical criteria (i.e., Peterson criteria in MCI (Petersen, 2004); and NINCDS-ADRDA criteria in MA (McKhann et al., 1984)); (ii) studies must include one control group of age-matched healthy participants; (iii) olfactory performance was assessed with a validated, standardized and objective tool (i.e. Sniffin’ Sticks Olfactory Test, University of Pennsylvania Smell Identification Test; but no self-reported questionnaires) in both experimental and control groups; (iv) studies have to provide enough data or statistical information to compute effect size between case and control groups (at least sample size, mean and variances or t/F statistics); and (v) study papers should be written in English, Spanish or Portuguese.

Exclusion criteria were: (i) publications of no primary studies, such as reviews, editor’s letters, etc.; (ii) studies which assess olfaction with *ad-hoc* tasks or instruments (i.e. instruments which are not validated in the referenced population); (iii) studies whose experimental groups (MCI or AD) were under pharmacological treatment and (iv) non-peer reviewed studies.

Original purpose of primary studies did not suppose any restriction.

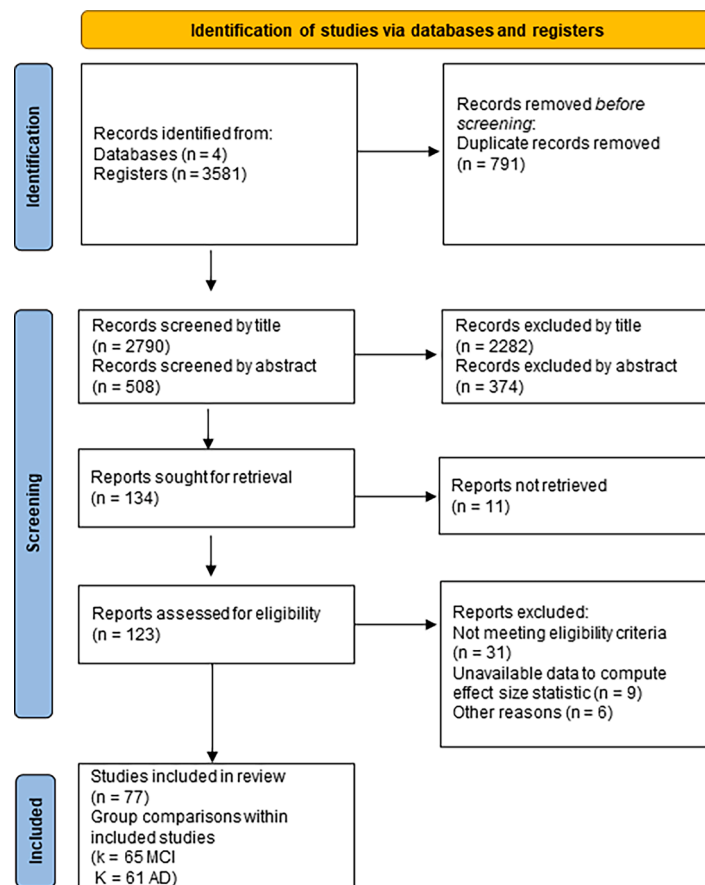


Fig. 1. PRISMA Flow Diagram of primary studies.

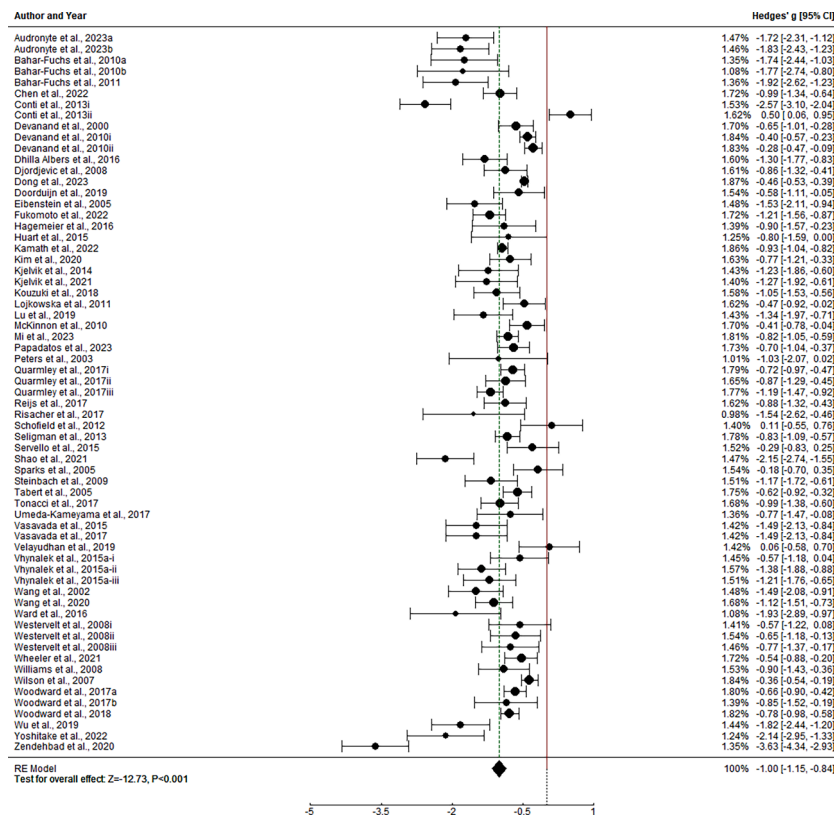


Fig. 2. Forest plot for MCI studies: OI score.

2.5. Coding procedures

Two of the authors (JB and AHDL) independently coded each article for relevant information including sample selection, sample size, main statistics necessary to the computation of effect size, and information necessary for the moderator analyses.

2.6. Statistical methods

The complete set of analyses was performed with the *metafor* package (Viechtbauer, 2010) of R software, version 3.5.2 (Team RC, 2016). All analyses were performed with significance level set at $\alpha = 0.05$.

Firstly, effect sizes were calculated as Hedges' g (standardized mean differences, SMD) between experimental (MCI or AD) and control (healthy participants) groups for each study comparison. In studies with both MCI and AD groups, effect size was computed separately for each diagnosis. For some studies, mean and standard deviations were not available, so F tests or t-statistics were used to calculate effect size. Those studies with not enough statistical information to compute effect size were withdrawn from the final sample. These missing studies were handled in publication bias analyses. Differences between study sample sizes were controlled by weighting each study according to its inverse variance estimate. This procedure was formulated by Hedges (Hedges, 1982). All effect sizes were computed as experimental minus control, so negative effect sizes favor control groups.

Once Hedges' g and variance estimates were computed for each primary study, random-effect models were estimated in order to obtain meta-analytic effect sizes, with restricted maximum likelihood (REML) as estimation method (Viechtbauer, 2005). Sample sizes were controlled by the inverse-variance weights method. Weights for primary studies are reported as percentages in each forest plot (Figs. 2, 3, 4, 5, 6). Meta-analytic effect size was calculated for olfactory identification (OI), olfactory discrimination (OD), olfactory threshold (OT) and olfactory function (TDI) in both MCI and AD, separately. Furthermore, Cochran's

Q tests were performed for each model to study effect size homogeneity across primary studies. The degree of heterogeneity in each model was estimated through I^2 index. In those models where heterogeneity between primary effects was statistically different from 0, moderator analysis was performed through meta-regression, with also REML estimation method. Categorical moderators were introduced in meta-regression models after its coding into dichotomous variables (dummy variables). For these meta-regression analyses, the method exposed in similar meta-analysis studies (Roalf et al., 2017; Jung et al., 2019) was followed. No interaction effects were tested, as not enough empirical evidence is found in relation to them. Due to potential multiple testing issues, corrected alpha value in meta-regression was set at $0.05/7 = 0.0071$ (Bonferroni method, with seven moderator variables tested in meta-regression).

For the secondary experiment, studies which analyze the differences between AD and MCI groups ($k = 38$) were explored. Then, Hedges' g and variance estimates were calculated as standardized mean differences between AD and MCI scores in OI, OD, OT and TDI. Plus, random-effect models, with also REML estimation, were computed in order to achieve the meta-analytic effect of AD conversion compared to MCI. Cochran's Q tests were also performed for each model to study effect size homogeneity. As it was stated before, in those models where heterogeneity between primary effects was statistically different from 0, moderator analysis was performed through meta-regression. Corrected alpha value was also set at 0.0071.

In addition, publication bias was addressed by four different approaches. Publication bias might be defined as the trend to publish studies whose results tend to the same conclusion, leaving aside some others with negative results. This trend triggers a serious bias in the scientific literature, as authors are more reluctant to publish negative results. Firstly, evidence of publication bias was searched through visual inspection of funnel plots. Then, Egger's regression test (Egger et al., 1997) was performed in order to assess potential asymmetry of those funnel plots. Finally, Duval and Tweedie's *trim and fill* (Duval &

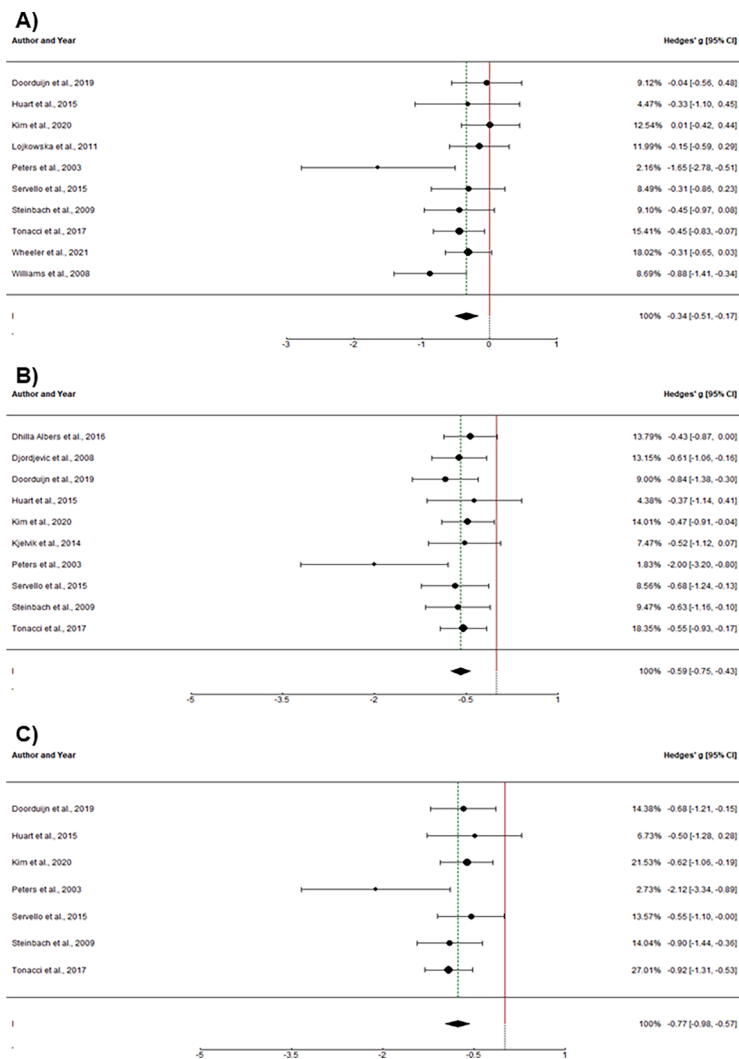


Fig. 3. Forest plot for MCI studies: A) OT score, B) OD score and C) TDI score.

Tweedie, 2000) method was applied, alongside with the computation of fail-safe N number (number of null studies which are required to be introduced into the meta-analysis to cancel the observed effect) by Rosenthal (Rosenthal, 1979) method.

2.7. Moderators

As statistically significant heterogeneity within meta-analytic models is expected, key moderators of interest were coded for each study. Moderator analysis comprised the following variables: i) age (numeric, mean age of MCI/AD sample), ii) sex (numeric, proportion of men in MCI/AD sample), iii) years of education (numeric, years of education on average in MCI/AD sample), iv) diagnostic subtypes (categorical, amnesic MCI, single-domain MCI, multiple-domains MCI or mixed MCI within MCI diagnosis and early-stage AD or mid-stage AD regarding Alzheimer’s Disease), v) olfactory test (categorical, Sniffin’ Sticks Olfactory Test, UPSIT, Brief Smell Identification Test or others) vi) global cognitive status (numeric, standardized mean difference MCI/AD vs control score in MoCA/MMSE) and vii) semantic memory status (numeric, standardized mean difference MCI/AD vs control in a semantic memory test) and viii) quality assessment score (numeric, NOS score)

3. Results

3.1. Search results

Firstly, 3581 article titles were found in the initial search. The relation between databases and articles is as follows: Scopus (946 records), ProQuest (1968 records) and Pubmed (667 records). In addition, a thorough manual review of articles in Google Scholar was performed using cross-references from identified original articles and reviews (11 records). From this initial pool of records, 791 were duplicates. The remaining 2790 references were screened, first, by title (2282 excluded) and then by abstract (374 excluded). Finally, 134 references were intended to be retrieved. 9 studies were excluded because not enough information was provided to compute the proper effect size. In the final stage, 77 studies were eventually included in the final sample (65 MCI-controls comparisons and 61 CE-controls comparisons). Search results are summarized in PRISMA Flow Diagram (Fig. 1) and Table 1. Supplementary Table S2 includes the specific keyword search chain for each database.

3.2. Overall meta-analysis results

3.2.1. Mild cognitive impairment studies

Analysis of MCI studies on olfactory identification performance shows control-MCI meta-analytical effect of $g = -0.998$ ($k = 65$, $SE =$

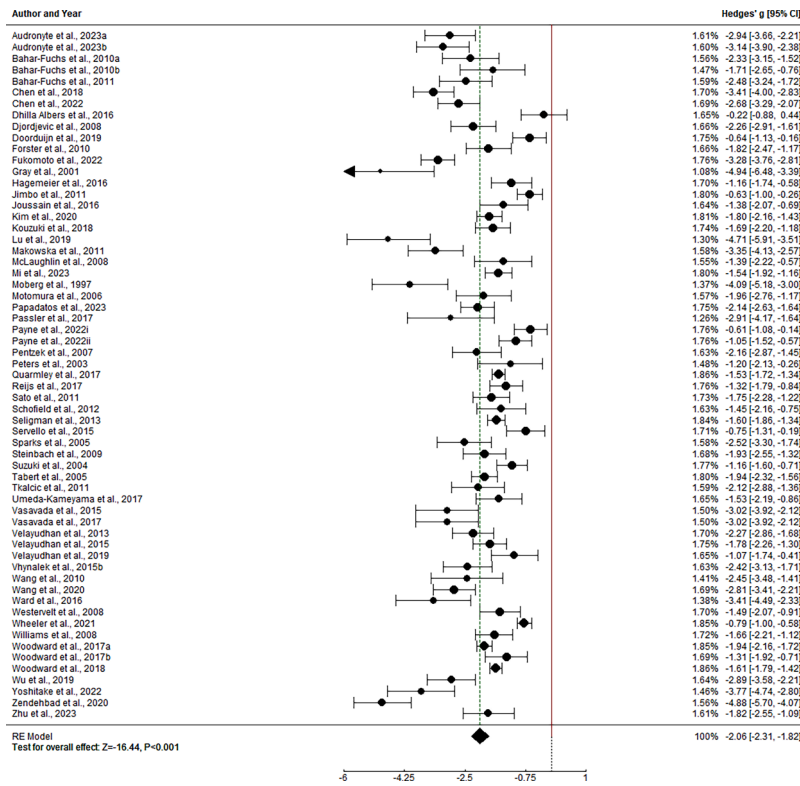


Fig. 4. Forest plot for AD studies: OI score.

0.078, CI 95% = [-1.151, -0.844]). Heterogeneity percentage is $I^2 = 92.36\%$ ($Q(64) = 468.793, p < 0.0001$), so further analysis of moderators is suitable.

The pool of studies regarding OT, OD and TDI is significantly smaller. Olfactory threshold model displays $g = -0.339$ ($k = 10, SE = 0.087, CI 95\% = [-0.509, -0.17]$), with irrelevant heterogeneity of $I^2 = 15.76\%$ ($Q(9) = 14.043, p = 0.121$). Next, effect size for olfactory discrimination is $g = -0.592$ ($k = 10, SE = 0.083, CI 95\% = [-0.755, -0.43]$), with heterogeneity not statistically different from 0 ($I^2 = 0.01\%, Q(9) = 7.483, p = 0.587$). Finally, meta-analysis of global olfactory function (TDI) reveals an effect size of $g = -0.773$ ($k = 7, SE = 0.103, CI 95\% = [-0.976, -0.571]$) and no statistically significant heterogeneity ($I^2 = 12.32\%, Q(6) = 7.051, p = 0.316$).

3.2.2. Alzheimer's disease studies

Analysis of AD studies on olfactory identification performance shows control-AD meta-analytical effect of $g = -2.062$ ($k = 61, SE = 0.125, CI 95\% = [-2.308, -1.816]$). Heterogeneity percentage is $I^2 = 93.14\%$ ($Q(60) = 559.987, p < 0.0001$).

As previously stated, the number of studies which measure OT, OD and TDI is significantly smaller. Olfactory threshold model results in $g = -0.739$ ($k = 12, SE = 0.228, CI 95\% = [-1.187, -0.291]$), with statistically significant heterogeneity of $I^2 = 91.7\%$ ($Q(11) = 98.375, p < 0.0001$). Next, effect size for olfactory discrimination is $g = -1.205$ ($k = 8, SE = 0.126, CI 95\% = [-1.452, -0.958]$), with heterogeneity not statistically different from 0 ($I^2 = 35.75\%, Q(7) = 10.221, p = 0.176$). Finally, meta-analysis of global olfactory function (TDI) reveals an effect size of $g = -1.446$ ($k = 8, SE = 0.139, CI 95\% = [-1.72, -1.172]$) and barely statistically significant heterogeneity ($I^2 = 49.91\%, Q(7) = 13.778, p = 0.05$). In the light of these results, moderator analyses were performed on OI, OT and TDI.

3.3. Moderator analysis

3.3.1. Sex, age and years of education

Firstly, analysis of sex composition (proportion of men) within primary study samples was performed. Regarding OI in MCI samples, no statistical differences might be appreciated ($k = 64, Z = -1.157, p = 0.247$). Similar results are shown in AD samples ($k = 59, Z = -1.35, p = 0.177$). Heterogeneity in OT and TDI for AD samples was significant, but the effect of sex composition as moderator variable was not different from 0 in neither olfactory measures ($k = 11, Z = -1.765, p = 0.077$ and $k = 6, Z = 0.845, p = 0.398$, respectively).

Secondly, analysis of age was performed. For MCI studies, mean age relation with olfactory identification was not statistically different from 0 ($k = 65, Z = 0.072, p = 0.943$). Similar results are found for AD studies in olfactory identification ($k = 61, Z = -0.751, p = 0.453$), olfactory threshold ($k = 12, Z = 0.041, p = 0.967$) and global olfaction ($k = 7, Z = -1.27, p = 0.205$).

Finally, years of overall education in MCI/AD groups variable was analyzed. In MCI samples, this analysis did not reveal any significant effect for olfactory identification ($k = 45, Z = 1.157, p = 0.247$). However, this analysis in AD samples yielded a positive relation ($k = 41, Z = 2.07, p = 0.038$), under uncorrected alpha value. For global olfaction (TDI) and olfactory threshold, there was no study which provides information about years of education.

3.3.2. Olfactory test

Olfactory test influences in OI for MCI studies, under uncorrected alpha value ($Q(3) = 10.107, p = 0.018$). These results did not replicate in the AD sample, neither in OI ($Q(3) = 1.756, p = 0.624$) or TDI ($Q(1) = 0.488, p = 0.484$). However, the olfactory test seems to influence OT for AD studies ($Q(1) = 7.592, p = 0.006$), but this result is based only in $k = 2$ studies, so it should be taken carefully.

3.3.3. MCI/AD subtypes

In MCI studies, analysis of MCI subtypes did not reveal a statistically

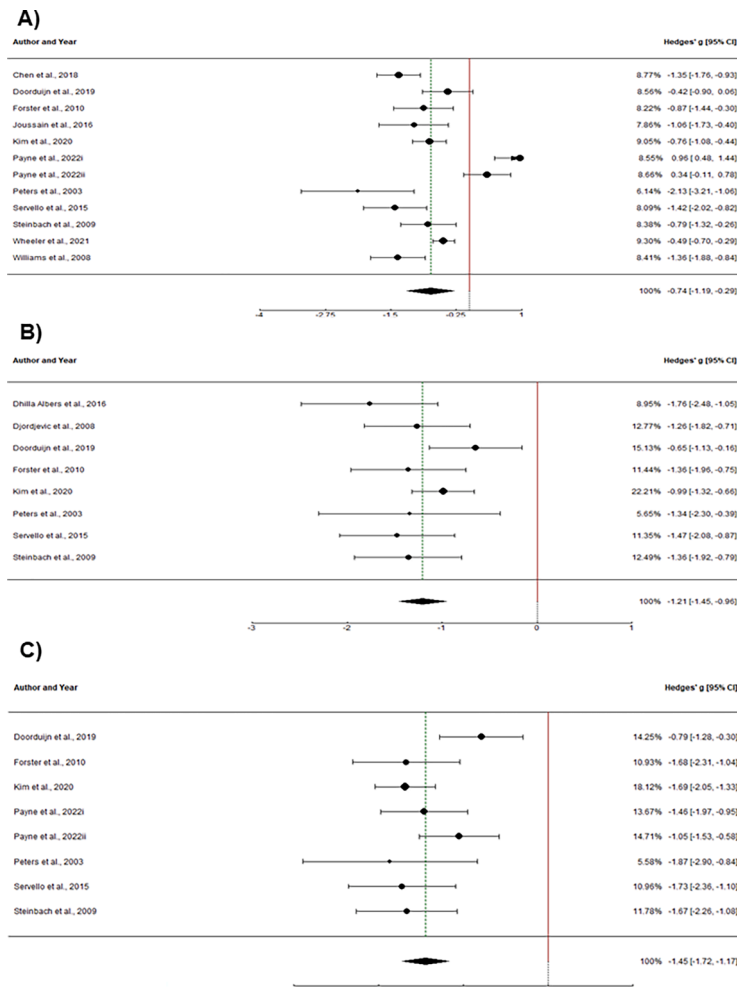


Fig. 5. Forest plot for AD studies: A) OT score, B) OD score and C) TDI score.

significant effect on olfactory identification ($Q(3) = 0.293, p = 0.961$). However, in AD, Alzheimer's stage is positively related to olfactory identification (under uncorrected alpha value), as effect sizes tend to be greater as AD is more developed (i.e. mid-stage AD) ($k = 61, Z = 2.513, p = 0.012$). Nevertheless, these results did not replicate in olfactory threshold ($k = 12, Z = 0.608, p = 0.543$) and global olfaction ($k = 7, Z = 0.9, p = 0.368$).

3.3.4. Global cognitive status

Global cognitive status was obtained from MMSE or MoCA scores between MCI/AD and control groups. Analysis of global cognitive status in MCI studies for OI reveals a statistically significant effect ($k = 57, Z = 2.74, p = 0.006$). Similar results are found in AD studies in OI ($k = 53, Z = 5.03, p < 0.0001$), but not in OT ($k = 12, Z = 1.303, p = 0.193$) nor global olfaction ($k = 7, Z = 1.03, p = 0.303$). Both results are maintained after multiple testing correction. These effects in both MCI and AD imply that cognitive impairment is related to olfactory identification dysfunction.

3.3.5. Semantic memory status

Finally, semantic memory was tested as a potential moderator variable in olfactory dysfunction. Similar to global cognitive status, semantic memory status was obtained from test scores which measures. However, no effect of this variable was found for OI, neither in MCI ($k = 32, Z = 1.151, p = 0.249$) nor AD ($k = 15, Z = -0.178, p = 0.585$). This moderator test was not performed in OT and TDI for AD due to the lack of primary studies with semantic memory measures.

3.3.6. Risk-of-bias assessment

Quality assessment was obtained from NOS scale. Regarding OI in MCI studies, no effect of this variable was found ($k = 65, Z = 0.429, p = 0.668$). A similar result is found in OI for AD studies ($k = 61, Z = 0.814, p = 0.416$). Therefore, risk-of-bias of each primary study seems to have no statistically significant effect.

3.4. MCI vs ad comparison

Meta-analytic effect size between AD and MCI was estimated over a pool of primary studies which compare both AD vs. MCI samples. Firstly, OI model yields an effect size of $g = -0.816$ ($k = 38, SE = 0.075, CI 95\% = [-0.962, -0.671]$), with statistically significant heterogeneity of $I^2 = 78.61\%$ ($Q(43) = 165.81, p < 0.0001$). Next, meta-analysis on OD shows an effect size of $g = -0.509$ ($k = 7, SE = 0.146, CI 95\% = [-0.796, -0.222]$), but its homogeneity is statistically no different from 0 ($I^2 = 42.33\%, Q(6) = 10.7, p = 0.098$). Following, model with OT scores gives an overall effect size of $g = -0.461$ ($k = 7, SE = 0.117, CI 95\% = [-0.692, -0.231]$), with also no statistically significant heterogeneity ($I^2 = 27.25\%, Q(6) = 7.252, p = 0.298$). Finally, TDI model points a meta-analytic effect of $g = -0.508$ ($k = 4, SE = 0.201, CI 95\% = [-0.902, -0.115]$), with no statistically significant heterogeneity of $I^2 = 46.2\%$ ($Q(3) = 5.401, p = 0.145$).

Therefore, moderator analysis was applied only in the OI model. No effect was found in age ($k = 38, Z = 0.852, p = 0.394$), sex ($k = 38, Z = 0.6, p = 0.548$) nor years of education ($k = 26, Z = 0.421, p = 0.659$), in the first place. Neither in MCI subtype ($k = 38, Q(3) = 3.467, p = 0.325$).

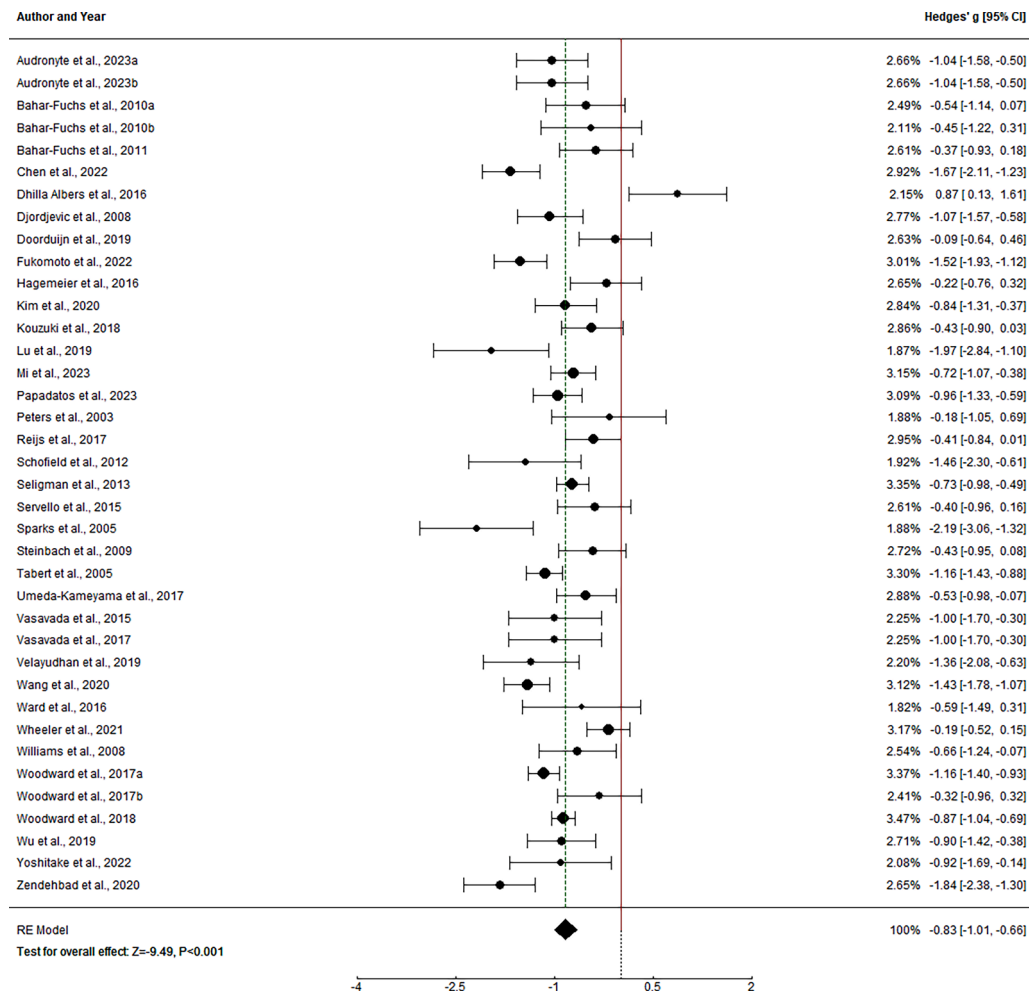


Fig. 6. Forest plot for MCI vs AD studies: OI score.

nor in the olfactory test ($k = 38, Q(3) = 0.565, p = 0.904$). Nevertheless, as expected because of previous results in MCI/AD vs Control, global cognitive status, measured as mean difference between AD and MCI, has a positive moderator effect in olfactory dysfunction ($k = 35, Z = 2.99, p = 0.002$). These results sustain what has been stated before: cognitive impairment is related to olfactory identification dysfunction. Furthermore, semantic memory is also positively related to olfactory identification ($k = 15, Z = 2.071, p = 0.038$).

3.5. Publication bias

Publication bias was analyzed over Olfactory Identification meta-analysis models, as those comprise the complete sample of studies. These analyses have been calculated in MCI and AD separately because, although these topics are similar, literature between them is slightly different. Having this in mind, several analyses were performed in order to account for publication bias.

Firstly, the funnel plot for MCI's meta-analysis is displayed in Fig. 7 (A). Visual inspection of the respective funnel plot shows no signs of asymmetry, which may evidence a proper estimation of meta-analytic effect size. However, Egger's test points to a statistically significant potential asymmetry ($Z = -3.979, p < 0.0001$). Due to sample size ($k = 65$), slight differences in asymmetry might reach statistical significance. Following, Duval and Tweedie's trim and fill method was applied to this model. This procedure points that no significant number of studies were missing from analysis, as equal effect size was estimated through this method ($g = -0.998$). To conclude, fail-safe N was calculated through

Rosenthal (1979) procedure and 30,349 null studies would be required to cancel the observed effect.

Furthermore, regarding AD's meta-analysis, its funnel plot may be checked in Fig. 7(B). Visual inspection of this funnel plot also shows no signs of asymmetry, with studies at both sides of overall effect size. Nevertheless, Egger's test (Egger et al., 1997) points to a statistically significant potential asymmetry ($Z = -5.69, p < 0.0001$). Possible explanation is similar: slight differences in asymmetry (i.e. primary effect sizes between -4 and -5) might reach statistical significance due to sample size ($k = 61$). Next, Duval and Tweedie's trim and fill method was applied to this model (Duval & Tweedie, 2000). This procedure points that no significant number of studies were missing from analysis, as similar effect size was estimated through this method ($g = -2.062$). To conclude, fail-safe N was calculated through Rosenthal (1979) (Rosenthal, 1979) procedure and 63,073 null studies would be required to cancel the observed effect.

To summarize, these results support the statement that the current sample of primary studies might be a representative sample of all the studies about the effect of MCI and AD in olfactory function (olfactory identification, mainly).

4. Discussion

This meta-analytic study broadens the existing literature on olfactory function in individuals with MCI and AD. It achieves this by measuring the extent of olfactory deficits in comparison to healthy subjects and identifying potential moderator variables that impact psychophysical

Table 1
Primary studies of olfactory function in MCI/AD.

Primary study	Year	Country	MCI/AD	Subgroup	Ne	Nc	Olfactory test	Olfactory measure
(E Audronyte et al., 2023)	2023	Lithuania	MCI	mixed-MCI	30	30	Sniffin Sticks	OI
(E Audronyte et al., 2023)	2023	Lithuania	AD	early-AD	30	30	Sniffin Sticks	OI
(E Audronyte et al., 2023)	2023	Lithuania	MCI	mixed-MCI	30	30	Sniffin Sticks	OI
(E Audronyte et al., 2023)	2023	Lithuania	AD	early-AD	30	30	Sniffin Sticks	OI
(A Bahar-Fuchs et al., 2010)	2010	Australia	MCI	aMCI	24	19	UPSIT	OI
(A Bahar-Fuchs et al., 2010)	2010	Australia	AD	early-AD	20	19	UPSIT	OI
(A Bahar-Fuchs et al., 2010)	2010	Australia	MCI	aMCI	13	10	UPSIT	OI
(A Bahar-Fuchs et al., 2010)	2010	Australia	AD	early-AD	14	10	UPSIT	OI
(Bahar-Fuchs et al., 2011)	2011	Australia	MCI	aMCI	25	22	UPSIT	OI
(Bahar-Fuchs et al., 2011)	2011	Australia	AD	early-AD	25	22	UPSIT	OI
(Chen et al., 2018)	2018	China	AD	mid-AD	50	60	Sniffin Sticks	OT, OI
(Chen et al., 2022)	2022	China	MCI	mixed-MCI	118	50	Sniffin Sticks	OI
(Chen et al., 2022)	2022	China	AD	mid-AD	31	50	Sniffin Sticks	OI
(Conti et al., 2013)	2013	Italy	MCI	mixed-MCI	53	46	UPSIT	OI
(Conti et al., 2013)	2013	Italy	MCI	mixed-MCI	35	46	UPSIT	OI
(Devanand et al., 2000)	2000	USA	MCI	mixed-MCI	90	45	UPSIT	OI
(Devanand et al., 2010)	2010	USA	MCI	aMCI	170	802	UPSIT	OI
(Devanand et al., 2010)	2010	USA	MCI	mdMCI	120	802	UPSIT	OI
(Dhillia Albers et al., 2016)	2016	USA	MCI	mixed-MCI	29	70	Other	OD, OI
(Dhillia Albers et al., 2016)	2016	USA	AD	early-AD	10	70	Other	OD, OI
(Djordjevic et al., 2008)	2008	Canada	MCI	aMCI	51	33	Other	OI
(Djordjevic et al., 2008)	2008	Canada	MCI	aMCI	51	33	UPSIT	OI
(Djordjevic et al., 2008)	2008	Canada	AD	mid-AD	27	33	Other	OI
(Djordjevic et al., 2008)	2008	Canada	AD	mid-AD	27	33	UPSIT	OI
(Dong et al., 2022)	2023	China	MCI	mixed-MCI	1102	3112	Sniffin Sticks	OI
(Doorduijn et al., 2020)	2019	Netherlands	MCI	mixed-MCI	22	40	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Doorduijn et al., 2020)	2019	Netherlands	AD	early-AD	30	40	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Eibenstein et al., 2005)	2005	Italy	MCI	aMCI	29	29	Other	OI
(Förster et al., 2010)	2010	Germany	AD	early-AD	24	28	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Fukumoto et al., 2022)	2022	Japan	MCI	aMCI	61	100	Other	OI
(Fukumoto et al., 2022)	2022	Japan	AD	mid-AD	62	100	Other	OI
(Gray et al., 2001)	2001	United Kingdom	AD	early-AD	13	13	UPSIT	OI
(Hagemeier et al., 2016)	2016	USA	MCI	aMCI	19	19	UPSIT	OI
(Hagemeier et al., 2016)	2016	USA	AD	early-AD	42	19	UPSIT	OI
(Huart et al., 2015)	2015	Belgium	MCI	mixed-MCI	13	13	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Jimbo et al., 2011)	2011	Japan	AD	early-AD	109	40	Other	OI
(Joussain et al., 2016)	2016	France	AD	early-AD	20	20	Other	OT, OI
(Kamath et al., 2022)	2022	USA	MCI	mixed-MCI	564	935	Sniffin Sticks	OI
(Kim et al., 2020)	2020	South Korea	MCI	mixed-MCI	26	104	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Kim et al., 2020)	2020	South Korea	AD	mid-AD	65	104	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Kjelvik et al., 2014)	2014	Norway	MCI	aMCI	18	30	Sniffin Sticks	OD, OI
(Kjelvik et al., 2021)	2021	Norway	MCI	aMCI	17	28	Sniffin Sticks	OI
(Kouzuki et al., 2018)	2018	Japan	MCI	aMCI	34	40	UPSIT	OI
(Kouzuki et al., 2018)	2018	Japan	AD	early-AD	40	40	UPSIT	OI
(Lojkowska et al., 2011)	2011	Poland	MCI	mixed-MCI	49	33	Sniffin Sticks	OT, OI
(Lu et al., 2019)	2019	China	MCI	mixed-MCI	19	31	UPSIT	OI
(Lu et al., 2019)	2019	China	AD	early-AD	12	31	UPSIT	OI
(Makowska et al., 2011)	2011	Poland	AD	early-AD	30	30	Other	OI
(Mckinnon et al., 2010)	2010	USA	MCI	mixed-MCI	33	207	UPSIT	OI
(McLaughlin & Westervelt, 2008)	2008	USA	AD	early-AD	14	14	B-SIT	OI
(Mi et al., 2023)	2023	China	MCI	mixed-MCI	188	136	Other	OI
(Mi et al., 2023)	2023	China	AD	early-AD	42	136	Other	OI
(Moberg et al., 1997)	1997	USA	AD	early-AD	20	20	UPSIT	OI
(Motomura & Tomota, 2006)	2006	Japan	AD	mid-AD	12	30	UPSIT	OI
(Papadatos & Phillips, 2023)	2023	Greece	MCI	mixed-MCI	101	55	B-SIT	OI
(Papadatos & Phillips, 2023)	2023	Greece	AD	early-AD	45	55	B-SIT	OI
(Passler et al., 2017)	2017	USA	AD	early-AD	7	14	UPSIT	OI
(Payne et al., 2022)	2022	Canada	AD	early-AD	31	45	Other	TDI, OT, OI
(Payne et al., 2022)	2022	Canada	AD	early-AD	32	49	Other	TDI, OT, OI
(Pentzek et al., 2007)	2007	Germany	AD	early-AD	20	30	Sniffin Sticks	OI
(Peters et al., 2003)	2003	Germany	MCI	mixed-MCI	8	8	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Peters et al., 2003)	2003	Germany	AD	early-AD	14	8	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Quarmley et al., 2017)	2017	USA	AD	mid-AD	262	292	Sniffin Sticks	OI
(Quarmley et al., 2017)	2017	USA	MCI	aMCI	80	292	Sniffin Sticks	OI
(Quarmley et al., 2017)	2017	USA	MCI	sdMCI	24	292	Sniffin Sticks	OI
(Quarmley et al., 2017)	2017	USA	MCI	mdMCI	70	292	Sniffin Sticks	OI
(Reijs et al., 2017)	2017	Netherlands	MCI	mixed-MCI	45	40	B-SIT	OI
(Reijs et al., 2017)	2017	Netherlands	AD	early-AD	42	40	B-SIT	OI
(Risacher et al., 2017)	2017	USA	MCI	mixed-MCI	5	19	UPSIT	OI
(Sato et al., 2011)	2011	Japan	AD	early-AD	48	31	Other	OI
(Schofield et al., 2012)	2012	Australia	MCI	mixed-MCI	13	29	UPSIT	OI
(Schofield et al., 2012)	2012	Australia	AD	early-AD	14	29	UPSIT	OI
(Seligman et al., 2013)	2013	USA	MCI	mixed-MCI	112	132	Sniffin Sticks	OI
(Seligman et al., 2013)	2013	USA	AD	early-AD	172	132	Sniffin Sticks	OI

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Primary study	Year	Country	MCI/AD	Subgroup	Ne	Nc	Olfactory test	Olfactory measure
(Servello et al., 2015)	2015	Italy	MCI	aMCI	25	28	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Servello et al., 2015)	2015	Italy	AD	early-AD	25	28	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Shao et al., 2021)	2021	China	MCI	mixed-MCI	36	32	Other	OI
(Sparks et al., 2015)	2005	USA	MCI	mixed-MCI	21	42	UPSIT	OI
(Sparks et al., 2015)	2005	USA	AD	early-AD	13	42	UPSIT	OI
(Steinbach et al., 2010)	2009	Germany	MCI	mixed-MCI	29	29	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Steinbach et al., 2010)	2009	Germany	AD	early-AD	30	29	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Suzuki et al., 2004)	2004	Japan	AD	early-AD	85	30	UPSIT	OI
(Tabert et al., 2005)	2005	USA	MCI	mixed-MCI	147	63	UPSIT	OI
(Tabert et al., 2005)	2005	USA	AD	early-AD	100	63	UPSIT	OI
(Tkalcic et al., 2011)	2011	Croatia	AD	early-AD	15	30	Other	OI
(Tonacci et al., 2017)	2017	Italy	MCI	mixed-MCI	85	41	Sniffin Sticks	TDI, OT, OD, OI
(Umeda-Kameyama et al., 2017)	2017	Japan	MCI	aMCI	28	12	UPSIT	OI
(Umeda-Kameyama et al., 2017)	2017	Japan	AD	early-AD	60	12	UPSIT	OI
(Vasavada et al., 2015)	2015	USA	MCI	mixed-MCI	21	27	UPSIT	OI
(Vasavada et al., 2015)	2015	USA	AD	early-AD	15	27	UPSIT	OI
(Vasavada et al., 2017)	2017	USA	MCI	mixed-MCI	21	27	UPSIT	OI
(Vasavada et al., 2017)	2017	USA	AD	early-AD	15	27	UPSIT	OI
(Velayudhan et al., 2013)	2013	United Kingdom	AD	mid-AD	57	24	UPSIT	OI
(Velayudhan et al., 2015)	2015	United Kingdom	AD	mid-AD	54	40	UPSIT	OI
(Velayudhan et al., 2019)	2019	United Kingdom	MCI	mixed-MCI	17	21	UPSIT	OI
(Velayudhan et al., 2019)	2019	United Kingdom	AD	early-AD	19	21	UPSIT	OI
(Vyhnaek et al., 2015)	2015	Czech Republic	MCI	aMCI	18	27	Other	OI
(Vyhnaek et al., 2015)	2015	Czech Republic	MCI	mdMCI	57	27	Other	OI
(Vyhnaek et al., 2015)	2015	Czech Republic	MCI	sdMCI	32	27	Other	OI
(Vyhnaek et al., 2015)	2015	Czech Republic	AD	early-AD	26	27	Other	OI
(Wang et al., 2002)	2002	China	MCI	aMCI	28	30	UPSIT	OI
(Wang et al., 2010)	2010	USA	AD	early-AD	12	13	UPSIT	OI
(Wang et al., 2021)	2020	China	MCI	mixed-MCI	129	35	Sniffin Sticks	OI
(Wang et al., 2021)	2020	China	AD	mid-AD	52	35	Sniffin Sticks	OI
(Ward et al., 2017)	2016	USA	MCI	mixed-MCI	8	20	UPSIT	OI
(Ward et al., 2017)	2016	USA	AD	mid-AD	13	20	UPSIT	OI
(Westervelt et al., 2008)	2008	USA	AD	early-AD	44	21	B-SIT	OI
(Westervelt et al., 2008)	2008	USA	MCI	aMCI	17	21	B-SIT	OI
(Westervelt et al., 2008)	2008	USA	MCI	mdMCI	46	21	B-SIT	OI
(Westervelt et al., 2008)	2008	USA	MCI	mixed-MCI	25	21	B-SIT	OI
(Wheeler & Murphy, 2021)	2021	USA	MCI	aMCI	42	170	Other	OT, OI
(Wheeler & Murphy, 2021)	2021	USA	AD	early-AD	210	170	Other	OT, OI
(Williams et al., 2009)	2008	United Kingdom	MCI	mixed-MCI	21	47	Sniffin Sticks	OT, OI
(Williams et al., 2009)	2008	United Kingdom	AD	early-AD	27	47	Sniffin Sticks	OT, OI
(RS Wilson et al., 2007)	2007	USA	MCI	mixed-MCI	177	412	B-SIT	OI
(MR Woodward et al., 2017)	2017	USA	MCI	aMCI	110	194	UPSIT	OI
(MR Woodward et al., 2017)	2017	USA	AD	early-AD	262	194	UPSIT	OI
(MR Woodward et al., 2017)	2017	USA	MCI	aMCI	15	25	UPSIT	OI
(MR Woodward et al., 2017)	2017	USA	AD	early-AD	26	25	UPSIT	OI
(Woodward et al., 2018)	2018	USA	MCI	aMCI	192	234	UPSIT	OI
(Woodward et al., 2018)	2018	USA	AD	early-AD	415	234	UPSIT	OI
(Wu et al., 2019)	2019	China	MCI	mixed-MCI	27	30	Other	OI
(Wu et al., 2019)	2019	China	AD	mid-AD	37	30	Other	OI
(Yoshitake et al., 2022)	2022	Japan	MCI	mixed-MCI	12	30	Other	OI
(Yoshitake et al., 2022)	2022	Japan	AD	early-AD	17	30	Other	OI
(Zendehbad et al., 2022)	2020	Iran	MCI	mixed-MCI	33	50	Other	OI
(Zendehbad et al., 2022)	2020	Iran	AD	mid-AD	42	50	Other	OI
(Zhu et al., 2023)	2023	China	AD	mid-AD	23	18	UPSIT	OI

Table 1 lists k studies included in meta-analysis. Each study is identified by first author and year of publication. Hence, scripted letters a, b, c go for two different publications which share first author and year. On the other side, symbols i, ii, iii go for different comparisons in the same publication.

In the Olfactory test, category Other includes other psychometric instruments; it does not include self-reported olfactory questionnaires.

MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer’s Disease; aMCI: amnesic MCI; sdMCI: single-domain MCI; mdMCI: multiple-domains MCI; OI: olfactory identification; OT: olfactory threshold; OD: olfactory discrimination; TDI: threshold-discrimination-identification combined score; B-SIT: Brief Smell Identification Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; Ne: sample size of MCI/AD group; Nc: sample size of healthy controls.

olfactory performance within this population. It is well established that olfactory deficits manifest early in the progression of AD (Wang et al., 2010; Zendehbad et al., 2022; Zhu et al., 2023; Serby et al., 1991; Christen-Zaech et al., 2003; Zou et al., 2016) and such deficits have also been reported in the prodromal stages of AD development, and also in MCI (Devanand et al., 2010; Roalf et al., 2017; Devanand, 2016), which have led investigations worldwide to propose olfactory identification deficits as a potential biomarker for AD (Kotecha et al., 2018; MR Woodward et al., 2017; Zendehbad et al., 2022; Zhu et al., 2023; Serby et al., 1991). Thus, this study analyzes the existent literature on olfactory deficits in patients diagnosed with MCI and AD. The main finding,

as to be expected, was that the olfactory function was significantly impaired in patients with AD compared to healthy older controls ($k = 61, Z = 2.062, p < 0.0001$), similar results were found in a meta-analysis conducted by Jung and colleagues, where it was found a greater effect size regarding olfactory identification ($d = 0.71$ (95% CI: 0.51 to 0.91)), and for odor discrimination ($d = 0.54$, 95% CI: 0.19 to 0.90) and odor threshold ($d = 0.31$, 95% CI: -0.01 to 0.63). However, the magnitude of olfactory deficit in MCI appears to fall between that of healthy controls and that seen in AD patients, which would suggest that olfactory identification tests could act as an indicator of the progression from MCI to AD.

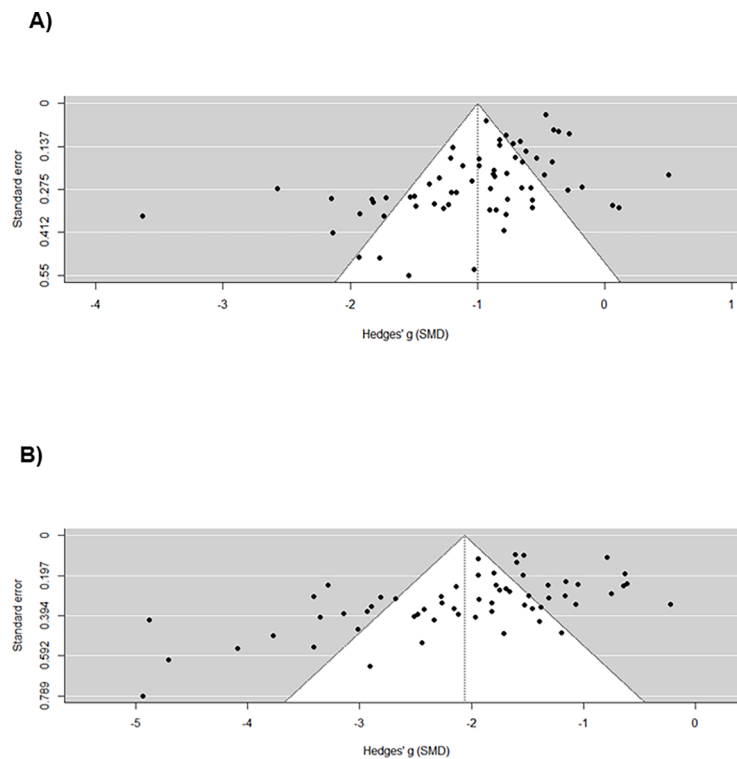


Fig. 7. Funnel plot with 95% confidence intervals for OI scores in: A) MCI studies and B) AD studies.

Contrary to the findings of Roalf and colleagues (Roalf et al., 2017), our meta-analysis demonstrates statistical significance and a positive effect in the relationship between MMSE/MoCA and olfactory identification for both MCI ($k = 57$, $Z = 2.74$, $p = 0.006$) and AD ($k = 53$, $Z = 5.03$, $p < 0.0001$), aligning with the outcomes of individual studies (Morgan et al., 1995; Yoshitake et al., 2022; Christen-Zaech et al., 2003; Devanand, 2016). However, this pattern was not observed for olfactory threshold (OT) or TDI, which may be attributed to the limited number of studies that included these measures for olfactory status.

Compared with other measures of olfactory performance, odor identification is a high-level cognitive operation, with greater cognitive load and requires more than the simple ability to perceive odors (DW Wesson et al., 2010; Growdon et al., 2015; Lafaille-Magnan & Breitner, 2018; Windon et al., 2020; Hedner et al., 2010; Wehling et al., 2010). The process requires semantic knowledge and the ability to retrieve it and to associate the smell retrieved with a linguistic tag. Difficulties at any level of semantic processing can disrupt task performance. Semantic processing is believed to influence odor identification performance, although the degree of influence depends on the format of the odor identification task (Danthiir et al., 2001).

Odor identification marks the point at which the bottom up process of sensory functioning and the top-down process of cognitive abilities intersect (Hedner et al., 2010). Odor identification is a semantic memory task: The participant is required to access the appropriate label for the odorant. In contrast, odor recognition taps episodic memory: Participants are presented with a set of odorants and later asked to decide which test odorants were presented before (Kollndorfer et al., 2017). Investigation of the relationship between cognitive abilities and olfactory functioning indicated strong positive correlations between measures of verbal ability and odor identification (Larsson et al., 2000).

With regard to comparisons between MCI patients and healthy controls, a meta-analytical effect of $g = -0.998$ was observed for olfactory identification ($k = 65$, $SE = 0.078$, $CI\ 95\% = [-1.151, -0.844]$), $g = -0.334$ for olfactory threshold ($k = 10$, $SE = 0.087$, $CI\ 95\% = [-0.509, -0.17]$), and $g = -0.592$ for olfactory discrimination ($k = 10$, $SE = 0.083$, $CI\ 95\% = [-0.755, -0.43]$). The meta-analytical effect for

the TDI was $g = -0.773$. These results align with those reported by Roalf and colleagues (Roalf et al., 2017). Similar findings persist when comparing healthy controls and AD patients. The meta-analytical effect for olfactory identification (OI) was -2.06 ($k = 61$, $SE = 0.125$, $CI\ 95\% = [-2.308, -1.816]$), with smaller effect sizes for other components of olfactory function. For olfactory threshold (OT), $g = -0.739$ ($k = 12$, $SE = 0.228$, $CI\ 95\% = [-1.187, -0.291]$), olfactory discrimination (OD) yielded an effect size of $g = -1.205$ ($k = 8$, $SE = 0.126$, $CI\ 95\% = [-1.452, -0.958]$), and for TDI, $g = -1.413$ ($k = 7$, $SE = 0.152$, $CI\ 95\% = [-1.711, -1.114]$).

Throughout this meta-analysis, it was observed that most of the studies analyzed included olfactory identification as the only measure for olfactory capacity (Devanand et al., 2000; Moberg et al., 1997; Suzuki et al., 2004; Wang et al., 2002; Yoshitake et al., 2022), which are consistent with prior meta-analysis in AD (Rahayel et al., 2012; Roalf et al., 2017; Jung et al., 2019). Different studies have proposed OI as a feasible screening tool for olfactory dysfunction (Shu et al., 2007; Doty et al., 1984), as well as a predictor for cognitive decline in elderly controls and persons with MCI or AD dementia (RS Wilson et al., 2007; Wilson et al., 2009; Yaffe et al., 2017; Stanciu et al., 2014). A relatively greater deficit in odor identification in MCI ($k = 65$, $SE = 0.078$, $CI\ 95\% = [-1.151, -0.844]$) is similar to findings in AD ($k = 61$, $SE = 0.125$, $CI\ 95\% = [-2.308, -1.816]$) was found, and is relevant as it likely denotes impairment that is different from typical age-related olfactory deficits.

Analysis also revealed that Alzheimer's stage could potentially be positively related to olfactory identification, as effect sizes tend to be greater as AD is more developed, parallel outcomes were also observed in other investigations (Kovács et al., 2001; Thal et al., 2002; Bathini et al., 2019; Jobin et al., 2021). However, this relationship is not found after multiple testing correction, so it should be taken into account carefully. Furthermore, another significantly statistically positive relationship was found between OI and cognitive status, for both MCI ($k = 57$, $Z = 2.74$, $p = 0.006$) and AD ($k = 53$, $Z = 5.03$, $p < 0.0001$), lining with results found in meta-analysis (Roalf et al., 2017; Jung et al., 2019) and individual studies (Yoshitake et al., 2022; Delgado-Lima et al., 2023).

Several studies have proposed that age might affect olfactory dysfunction in patient groups (Doty & Kamath, 2014; Delgado-Lima et al., 2023; Seubert et al., 2017; Delgado-Losada et al., 2020), however when analyzing age as a possible moderator it presented no statistically significant differences, in both MCI and AD for OI. These findings suggest that the disparity in olfactory deficits identified in our study does not stem solely from a decline in olfactory function associated with aging. Instead, it appears to be linked to authentic deficiencies in olfaction attributed to the pathology of Alzheimer's disease.

When analyzing sex as a moderator, no statistically significant differences were appreciated, in either MCI nor in AD. Different studies have produced the same results (Jung et al., 2019; Murphy et al., 2002; Öberg et al., 2002). Despite the substantial representation of females in the included study samples, this may inadvertently obscure potential gender differences. Various authors have proposed that women typically exhibit superior performance in olfactory tasks (Doty & Cameron, 2009), and it appears to be common knowledge that women also have longer life expectancies than men (Barford et al., 2006). There have been studies that show that women experience a higher rate of progression in MCI and AD (Lin et al., 2015; Mielke et al., 2014) and they tend to exhibit higher morbidity (at a younger age) than men. These effects highlight the importance of placing greater emphasis on the impact of sex, along with its interaction with age, in the context of AD and MCI. This focus is crucial for advancing our comprehension of olfactory performance deficits and, more broadly, enhancing disease detection and treatment (Mazure & Swendsen, 2016).

Furthermore, years of overall education in MCI/AD groups were also considered as a moderator. Despite it not showing statistically significant effects in MCI samples for OI, it did reveal a positive relationship between the AD sample ($k = 41$, $Z = 2.07$, $p = 0.038$). The observed positive relationship between years of education and Alzheimer's disease in this study raises a critical point regarding potential biases inherent in volunteer-based investigations. It is well-documented that individuals with higher educational backgrounds and elevated cultural levels are more likely to volunteer for research studies (Andreeva et al., 2015). Consequently, the samples may inadvertently overrepresent individuals with cognitive advantages, such as a higher cognitive reserve. It is also necessary to address that this relationship was not found after multiple testing correction.

Cognitive reserve is a concept suggesting that individuals with greater intellectual stimulation and educational attainment may be better equipped to withstand the pathological changes associated with Alzheimer's disease (Barnett et al., 2006; Ciccarelli et al., 2022; Corbo et al., 2023). While it's acknowledged that cognitive reserve can postpone the onset of symptoms, it is not a panacea that resolves the disease (Snowdon, 1997; Stern, 2002). This nuance is essential in interpreting our findings, as the positive association between years of education and Alzheimer's disease might be a reflection of the bias in our sample rather than a direct causal link.

Further research with more diverse participant pools is warranted to contribute to a more comprehensive understanding of the complex interplay between education, cognitive reserve, and Alzheimer's disease.

The findings of this study carry significant practical implications, suggesting that OD may manifest even before clinical symptoms, and potentially serving as an early indicator of AD in its preclinical stages. This implies that olfactory tests, due to their ease of administration, affordability, and non-invasiveness, should be included as a screening tool when assessing patients in risk of cognitive decline. By incorporating simple odor identification tests into screening protocols for individuals at risk, early interventions can be implemented to mitigate or modulate the risk of disease progression.

The present study, while contributing valuable insights, is not without its limitations. Firstly, it is crucial to note that smoking habits, a subject of ongoing debate, were largely omitted in the reviewed studies and, consequently, were not considered as a moderator in our analysis.

This also happens with other interesting clinical variables, such as comorbidities or medication use.

Secondly, the limited inclusion of studies incorporating measures of threshold, discrimination, and TDI resulted in non-significant effects in most analyses. Besides, significant results in these scores may lack enough statistical power. Additionally, it is important to acknowledge the diversity in identification tests utilized across studies, which is an inevitable result of culture-accustomed olfactory items between countries.

Thirdly, multiple testing concerns rise from meta-regression with seven moderator variables (quality score is not included). Although there is no simple solution to this issue in meta-analyses and systematic reviews (Higgins et al., 2023), some advices have been followed. In the first place, all selected moderators are theory-driven and were chosen before data collection (Bender et al., 2008). In addition, interpreted results are supported by previous literature. Finally, an alpha level under Bonferroni correction was set at 0.0071, so significant results might be fully contextualized.

Regardless, for future research it would be helpful to include samples with subjective cognitive decline (SCD), incorporating such samples will provide a more comprehensive understanding of the continuum of normal aging, SCD, MCI and AD.

5. Conclusion

Throughout this study it was observed that olfactory deficits are present in MCI patients, as well as in AD patients. Odor identification is the olfactory process that was found to be more impaired, and considering the parallels between MCI and AD, otorhinolaryngological evaluation and olfactory identification test should be included in the screening procedures of individuals at risk of developing MCI/AD along with neuropsychological tests, ApoE and neuroimaging studies such as SPECT and MRI.

Funding sources

No funding received.

Consent statement

Consent was not necessary.

CRediT authorship contribution statement

Jaime Bouhaben: Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Alice Helena Delgado-Lima:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **María Luisa Delgado-Losada:** Writing – original draft, Methodology, Investigation, Conceptualization, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgment

None.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.archger.2024.105425](https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105425).

References

- Andreeva, V. A., Salanave, B., Castetbon, K., Deschamps, V., Vernay, M., Kesse-Guyot, E., et al. (2015). Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: The issue of volunteer bias revisited. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *69*, 893–898. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-205263>
- Arya, S., Kaji, A. H., & Boermeester, M. A. (2021). PRISMA reporting guidelines for meta-analyses and systematic reviews. *JAMA Surgery*, *156*, 789–790.
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2014). Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*, *127*, 459–475. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1261-7>
- Audronyte, E., Sutnikiene, V., Pakulaite-Kazliene, G., & Kaubrys, G. (2023a). Brief test of olfactory dysfunction based on diagnostic features of specific odors in early-stage alzheimer disease. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *29*, e940363-1-e940363-10.
- Audronyte, E., Pakulaite-Kazliene, G., Sutnikiene, V., & Kaubrys, G. (2023b). Properties of odor identification testing in screening for early-stage Alzheimer's disease. *Scientific reports*, *13*, 6075.
- Bahar-Fuchs, A., Chételat, G., Villemagne, V. L., Moss, S., Pike, K., Masters, C. L., et al. (2010a). Olfactory deficits and amyloid- β burden in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging: A PiB PET study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *22*, 1081–1087. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100696>
- Bahar-Fuchs, A., Moss, S., Rowe, C., & Savage, G. (2010b). Can I smell gas (or is it lilac)? Olfactory semantic deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Chemosensory Perception*, *3*, 118–128. <https://doi.org/10.1007/s12078-010-9069-x>
- Bahar-Fuchs, A., Moss, S., Rowe, C., & Savage, G. (2011). Awareness of olfactory deficits in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, *23*, 1097–1106. <https://doi.org/10.1017/S1041610210002371>
- Barford, A., Dorling, D., Davey Smith, G., & Shaw, M. (2006). Life expectancy: Women now on top everywhere. *BMJ (Clinical research ed.)*, *332*, 808. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7545.808>
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological medicine*, *36*, 1053–1064. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007501>
- Bathini, P., Mottas, A., Jaquet, M., Brai, E., & Alberi, L. (2019). Progressive signaling changes in the olfactory nerve of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *76*, 80–95.
- Bender, R., Bunce, C., Clarke, M., Gates, S., Lange, S., Pace, N. L., & Thurlund, K. (2008). Attention should be given to multiplicity issues in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, *61*(9), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.03.004>. PMID: 18687287.
- Bettio, L. E. B., Rajendran, L., & Gil-Mohapel, J. (2017). The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *79*, 66–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416307667>.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2015). The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, *138*, 2814–2833. <https://doi.org/10.1093/brain/awv236>
- Brai, E., Hummel, T., & Alberi, L. (2020). Smell, an underrated early biomarker for brain aging. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 792.
- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health*, *88*, 1337–1342. <https://doi.org/10.2105/ajph.88.9.1337>
- Chen, B., Zhong, X., Mai, N., Peng, Q., Wu, Z., Ouyang, C., et al. (2018). Cognitive impairment and structural abnormalities in late life depression with olfactory identification impairment: An Alzheimer's disease-like pattern. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *21*, 640–648. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy016>
- Chen, B., Wang, Q., Zhong, X., Mai, N., Zhang, M., Zhou, H., et al. (2022). Structural and functional abnormalities of olfactory-related regions in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *25*, 361–374. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab091>
- Christen-Zaech, S., Kraftsik, R., Pilleveit, O., Kiraly, M., Martins, R., Khalili, K., et al. (2003). Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le journal Canadien des Sciences Neurologiques*, *30*, 20–25.
- Ciccarelli, N., Colombo, B., Pepe, F., Magni, E., Antonietti, A., & Silveri, M. C. (2022). Cognitive reserve: A multidimensional protective factor in Parkinson's disease related cognitive impairment. *Aging, Neuropsychol Cogn*, *29*, 687–702.
- Conti, M. Z., Vicini-Chilovi, B., Riva, M., Zanetti, M., Liberini, P., Padovani, A., et al. (2013). Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *28*, 391–399.
- Corbo, I., Marselli, G., Di Ciero, V., & Casagrande, M. (2023). The protective role of cognitive reserve in Mild Cognitive Impairment: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, *12*. <https://doi.org/10.3390/jcm12051759>
- Danthiir, V., Roberts, R. D., Pallier, G., & Stankov, L. (2001). What the nose knows: Olfaction and cognitive abilities. *Intelligence*, *29*, 337–361.
- Davies, D. C., Brooks, J. W., & Lewis, D. A. (1993). Axonal loss from the olfactory tracts in alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *14*, 353–357.
- Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., Martínez-Zujeros, S., Pallardo-Rodil, B., Gómez-Pavón, J., & Delgado-Losada, M. L. (2023). Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly? *GeroScience*, *45*, 2011–2025. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00779-5>
- Delgado-Losada, M. L., Delgado-Lima, A. H., & Bouhaben, J. (2020). Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification. *Brain Sciences*, *10*, 943.
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., et al. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, *157*, 1399–1405.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., et al. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, *68*, 828–836. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7>
- Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cusay, K., Bell, K., et al. (2008). Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, *64*, 871–879.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cusay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., et al. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of Aging*, *31*, 1593–1600.
- Devanand, D. P. (2016). Olfactory identification deficits, cognitive decline, and dementia in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *24*, 1151–1157.
- Dhilla Albers, A., Asafu-Adjei, J., Delaney, M. K., Kelly, K. E., Gomez-Isola, T., Blacker, D., et al. (2016). Episodic memory of odors stratifies Alzheimer biomarkers in normal elderly. *Annals of Neurology*, *80*, 846–857.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *29*, 693–706.
- Dong, Y., Wang, Y., Liu, K., Hou, T., Han, X., Cong, L., et al. (2022). Dementia screening in rural-dwelling Chinese older adults: The utility of a smell test and the self-rated AD8. *Journal of the American Geriatrics Society*, *70*, 1106–1116. <https://doi.org/10.1111/jgs.17586>
- Doorduyn, A. S., de van der Schueren, M. A. E., van de Rest, O., de Leeuw, F. A., Fieldhouse, J. L. P., Kester, M. I., et al. (2020). Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: The NUDAD project. *Journal of Neurology*, *267*, 144–152.
- Doty, R. L., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & behavior*, *97*, 213–228.
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: A review. *Frontiers in Psychology*, *5*, 20.
- Doty, R. L., Shuman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, *94*, 176–178.
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics*, *56*, 455–463.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)*, *315*, 629–634.
- Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., et al. (2005). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *26*, 156–160.
- Förster, S., Vaitl, A., Teipel, S. J., Yakushev, I., Mustafa, M., la Fougère, C., et al. (2010). Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *22*, 581–591.
- Fukumoto, T., Ezaki, T., & Urakami, K. (2022). Verification of the association between cognitive decline and olfactory dysfunction using a DEmentia screening kit in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and normal cognitive function (DESK study): A multicenter, open-label, interventional study. *eNeurologicalSci*, *29*, Article 100439.
- Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., et al. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *25*, 45–51.
- Gallarda, B. W., & Lledo, P.-M. (2012). Adult neurogenesis in the olfactory system and neurodegenerative disease. *Current Molecular Medicine*, *12*, 1253–1260. <https://doi.org/10.2174/156652412803833652>
- Gopinath, B., Sue, C. M., Kifley, A., & Mitchell, P. (2012). The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *67*, 204–209.
- Gray, A. J., Staples, V., Murren, K., Dhariwal, A., & Bentham, P. (2001). Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(5), 513–517.
- Growdon, M. E., Schultz, A. P., Dagley, A. S., Amariglio, R. E., Hedden, T., Rentz, D. M., et al. (2015). Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology*, *84*, 2153–2160. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001614>
- Hagemeyer, J., Woodward, M. R., Rafique, U. A., Amrutkar, C. V., Bergsland, N., Dwyer, M. G., et al. (2016). Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *255*, 87–93.
- Hedges, L. V. (1982). Estimation of effect size from a series of independent experiments. *Psychological bulletin*, *92*, 490–499.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*, 1062–1067.
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4

- (updated August 2023). *Cochrane*. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Huart, C., Rombaux, P., Gérard, T., Hanseeuw, B., Lhommel, R., Quenon, L., et al. (2015). Unirhinal Olfactory Testing for the Diagnostic Workup of Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *47*, 253–270.
- Jimbo, D., Inoue, M., Taniguchi, M., & Urakami, K. (2011). Specific feature of olfactory dysfunction with Alzheimer's disease inspected by the Odor Stick Identification Test: Olfactory loss for diagnosing AD. *Psychogeriatrics : The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *11*, 196–204. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2011.00387.x>
- Jobin, B., Zahal, R., Bussi eres, E.-L., Frasnelli, J., & Boller, B. (2021). Olfactory identification in subjective cognitive decline: A meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *79*, 1497–1507. <https://doi.org/10.3233/JAD-201022>
- Joussain, P., Bessy, M., Fournel, A., Ferdenzi, C., Rouby, C., Delphin-Combe, F., et al. (2016). Altered affective evaluations of smells in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *49*, 433–441.
- Jung, H. J., Shin, I.-S., & Lee, J.-E. (2019). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, *129*, 362–369.
- Kamath, V., Senjem, M. L., Spychalla, A. J., Chen, H., Palta, P., Mosley, T. H., et al. (2022). The neuroanatomic correlates of olfactory identification impairment in healthy older adults and in persons with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *89*, 233–245.
- Kausler, D. H. (1994). *Learning and memory in normal aging* (p. 544). San Diego, CA, US: Academic Press. xiii.
- Kim, H. R., Kim, S. M., Seong, W., Min, H. J., Kim, K. S., Ga, H., et al. (2020). Cut-off scores of an olfactory function test for mild cognitive impairment and dementia. *Psychiatry Investigation*, *17*, 1021–1030.
- Kjelvik, G., Saltvedt, I., White, L. R., Stenumg ard, P., Sletvold, O., Engedal, K., et al. (2014). The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurology*, *14*, 168.
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Hummel, T., Engedal, K., Selbaek, G., Saltvedt, I., et al. (2021). The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Frontiers in Neurology*, *11*. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fn eur.2020.607566>.
- Kollndorfer, K., Reichert, J., Braunsteiner, J., & Schöpf, V. (2017). Assessment of olfactory memory in olfactory dysfunction. *Perception*, *46*(3–4), 516–529. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0301006616683201>.
- Kotecha, A. M., Corr ea, A. D. C., Fisher, K. M., & Rushworth, J. V. (2018). Olfactory Dysfunction as a Global Biomarker for Sniffing out Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Biosensors*, *8*, 41.
- Kouzuki, M., Suzuki, T., Nagano, M., Nakamura, S., Katsumata, Y., Takamura, A., et al. (2018). Comparison of olfactory and gustatory disorders in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *39*, 321–328.
- Kovács, T., Cairns, N. J., & Lantos, P. L. (2001). Olfactory centres in Alzheimer's disease: Olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport*, *12*, 285.
- Lafaille-Magnan, M.-E., & Bretnier, J. C. S. (2018). Author response: Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology*, *90*, 343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004959>
- Larsson, M., Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2000). Odor identification: Influences of age, gender, cognition, and personality. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*, P304–P310.
- Liang, X., Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Luo, J., Hong, Z., et al. (2016). Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: The Shanghai aging study. *BMC Neurology*, *16*, 199.
- Lin, K. A., Choudhury, K. R., Rathakrishnan, B. G., Marks, D. M., Petrella, J. R., & Doraiswamy, P. M. (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimers Dement: Translational Research & Clinical Interventions*, *1*, 103–110.
- Lojkowska, W., Sawicka, B., Gugala, M., Sienkiewicz-Jaros z, H., Bochynska, A., Scinska, A., et al. (2011). Follow-up study of olfactory deficits, cognitive functions, and volume loss of medial temporal lobe structures in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer research*, *8*, 689–698.
- Lu, J., Yang, Q. X., Zhang, H., Eslinger, P. J., Zhang, X., Wu, S., et al. (2019). Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*, *9*, e01296. <https://doi.org/10.1002/brb3.1296>
- Makowska, I., Kloszewska, I., Grabowska, A., Szatkowska, I., & Rymarczyk, K. (2011). Olfactory deficits in normal aging and Alzheimer's disease in the Polish elderly population. *Archives of Clinical Neuropsychology : the Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *26*, 270–279.
- Marigliano, V., Gualdi, G., Servello, A., Marigliano, B., Volpe, L. D., Fioretti, A., et al. (2014). Olfactory deficit and hippocampal volume loss for early diagnosis of Alzheimer disease: A pilot study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *28*, 194–197. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31827bdb9f>
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease primers*, *1*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- Mazure, C. M., & Swendsen, J. (2016). Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet. Neurology*, *15*, 451–452. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00067-3)
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 1984939-939.
- Mckinnon, J., Evidente, V., Driver-Dunckley, E., Premkumar, A., Hentz, J., Shill, H., et al. (2010). Olfaction in the elderly: a cross-sectional analysis comparing parkinson's disease with controls and other disorders. *The International journal of neuroscience*, *120*, 36–39.
- McLaughlin, N. C. R., & Westervelt, H. J. (2008). Odor identification deficits in frontotemporal dementia: A preliminary study. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *23*, 119–123.
- Mesholam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, *55*, 84–90.
- Mi, Y., Ma, X., Du, S., Du, C., Li, X., Tan, H., et al. (2023). Olfactory function changes and the predictive performance of the Chinese Smell Identification Test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1068708>.
- Mielke, M. M., Memuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*, *6*, 37–48. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>
- Moberg, P. J., Doty, R. L., Mahr, R. N., Mesholam, R. I., Arnold, S. E., Turetsky, B. I., et al. (1997). Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *18*, 163–167.
- Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 793–803.
- Motomura, N., & Tomota, Y. (2006). Olfactory dysfunction in dementia of Alzheimer's type and vascular dementia. *Psychogeriatrics : the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *6*(1), 19–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8301.2006.00119.x>.
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, *288*, 2307–2312.
- Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, *15*, 11–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0097-5>
- Nichols, E., & Vos, T. (2021). The estimation of the global prevalence of dementia from 1990 to 2019 and forecasted prevalence through 2050: An analysis for the Global Burden of Disease (GBD) study 2019. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, *17*. <https://doi.org/10.1002/alz.051496>
-  berg, C., Larsson, M., & Bäckman, L. (2002). Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *8*, 691–698. <https://doi.org/10.1017/s1355617702801424>
- Oliveira, D. V. D., Oliveira, V. B. D., Caruzo, G. A., Ferreira,  . G., Nascimento, J. R. A. D., Cunha, P. M. D., & Cavaglieri, CR (2019). O nível de atividade física como um fator interveniente no estado cognitivo de idosos da aten o b sica   saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, *24*, 4163–4170, 2019.
- Pacyna, R. R., Han, S. D., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2023). Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *19*(4), 1479–1490.
- Palta, P., Chen, H., Deal, J. A., Sharrett, A. R., Gross, A., Knopman, D., et al. (2018). Olfactory function and neurocognitive outcomes in old age: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, *14*, 1015–1021.
- Papadatos, Z., & Phillips, N. A. (2023). Olfactory function reflects episodic memory performance and atrophy in the medial temporal lobe in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *128*, 33–42.
- Passler, J. S., Doty, R. L., Dolske, M. C., St. Louis, P. G., Basignani, C., Pepe, J. W., et al. (2017). Olfactory ability in normal pressure hydrocephalus as compared to Alzheimer's disease and healthy controls. *Journal of the Neurological Sciences*, *372*, 217–219.
- Payne, M., Manera, V., Robert, P., Vandersteen, C., Beauchet, O., Galery, K., et al. (2022). Olfactory identification disorders due to Alzheimer's disease: A new test from France to Quebec. *PLoS one*, *17*, Article E0265764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764>
- Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., & Ihl, R. (2007). Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clinical and Experimental Research*, *19*, 255–258.
- Peters, J. M., Hummel, T., Kratzsch, T., Lötsch, J., Skarke, C., & Fr lich, L. (2003). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *AJP*, *160*, 1995–2002.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194.
- Quarmley, M., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Kabadi, S., Arnold, S. E., Wolk, D. A., et al. (2017). Odor identification screening improves diagnostic classification in incipient Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *55*, 1497–1507.
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. *Behavioural brain research*, *231*, 60–74.

- Reijs, B. L. R., Ramakers, I. H. G. B., Elias-Sonnenschein, L., Teunissen, C. E., Koel-Simmelink, M., Tsolaki, M., et al. (2017). Relation of odor identification with Alzheimer's disease markers in cerebrospinal fluid and cognition. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *60*, 1025–1034.
- Risacher, S. L., Tallman, E. F., West, J. D., Yoder, K. K., Hutchins, G. D., Fletcher, J. W., et al. (2017). Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Association with tau but not amyloid positron emission tomography. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *9*, 57–66.
- Roalf, D. R., Moberg, P. J., Xie, S. X., Wolk, D. A., Moelter, S. T., & Arnold, S. E. (2013). Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *9*, 529–537.
- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., et al. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *88*, 226–232.
- Roberts, R. O., Christianson, T. J., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., et al. (2016). Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and alzheimer disease dementia | dementia and cognitive impairment. *JAMA*, *73*, 93–101.
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychol Bull*, *86*, 638–641.
- Sato, T., Hanyu, H., Kume, K., Takada, Y., Onuma, T., & Iwamoto, T. (2011). Difference in olfactory dysfunction with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*, 947–948.
- Schofield, P. W., Ebrahimi, H., Jones, A. L., Bateman, G. A., & Murray, S. R. (2012). An olfactory 'stress test' may detect preclinical Alzheimer's disease. *BMC Neurology*, *12*, 24.
- Seligman, S. C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S. E., & Moberg, P. J. (2013). Olfaction and apathy in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging & Mental Health*, *17*, 564–570. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.768208>
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *148*, 357–360.
- Servello, A., Fioretti, A., Gualdi, G., Di Biasi, C., Pittalis, A., Sollaku, S., et al. (2015). Olfactory dysfunction, olfactory bulb volume and Alzheimer's disease: Is there a correlation? A pilot study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *48*, 395–402.
- Seubert, J., Laukka, E. J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L., et al. (2017). Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: A population-based study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *72*, 1072–1079. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx054>
- Shao, Y., Wang, Z., Ji, B., Qi, H., Hao, S., Li, G., et al. (2021). Diffusion tensor imaging study of olfactory identification deficit in patients with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.765432>.
- Shu, C.-H., Yuan, B.-C., Lin, S.-H., & Lin, C.-Z. (2007). Cross-cultural application of the "Sniffin' Sticks" odor identification test. *American Journal of Rhinology*, *21*, 570–573.
- Snowdon, D. A. (1997). Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study1. *The Gerontologist*, *37*, 150–156.
- Sparks, D. L., Petanceska, S., Sabbagh, M., Connor, D., Soares, H., Adler, C., & Browne, P. (2015). Cholesterol, copper and Aβ in controls, MCI, AD and the AD C. *Current Alzheimer research*, *2*(5), 527–539. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/car/2005/00000002/00000005/art000005>.
- Stanciu, I., Larsson, M., Nordin, S., Adolfsson, R., Nilsson, L.-G., & Olofsson, J. K. (2014). Olfactory impairment and subjective olfactory complaints independently predict conversion to dementia: A longitudinal, population-based study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *20*, 209–217. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001409>
- Steinbach, S., Hundt, W., Vaitl, A., Heinrich, P., Förster, S., Bürger, K., et al. (2010). Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of neurology*, *257*, 238–246. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5300-6>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *8*, 448–460.
- Suzuki, Y., Yamamoto, S., Umegaki, H., Onishi, J., Mogi, N., Fujishiro, H., et al. (2004). Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 727–733.
- Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., et al. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *58*, 155–160.
- Team RC. (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing [Internet][cited 2023 May 24]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1574231874043578752>.
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of Aβ-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.58.12.1791>.
- Tkalčić, M., Spasić, N., Ivanković, M., Pokrajac-Bulian, A., & Bosanac, D. (2011). Odor identification and cognitive abilities in Alzheimer's disease. *TranslatNeurosci*, *2*, 233–240.
- Tonacci, A., Bruno, R. M., Ghiadoni, L., Pratali, L., Berardi, N., Tognoni, G., ... Picano, E. (2017). Olfactory evaluation in Mild Cognitive Impairment: Correlation with neurocognitive performance and endothelial function. *The European journal of Neuroscience*, *45*(10), 1279–1288.
- Umeda-Kameyama, Y., Ishii, S., Kameyama, M., Kondo, K., Ochi, A., Yamasoba, T., et al. (2017). Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer's Disease. *Science Rep*, *7*, 4798.
- Vasavada, M. M., Wang, J., Eslinger, P. J., Gill, D. J., Sun, X., Karunanayaka, P., et al. (2015). Olfactory Cortex Degeneration in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *45*, 947–958.
- Vasavada, M. M., Martinez, B., Wang, J., Eslinger, P. J., Gill, D. J., Sun, X., et al. (2017). Central olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A functional MRI study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *59*, 359–368. <https://doi.org/10.3233/JAD-170310>
- Velayudhan, L., Pritchard, M., Powell, J. F., Proitsi, P., & Lovestone, S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, *25*, 1157–1166. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000446>
- Velayudhan, L., Gasper, A., Pritchard, M., Baillon, S., Messer, C., & Proitsi, P. (2015). Pattern of smell identification impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *46*, 381–387.
- Velayudhan, L., Wilson-Morke, F., Penney, E., Jesu, A. J. M., Baillon, S., & Brugha, T. (2019). Smell identification function in early-onset Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics / IPA*, *31*, 1065–1070. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001503>
- Viechtbauer, W. (2005). Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *JEBBS*, *30*(3), 261–293.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal Statist Soft*, *36*, 1–48.
- Vyhnanek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczo, J., et al. (2015). Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*, *349*, 179–184.
- Wang, Q.-S., Tian, L., Huang, Y.-L., Qin, S., He, L.-Q., & Zhou, J.-N. (2002). Olfactory identification and apolipoprotein E ε4 allele in mild cognitive impairment. *Brain research*, *951*, 77–81.
- Wang, J., Eslinger, P. J., Doty, R. L., Zimmerman, E. K., Grunfeld, R., Sun, X., et al. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain research*, *1357*, 184–194.
- Wang, Q., Chen, B., Zhong, X., Zhou, H., Zhang, M., Mai, N., et al. (2021). Olfactory Dysfunction Is Already Present with Subjective Cognitive Decline and Deepens with Disease Severity in the Alzheimer's Disease Spectrum. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *79*, 585–595.
- Ward, A. M., Calamia, M., Thiemann, E., Dunlap, J., & Tranel, D. (2017). Association between olfaction and higher cortical functions in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*, 646–658. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1253667>
- Wehling, E. I., Nordin, S., Espeseth, T., Reinvang, I., & Lundervold, A. J. (2010). Familiarity, cued and free odor identification and their association with cognitive functioning in middle aged and older adults. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *17*, 205–219.
- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Robertson, J., Peterson, J., Losos, M., et al. (2011). The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. *OHRI*, *2*(1), 1–12.
- Wesson, D. W., Levy, E., Nixon, R. A., & Wilson, D. A. (2010a). Olfactory dysfunction correlates with amyloid-β burden in an Alzheimer's disease mouse model. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*, 505–514.
- Wesson, D. W., Wilson, D. A., & Nixon, R. A. (2010b). Should olfactory dysfunction be used as a biomarker of Alzheimer's disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, *10*, 633–635. <https://doi.org/10.1586/ern.10.33>
- Westervelt, H. J., Bruce, J. M., Coon, W. G., & Tremont, G. (2008). Odor identification in mild cognitive impairment subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*, 151–156. <https://doi.org/10.1080/13803390701287408>
- Wheeler, P. L., & Murphy, C. (2021). Olfactory measures as predictors of conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, *11*, 1391. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111391>
- Williams, S. S., Williams, J., Combrinck, M., Christie, S., Smith, A. D., & McShane, R. (2009). Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*, 667–670. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155895>
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007a). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*, 30–35.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007b). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 802–808.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*, 730–735. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x>
- Wilson, R. S., Yu, L., Schneider, J. A., SE, Arnold, Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2011). Lewy Bodies and Olfactory Dysfunction in Old Age. *Chemical Senses*, *36*, 367–373.
- Windon, M. J., Kim, S. J., Oh, E. S., & Lin, S. Y. (2020). Predictive value of olfactory impairment for cognitive decline among cognitively normal adults. *The Laryngoscope*, *130*, 840–847. <https://doi.org/10.1002/lary.28166>

- Woodward, M. R., Amrutkar, C. V., Shah, H. C., Benedict, R. H. B., Rajakrishnan, S., Doody, R. S., et al. (2017a). Validation of olfactory deficit as a biomarker of Alzheimer disease. *Neurology. Clinical Practice*, *7*, 5–14.
- Woodward, M. R., Dwyer, M. G., Bergsland, N., Hagemeyer, J., Zivadinov, R., Benedict, R. H. B., et al. (2017b). Olfactory identification deficit predicts white matter tract impairment in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, *266*, 90–95.
- Woodward, M. R., Hafeez, M. U., Qi, Q., Riaz, A., Benedict, R. H. B., Yan, L., et al. (2018). Odorant item specific olfactory identification deficit may differentiate alzheimer disease from aging. *The Am Journal Geriatr Psychiatry*, *26*, 835–846.
- World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.who.int>.
- Wu, X., Geng, Z., Zhou, S., Bai, T., Wei, L., Ji, G.-J., et al. (2019). Brain structural correlates of odor identification in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease revealed by magnetic resonance imaging and a chinese olfactory identification test. *Frontiers in neuroscience*, *13*. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00842>.
- Yaffe, K., Freimer, D., Chen, H., Asao, K., Rosso, A., Rubin, S., et al. (2017). Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*, *88*, 456–462.
- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, *355*, 174–179.
- Yoshitake, M., Maeshima, E., Maeshima, S., Osawa, A., Ito, N., Ueda, I., & Kamiya, M. (2022). Olfactory identification ability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Physical Therapy Science*, *34*(11), 710–714.
- Zendeabad, A. S., Noroozian, M., Shakiba, A., Kargar, A., & Davoudkhani, M. (2022). Validation of Iranian Smell Identification Test for screening of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Appl Neuropsychol: Adult*, *29*, 77–82.
- Zhu, B., Li, Q., Xi, Y., Li, X., Yang, Y., & Guo, C. (2023). Local brain network alterations and olfactory impairment in Alzheimer's disease: An fMRI and graph-based study. *Brain Sciences*, *13*. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040631>
- Zou, Y. M., Lu, D., Liu, L. P., Zhang, H. H., & Zhou, Y. Y. (2016). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 869–875.

5.3 Estudio 3: Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly?



Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly?

Alice Helena Delgado-Lima · Jaime Bouhaben ·
Sergio Martínez-Zujeros · Beatriz Pallardo-Rodil · Javier Gómez-Pavón ·
María Luisa Delgado-Losada 

Received: 4 January 2023 / Accepted: 20 March 2023 / Published online: 21 April 2023
© The Author(s) 2023

Abstract Aging contributes to the deterioration of the olfactory system in humans. Several studies indicate that the olfactory identification test alone may function as a screening test for olfactory dysfunction and they are more feasible to apply in clinical practice. Olfactory identification may be a predictor for cognitive impairment. Multiple studies have considered the use of odor identification as a measure to identify the conversion from normality to mild cognitive impairment or dementia. The objectives were (i) to elucidate the associations between cognitive status and olfactory identification performance in aging; (ii) understand the predictive value of olfactory capacity in identifying subjects with

cognitive impairment risk; and (iii) to study how cognitive status and olfactory identification relate with other variables of wellness in aging, such as functional capabilities and clinical measures. For this purpose, a group of 149 participants (77.15 ± 7.29 years; 73 women of 76.7 ± 8 years and 76 men of 77.6 ± 6.52 years) were recruited and were subjected to a sociodemographic questionnaire, a psychological screening tool of general cognitive status, an olfactory identification evaluation, and clinical measures. The participants were divided into groups based on their cutoff scores of previous scientific reports about the Spanish version of Montreal Cognitive Assessment. Our results indicate an age-associated decline in olfactory identification ability and intensity of odor perception. The predictive ability of olfactory identification scores for the risk of mild and severe impairment is around 80%. Olfactory identification decreases with cognitive function. Performance in odor identification is associated with impairment of episodic memory and executive functions. These findings further our current understanding of the association between cognition and olfaction, and support olfactory assessment in screening those at higher risk of dementia.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00779-5>.

A. H. Delgado-Lima · J. Bouhaben ·
M. L. Delgado-Losada (✉)
Experimental Psychology, Cognitive Processes and Speech
Therapy Department, Faculty of Psychology, Complutense
University of Madrid, 28223 Pozuelo de Alarcón, Spain
e-mail: mldelgad@ucm.es

S. Martínez-Zujeros · B. Pallardo-Rodil · J. Gómez-Pavón
Geriatric Department, Hospital Central de La Cruz Roja
“San José Y Santa Adela”, 28003 Madrid, Spain

M. L. Delgado-Losada
Group of Neurosciences: Psychoneuroendocrinology,
Neuroimaging and Molecular Genetics in Neuropsychiatric
Diseases, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos
(IdISSC), Hospital Clínico de Madrid, 28040 Madrid,
Spain

Keywords Olfactory dysfunction · Odor
identification deficits · Cognitive decline · Aging

Introduction

Until today, the sense of smell is one of the least explored senses of human nature and much of its

functions have yet to be clarified [1]. Nonetheless, other senses such as hearing or sight are routinely screened in clinical practice in order to detect issues that may impact quality of life, extension that is not bestowed to the olfactory sense, leading to a number of olfactory dysfunction to go unnoticed [2–4].

In patients with olfactory dysfunction (OD), an impact is usually observed on activities of daily living (ADLs), personal hygiene, safety, and sexual behavior [5, 6]. It has been suggested that the malnutrition associated with age is due OD alone or associated with taste alteration derived by retronasal olfactory alterations [7].

Less than a quarter of individuals with OD are conscious of their deficit until tested [8]. Olfactory capacity is evaluated through tests that measure threshold, discrimination, and identification of odors. Olfactory threshold represents the level of odor detection at low concentration, meaning the least detectable concentrations of odorant that can be perceived, whereas discrimination is the distinction of different odors, while identification refers to the ability to name or associate an odor [3, 9, 10].

Several studies indicate that the Olfactory Identification Test alone may function as a screening test for olfactory dysfunction or follow-up of olfactory function [11, 12], and they are more feasible to apply in clinical practice [13, 14]. Compared with other measures of olfactory performance, odor identification is a high-level cognitive operation, with greater cognitive load [15, 16]. A lot of evidence of test validity and reliability has been obtained in other cultures and languages. Including the Spanish population by Delgado-Losada et al. [17].

It is well established that normal aging is often accompanied by a decline in smell functioning [12, 18]. Epidemiological studies show that the prevalence and severity of olfactory dysfunction increase with age [4, 19–21]. Thus, 10% of people older than 65 years have some form of olfactory dysfunction ranging from mild loss to anosmia [8, 18, 22] affecting 62 to 80% of persons older than 80 years [20, 21, 23]. Olfactory loss is accompanied by structural abnormalities of the olfactory epithelium; the olfactory bulb and the central olfactory cortices [24, 25] found that the surface of the olfactory epithelium decreased during aging because of frequent presence of metaplastic respiratory epithelium, which could explain the age-related decline in olfaction. However,

community studies have shown that olfactory impairment is associated with an increased incidence in cognitive impairment in the general population [26] suggesting that impaired olfactory functioning in older adults may not be due solely to changes in the respiratory epithelium.

Since 1999, Graves and colleagues, in a community-based study, showed that olfactory identification could be a predictor of cognitive decline [27], fact that have been elucidated by other investigations such as those by Schubert et al., Devand, and Kreisi [22, 26, 28]. Evidence of olfactory identification deficit in clinically normal elderly adults who go on to develop cognitive impairment, dementia, or AD has emerged in a number of large-scale studies. A large number of studies, which have been published in the last 5 years, demonstrate that odor identification discriminates between cognitively normal individuals, those with mild cognitive impairment (MCI), and those at risk for Alzheimer's disease (AD). Some of these studies have considered the use of odor identification tests for the study of conversion from normality to MCI or dementia [22, 29, 30].

Longitudinal studies have shown that among cognitively normal individuals, those with poor odor identification scores at baseline are more likely to develop MCI than those with good odor identification scores [31–33] and individuals with MCI who have odor identification impairment are more likely to show progressive cognitive decline and convert to AD [34, 35].

Several studies have found that patients with the amnesic subtype of MCI show greater impairment in odor identification compared to non-amnesic MCI. Patients with multiple domain amnesic MCI have also been reported to show poorer olfactory function than patients with other subtypes, which suggests that those at highest risk of conversion from MCI to AD show the greatest impairment on olfactory testing [33, 36, 37]. In other studies, authors compared that odor identification test was used for clinical trials and reported that the sensitivity and specificity of such a test to detect conversion from amnesic MCI to AD were similar to those of more expensive and invasive markers, that is, somewhat inferior to structural MRI but similar to CSF biomarkers [34, 38].

Cross-sectional and longitudinal population-based studies have elucidated that olfactory identification deficits are associated with impairment in several

cognitive domains mainly memory and executive functions [15, 39, 40].

The aims of this investigation was (i) to elucidate the associations between cognitive status and olfactory identification performance in aging; (ii) understand the predictive value of olfactory capacity in identifying subjects with cognitive impairment risk; and (iii) to study how cognitive status and olfactory identification relates with other variables of wellness in aging, such as functional capabilities and clinical measures.

Method

Participants

A total sample of 149 elderly participants (77.15 ± 7.29 years; 73 women of 76.7 ± 8 years and 76 men of 77.6 ± 6.52 years) were recruited from Geriatric Department from Hospital Central de la Cruz Roja “San José y Santa Adela” (Madrid, Spain) and Complutense University of Madrid. All participants were informed about the study guidelines and objectives and signed an informed consent prior to measures’ collections.

Inclusion criteria were (i) to be aged between 60 and 90 years; (ii) no prior diagnosis of dementia; (iii) no history of any neurological alterations, such as stroke, head trauma, and encephalitis; (iv) absence of current otorhinolaryngology alterations; and (v) compliance with testing procedures. Exclusion criteria were (i) medical history of olfactory alterations, including nasal polyposis, sinusitis, or prior nasal surgery; (ii) medication intake with repercussion in olfactory performance (such as some antibiotics, antiepileptics, antithyroids, benzodiazepines, or antiarrhythmics); (iii) presence or suspicion of psychiatric alterations, such as depressive or psychotic disorders (self-reported by the participant or present in clinical history); and (iv) presence of olfactory deficits or alterations due COVID-19 infection (self-reported or present in the clinical history).

From the total sample, a subsample of 122 participants (80.01 ± 8.83 years; 57 women of 80.6 ± 8.83 years and 65 men of 79.5 ± 8.87 years) also underwent clinical assessment (see section “Measures and procedure”). As this study section involved invasive tests (serological blood

withdrawal), participation in clinical assessment was voluntary. Participation flow diagram is available at Supplementary Material S1.

Measures and procedure

The assessment protocol was composed of a sociodemographic questionnaire, a psychological screening of general cognitive status, an olfactory evaluation, and clinical measures.

Sociodemographic questionnaire: A questionnaire survey was fulfilled by participants in order to collect sociodemographic and clinical information related to health, smoking habits, and prior olfactory status. Due to the health situation when data was collected, information about COVID-19 previous diagnoses was also obtained and analyzed.

Global cognitive status: Global cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) instrument [41]. This cognitive test covers many cognitive skills, scores range from 0 to 30, and cognitive impairment is defined by values < 26 . This test assesses the main cognitive areas: immediate and delayed memory (free and cued recall), language, visuo-perceptual and visuospatial capacities, motor planning, executive function, attention, and cognitive judgment. MoCA test is more specific to evaluate cognitive domains (attention, concentration, memory, language, calculation, orientation, and executive functions) and is considered the best test to detect mild cognitive impairment [42]. As a screening test, MoCA also provides cutoff points which may accurately guide in cognitive decline diagnosis. MoCA’s seminal work indicates 26 as the cutoff point between cognitive impairment and healthy aging [42], whereas other studies [43, 44] also establish 17 in order to discriminate more serious cognitive impairment. These cutoff points were adopted in the present study in order to interpret MoCA scores and describe categories, with no diagnostic meaning. Further, in subsample analyses, MoCA subscores for five cognitive domains were obtained: verbal fluency, short-term memory, conceptual thinking/abstraction, calculus, and spatial orientation. With a similar procedure, other investigations have used MoCA in other pathologies [45–48].

Olfactory performance: Olfaction was assessed with the Identification Smell Test, from Sniffin’ Sticks Olfactory Test. The original instrument (Burghart

Messtechnik GmbH, Wedel, Germany) was adapted to the Spanish population by Delgado-Losada et al. [49]. Identification Smell Test was also adapted to the Spanish population as an independent instrument in Delgado-Losada et al. [17]. Cultural aspects can affect exposure and frequency of food and odors, and consequently familiarity with odors, leading to potential cultural bias in odor assessment. In order to obtain an accurate assessment of odor function, participants must be familiar with all descriptors used, which means that adaptation of odorants and distractors to the cultural environment is required [50, 51], such adaptations were made in Delgado-Losada [17]. This adaptation is a validated and extended procedure which allows to obtain three different olfactory identification (OI) measures: recognition score, free-recall score, and subjective intensity score (measured with a complementary visual analog scale which assesses the perceived intensity of each odorant). Administration procedure was validated in Delgado-Losada et al. [49]. Among the psychometric properties of Spanish adaptation [17, 45], reliability coefficients range between 0.56 and 0.91 (Cronbach's alpha), internal validity is tested through confirmatory factor analysis, and test–retest correlation coefficient [0.69] shows proper stability across measures. Cultural adaptation of odor descriptors is also highlighted in these validation studies. In the present study, recognition and subjective intensity scores were obtained.

Recognition score: This score indicates whether each odorant is correctly identified through a four-alternative forced-choice method. The odor pen is presented to the participant, and he or she has to recognize the target odor between four odor descriptors. Correct answers from the 16 items are added in order to calculate this score.

Subjective intensity score: This score provides a subjective measure of odor intensity. After each pen presentation, subjective intensity of odorant is scored within a 1–10 visual analog scale. Subjective intensity score gives additional value to olfactory identification performance. The subjective intensity score is computed as the arithmetic mean of the intensity given to each item.

Olfactory assessment procedure was as follows. Identification Smell Test, from Sniffin' Sticks Olfactory Test, is composed of 16 pens with a length of

14 cm and a diameter of 1.3 cm, being each pen filled with 4 ml of the corresponding liquid odorant. The evaluator takes the pen's cap off and presents the tip of the pen to the participant's nostrils for 3 s, with an approximate distance of 2 cm. In no case, the tip of the pen physically touches the participant's nose.

Serological and clinical assessment: Blood work was obtained from a subsample of volunteer participants, and the following parameters were analyzed: albumin, vitamin D, cholesterol, lymphocytes, and vitamin B12 (fasting blood draw). Moreover, Barthel index and Function Ambulation Categories (FACs) were also obtained in this part of the evaluation. To evaluate functional capabilities, Barthel Index was used. Barthel Index consists of 10 items that measure a person's daily function, specifically the ADLs and mobility. The items include feeding, moving from a wheelchair to bed and returning, grooming, transferring to and from the toilet, bathing, walking on a level surface, going up and down stairs, dressing, and continence of bowels and bladder. Barthel Index is scored from 0 to 100, with 0 point indicating complete care dependency [52]. While FAC is a functional walking test that evaluates ambulation ability. This 6-point scale assesses ambulation status by determining how much human support the patient requires when walking, regardless of whether or not they use a personal assistive device [53].

Study design

The design for this investigation is a cross-sectional non-experimental design, as no manipulation for independent variables nor random allocation were performed. Assessment procedure took place between July and September of 2021. All participants were administered, in the first visit, the sociodemographic questionnaire, the Montreal Cognitive Assessment, and the Olfactory Identification Test (from Sniffin' Sticks Olfactory Test). A subsample also underwent serological analyses, and indexes for health status were obtained (Barthel Index and FAC), which took place in the second visit. Blood withdrawal was voluntary, as some participants declined to participate in it ($n=27$). Hence, this subsample ($n=122$) underwent serological analyses and indexes for health status (second visit).

This study was ruled by the principles of the Declaration of Helsinki (Edinburgh, 2013) and was

approved by the Ethics Committee from University Hospital San Carlos (Madrid, Spain) (ref. number 20/515-E). The study was adjusted to standards of good clinical practice (art.34 RD 223/2004; community directive 2001/20/CE), and to the protection of personal data and confidentiality (European Data Protection Regulation, and in accordance with the Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights).

Statistical analyses

Firstly, descriptive analysis based on age was performed. Mean and standard deviation were calculated for each group of cognitive status. Due to the nature of the sample, differences in Age were expected; hence, Age is considered a covariable in every statistical analysis within this study.

Next, a two-way between-subject ANOVA model was adjusted for cognitive performance (MoCA) as a dependent variable, with olfactory status (*severe impaired olfaction, mild impaired olfaction and unimpaired olfaction*), age, and interaction Age \times Olfactory status as independent variables. Percentiles 10 and 5 were used to assign patients to *mild impaired* and *severe impaired* categories, respectively. Therefore, the olfactory status variable was obtained from the Olfactory Identification Test result. These olfactory status' categories are descriptive, and they have no diagnostic purpose. Age categories were established as [$<70, 70$), [$70, 80$) and [$80, >80$). Post hoc between-group multiple comparisons were performed under Tukey's HSD test.

After that, participants were split into three performing categories according to their MoCA general score: severe cognitive impairment (SCI, MoCA score <17), mild cognitive impairment (MCI, MoCA score between 17 and 26), and healthy controls (HC, MoCA score >26). Then, logistic regression models were estimated in order to classify participants in their respective cognitive categories (HC vs MCI and HC vs SCI). This analysis was performed in order to study the classification power of olfactory identification score, and so its potential use in cognitive impairment diagnosis.

Finally, secondary analyses within the subsample who underwent serological and clinical assessment ($n=122$, 80.01 ± 8.83 years; 57 women of 80.6 ± 8.83 years and 65 men of 79.5 ± 8.87 years)

were performed. First, descriptive analysis with mean and standard deviation statistics was obtained. Later, linear regression models were estimated for each MoCA subscore, with age and olfactory performance variables as predictors (backward method). Finally, relationships between olfactory performance, cognitive performance, and other clinical variables were studied through Pearson's correlations.

Results

Descriptive analysis of the overall sample by cognitive status is shown in Table 1, whereas Table 2 shows descriptive analysis by age groups. As it was expected, the Age effect might be observed between cognitive status groups, so this has been taken into account in forward analyses. No differences regarding Sex, Allergies, COVID-19 prior diagnosis, Smoking, and Alcohol consumption were elucidated. There was also no evidence of differences between those participants who suffered from COVID-19 in the past and those who did not in olfactory performance nor cognitive performance. *t* tests were performed on Olfactory Identification-Recognition ($t=1.02$, $df=61.86$, $p=0.308$), Olfactory Identification-Subjective intensity ($t=0.09$, $df=55.61$, $p=0.926$) and MoCA score ($t=0.72$, $df=54.91$, $p=0.474$).

ANOVA model on MoCA general score shows main effects of Age ($F=36.52$, $df=2$, $p<0.0001$) and Olfactory status ($F=33.65$, $df=2$, $p<0.0001$). There is no evidence to support Age \times Olfactory status interaction effect ($F=0.825$, $df=3$, $p=0.48$). These results may be found in Fig. 1. Post hoc comparisons on Age show significant differences between [$<70, 70$) and [$80, >80$) ($dif=8.162$, $p<0.0001$) and between [$70, 80$) and [$80, >80$) ($dif=6.437$, $p<0.0001$). On the other side, post hoc comparisons on Olfactory status show significant differences between normosmic smell and hyposmia ($dif=4.083$, $p<0.0001$), between normosmic smell and anosmia ($dif=8.652$, $p<0.0001$), and between hyposmia and anosmia ($dif=4.569$, $p=0.0005$).

The ability of olfactory performance to distinguish between healthy participants and mild impaired participants (MoCA ≥ 26 vs MoCA between 18 and 25) and between mild impaired participants and severe impaired participants (MoCA between 25 and 18 vs MoCA ≤ 17) was tested with logistic regression

Table 1 Descriptive analysis in overall sample by cognitive impairment risk

	Severe cognitive impairment	Mild cognitive impairment	Healthy controls		
<i>Sample size</i>	44	55	46		
	Mean (SD) or count	Mean (SD) or count	Mean (SD) or count	<i>F</i> or chi	<i>p</i>
Sex (women)	26	20	25	5.83	0.054
Age	81.4 (7.24)	77.5 (6.47)	72.6 (5.56)	20.85	<0.0001**
Previous COVID-19 diagnosis	10	14	5	3.62	0.163
Allergies	1	7	8	5.65	0.059
Frequent smoking	2	3	0	2.48	0.288
Frequent alcohol consumption	0	0	0	-	-
Identification-Recognition	7.98 (2.37)	9.67 (2.44)	12.7 (2.05)	-	-
Identification-Subjective intensity	5.59 (1.1)	5.89 (1.79)	7.98 (2.51)	-	-
MoCA	12.6 (4)	21.6 (2.11)	27.3 (1.05)	-	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2 Descriptive analysis in overall sample by age groups

	< 70 years	70–80 years	> 80 years		
<i>Sample size</i>	27	62	56		
	Mean (SD) or count	Mean (SD) or count	Mean (SD) or count	<i>F</i> or chi	<i>p</i>
Sex (women)	17	32	27	1.61	0.446
Age	64.7 (3.24)	75.1 (2.83)	87.1 (3.86)	-	-
Previous COVID-19 diagnosis	10	23	24	5.83	0.055
Allergies	5	8	2	5.15	0.076
Frequent smoking	0	2	3	1.81	0.404
Frequent alcohol consumption	0	0	0	-	-
Identification-Recognition	11.1 (2.71)	10 (2.65)	8.46 (2.85)	9.63	0.0001**
Identification-Subjective intensity	6.77 (1.86)	6.61 (2.43)	5.63 (1.61)	4.42	0.014*
MoCA	24.5 (3.46)	21.4 (5.6)	15.2 (5.86)	-	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

models. In each table, model 1 refers to the baseline model, as it shows prediction performance with just *Age* as predictor. On the other side, model 2 involves the introduction of the two olfactory performance scores to test how much the model improves. Comparison between model 1 (baseline) and model 2 is performed with ANOVA with likelihood ratio test. Alpha is set at $\alpha = 0.05/2$ (Bonferroni correction).

Table 3 shows results for healthy vs mild impaired participants (MoCA above or below 26, respectively). The inclusion of olfactory performance scores to the model significantly improves

it (model 1 vs model 2, $\chi^2 = 54.304$, $df = 2$, $p < 0.0001$). Both olfactory scores are significant predictors within model 2.

Table 4, on the other hand, shows results for mild cognitive impaired vs severe cognitive impaired participants (MoCA above or below 18, respectively). Again, the inclusion of olfactory performance scores to the model significantly improves it (model 1 vs model 2, $\chi^2 = 54.304$, $df = 2$, $p < 0.0001$). However, subjective intensity score is not a significant predictor of cognitive status category ($p = 0.083$). ROC curves for both models may be checked in Fig. 2.

Fig. 1 Mean graph of MoCA score by Age and olfactory status factors

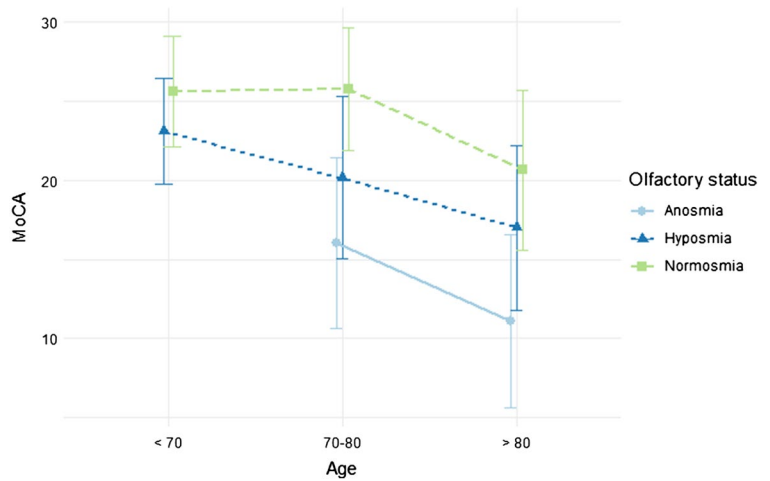


Table 3 Logistic regression models (baseline or Model 1 and definitive or Model 2) of HC vs MCI

	Estimate	Error	<i>p</i>	Sensitivity	Specificity	AUC
<i>Model 1</i>						
Intercept	-9.472	2.252	<0.0001**	0.64	0.72	0.614
Age	0.133	0.03	<0.0001**			
<i>Model 2</i>						
Intercept	1.288	3.118	0.679	0.79	0.87	0.821
Age	0.129	0.04	0.0012**			
Olfactory Identification-Recognition	-0.694	0.133	<0.0001**			
Olfactory Identification-Subjective intensity	-0.417	0.135	0.0019**			

* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01

Table 4 Logistic regression models (baseline or model 1 and definitive or model 2) of MCI vs HCI

	Estimate	Error	<i>p</i>	Sensitivity	Specificity	AUC
<i>Model 1</i>						
Intercept	-11.023	2.398	<0.0001**	0.78	0.65	0.65
Age	0.129	0.03	<0.0001**			
<i>Model 2</i>						
Intercept	-3.323	2.8	0.235	0.83	0.69	0.72
Age	0.098	0.031	0.0021**			
Olfactory Identification-Recognition	-0.388	0.09	<0.0001**			
Olfactory Identification-Subjective intensity	-0.261	0.151	0.083			

* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01

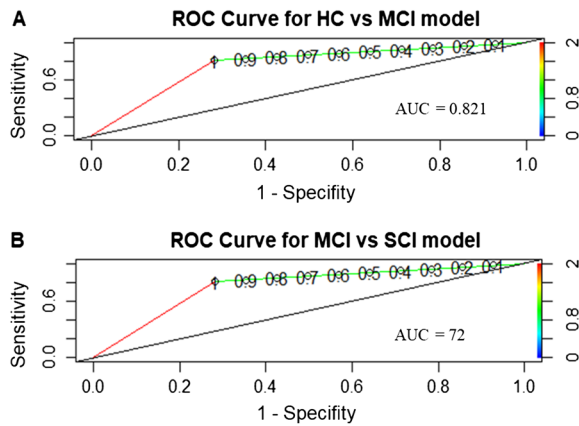


Fig. 2 ROC curves for **A** HC vs MCI model and **B** MCI vs SCI model

Table 5 Descriptive analysis in subsample ($n=122$)

	Mean (SD) or count
Sample size	122
Sex (women)	57 (46.72%)
Age	80.01 (8.83)
Identification-Recognition	8.84 (2.69)
Identification-Subjective intensity	5.67 (1.4)
MoCA—Total score	16.94 (5.91)
MoCA—Language score	1.88 (0.37)
MoCA—Short-term memory score	0.69 (1.21)
MoCA—Calculus score	1.19 (1.08)
MoCA—Abstraction score	1.47 (0.72)
MoCA—Orientation score	5.21 (2.32)
Barthel Index	71.48 (19.56)
FAC Index	3.06 (1.5)
Vitamin B12	541.6 (228.83)
Vitamin D	22.19 (12.43)
Albumin	3.3 (0.55)
Cholesterol	152.75 (41.02)
Lymphocytes	2.54 (6.85)

Finally, descriptive analysis of the remaining clinical variables is shown in Table 5.

MoCA domain scores were obtained: Language, Short-term memory, Calculus, Conceptual thinking, and Spatial orientation. Linear regression models were performed for each subscore. Short-term memory is significantly predicted by age ($b = -0.027$, $t = -2.297$, $p = 0.023$) and olfactory performance (Olfactory Identification-Recognition, $b = 0.139$,

$t = 3.577$, $p = 0.0005$) (see Fig. 2), whereas conceptual thinking is significantly predicted just by olfactory performance (Olfactory Identification-Recognition, $b = 0.054$, $t = 2.18$, $p = 0.031$). As variability in language score was so poor (max=2, mean=1.88, SD=0.37), this subscore was dichotomized in two categories: 2 and below. Two samples independent t test was calculated ($t = 1.412$, $df = 13.403$, $p = 0.181$). Finally, simplified correlation matrix of Age, MoCA total score, and both olfactory performance scores with the remaining clinical variables might be found in Table 6. Complete correlation matrix is attached to Supplementary Material S2. Olfactory performance, represented by Olfactory Identification-Recognition score, correlates significantly with MoCA ($r = 0.472$, $p < 0.0001$) and the Barthel Index ($r = 0.261$, $p = 0.0078$), whereas MoCA score correlates with age ($r = -0.258$, $p = 0.0049$) and also the Barthel Index ($r = 0.384$, $p < 0.0001$). Non-significant but relevant correlation was also found between Olfactory Identification-Recognition and FAC Index ($r = 0.195$, $p = 0.061$).

Discussion

Our purpose in this work was to further the understanding of the nature of the relationship between cognitive status and age-related olfactory identification ability, as well as the predictive value of olfactory ability in the identification of subjects at risk of cognitive decline.

The results of this study indicate an age-related decline in olfactory identification ability and subjective intensity of odor perception. Olfactory identification declines with cognitive function, and the predictive power of olfactory identification scores for the risk of mild and severe cognitive impairment is approximately 80%. In addition, performance in odor identification is associated with impairment in episodic memory and executive functions.

In this study, the results indicate that age has a significant effect on general cognitive status. This is an undisputed fact in the scientific literature. Age is an indicator of risk for cognitive impairment. These results are in agreement with abundant studies indicating that aging is often accompanied by a decline in cognition, characterized by cognitive difficulties in memory, executive functions, learning ability, motor

Table 6 Simplified Pearson's correlation matrix with clinical variables on subsample ($n = 122$)

	Age	Identification-Recognition	Identification-Subjective intensity	MoCA
Age	-			
Identification-Recognition	-0.032	-		
Identification-Subjective intensity	0.02	0.123	-	
MoCA	-0.258**	0.472**	0.147	-
Barthel Index	-0.295**	0.261*	0.116	0.384**
FAC Index	-0.239	0.195	0.102	0.192
Vitamin B12	0.052	-0.114	-0.037	-0.012
Vitamin D	0.131	-0.054	0.105	-0.061
Albumin	-0.113	0.081	-0.026	0.035
Cholesterol	-0.326**	-0.024	0.067	0.083
Lymphocytes	0.045	-0.069	-0.046	0.159

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

performance, and a generalized slowing of information processing [54–57].

In our study, we have three groups differentiated by their cognitive status measured from the MoCA: healthy controls, mild cognitive impairment (MCI), and severe cognitive impairment; the results indicate a clear association between age and general cognitive status, so that the mean age of the severe cognitive impairment group is higher than that of the MCI group and higher than that of the healthy control group, and the age of the MCI group is higher than that of the healthy control group.

We found no relationship between general cognitive status and other variables studied, such as sex, toxic habits, or suffering or having suffered from allergies or COVID-19. In this sense, there are conflicting positions when considering whether these variables are associated with olfactory performance. Although there are evidences which points that women perform better in olfactory tests due to hormonal factors [10, 12, 58], there is open discussions about sex differences, as other studies refuse those results [17, 49, 59, 60]. Therefore, in the present study, we do not differentiate participants by sex. Likewise, no differences were found between smokers and non-smokers, similarly to other studies [2, 61], neither among frequent alcohol consumers [62, 63].

In addition, we found a relationship between general cognitive status and olfactory identification (recognition and subjective intensity procedure by Delgado-Losada [17]). Olfactory identification decreases with cognitive function. Our results are consistent

with other studies showing the association between cognitive and olfactory functions [64]. There is no evidence to establish an interaction effect between age and olfactory performance, so the effect of olfactory identification on cognitive function is maintained across age groups.

Our results provide further evidence for the effect of age on olfactory ability, since, as can be seen in Table 1B, we found an age-associated decline in identification ability. It has been argued that the effects of age on olfaction can be explained by the effects of cognitive decline, and not by age or age-related hazards affecting the age [38]. Although other authors point out that age per se may not explain presbyosmia (age-associated olfactory dysfunction) since the decline in olfactory function with healthy aging appears to be much less than what has been observed so far [65, 66].

Studies generally describe the onset of the general decline in identification ability around the sixth decade of life, and are more pronounced from the seventh decade onward. In older adults without cognitive impairment, age correlates inversely with odor identification test scores [8, 12]. In older adults without cognitive impairment, age correlates inversely with odor identification test scores [32, 67]. Practically, this means that absolute scores on olfaction tests cannot be used to define abnormality, and age adjustment needs to be used [49].

Furthermore, in our results, age was inversely correlated with scores on the identification test and on the intensity at which odors are perceived. It is

well established that aging is often accompanied by a decline in olfactory functioning, and while odor thresholds are less affected by age [12, 68, 69] while identification decreases significantly [70].

Olfactory identification is closely related to higher cognitive functions [71, 72]. Our results support those of other investigators who have reported that impairment of olfactory identification is strongly related to cognitive impairment [73–75]. Thus, in the studies of Wilson et al. reported that impairment of olfactory identification was significantly associated with the incidence of mild cognitive impairment [32].

The second objective of this study was to understand the predictive value of olfactory ability in the identification of subjects at risk of cognitive impairment, to distinguish between healthy participants ($\text{MoCA} \geq 26$), at risk of mild impairment ($\text{MoCA} 25\text{--}18$), and at risk of severe impairment ($\text{MoCA} \leq 17$). Two logistic regression models were estimated: the first aimed to classify healthy participants and those at risk of mild impairment, while the second aimed to classify between participants at risk of mild impairment and those at risk of severe impairment. The results of the first model indicate that age and olfactory identification (both recognition and subjective intensity scores) correctly classify 82.1% of individuals ($\text{AUC} = 0.821$) into controls/at risk of mild impairment. On the other hand, in the second model, it was found that age and olfactory identification (only recognition score in this case) correctly classify 72% of participants at risk of severe impairment/risk of mild impairment ($\text{AUC} = 72\%$). In both models, the sensitivity is close to 0.8 (0.79 and 0.83, respectively), while in the second one, the specificity is 0.87. This indicates that the predictive ability of olfactory identification scores for the risk of mild (model 1) and severe (model 2) impairment is around 80%.

Our results are in line with the large number of studies published in recent years where lower scores or impairment on odor identification tests predict cognitive impairment years later [26, 27, 76–80]. A meta-analysis by Roalf et al. [35] concluded that olfactory impairment is present and a predictor in patients with MCI and a vast number of studies point to impairment in olfactory identification as a common factor in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) [77, 81, 82].

In our study, in addition to analyzing the relationship between the MoCA total score as a test to assess general cognitive status, we wanted to analyze in more detail the different cognitive areas it assesses and their relationship with olfactory identification. We found a statistically significant positive relationship between olfactory identification (recognition score) and MoCA episodic and conceptual thinking memory scores. Our results are in line with studies that have been suggesting for decades that odor identification requires episodic memory and executive functions, and its dysfunction may represent a generalized cognitive impairment [83, 84]. Thus, although decidedly noteworthy, our finding that odor identification performance predicts impairment in episodic memory and executive functions is not entirely novel [78, 85, 86] is further evidence in favor of the relationship between olfaction and cognition.

The mechanisms underlying the association between olfaction and cognition have been extensively examined by both psychophysical and neuroanatomical studies [87–89]. For example, psychophysical studies have revealed that olfactory identification was significantly associated with memory, implying that the two may share some cognitive domains [38, 59, 68]. The change in olfactory identification has been strongly associated with pathological changes in medial temporal lobe structures [90, 91]. These studies strongly implicate a primary role of olfactory identification dysfunction as an indicator of cognitive impairment.

Finally, as discussed in the introduction, an impact in olfactory function may alter be observed on ADLs, motor capabilities, nutrition, or personal hygiene [5, 6]. Functional capacity involves physical and cognitive functions related to the ability to perform activities of daily living without assistance, and is the main factor determining independence and quality of life in older adults [92]. Therefore, we applied a correlation analysis between olfactory identification scores, cognitive performance and functional capacity indexes (Barthel and FAC indexes), and health status (lymphocytes, cholesterol, vitamin D, vitamin B12 and albumin). The results in this analysis show statistically significant positive relationships between olfactory identification (recognition score) and the Barthel Index of ADLs, as well as cognitive performance (MoCA) with this index. Therefore, this result evidences how olfactory ability may affect the

performance of functional activities in the elderly. Non-significant relationships ($r=0.195$) were found between olfactory identification (recognition score) and FAC Index, which measures motor capabilities. Although not statistically significant, this correlation might be an interesting future research question, as some studies have shown that olfaction is related to motor functions and gait in age-related cognitive decline [93]. No significant relationships were found with nutritional variables, so further studies are required regarding this topic.

The present study has some limitations that should be taken into account when interpreting the results obtained. Although the sample size may not be considered large, it is in line with other similar studies [79, 94]. Participants were divided into groups based on the results obtained from the MoCA which is a valid and reliable measure of cognitive performance, and although it cannot be considered a substitute for formal clinical assessment of participants, it has demonstrated a high sensitivity to cognitive impairment [42].

Furthermore, although this study observed a significant association between olfactory identification and cognitive impairment, it did not examine the underlying mechanisms involved in such a distinctive effect for odor identification compared to other olfactory functions. The MoCA subscores cannot substitute for an adequate assessment of cognitive function, but they provide descriptive and approximate measures of the cognitive subdomains analyzed. With this in mind, the results of this study with MoCA subscores support further studies with a full cognitive assessment that delve deeper into the mechanisms underlying these results. Even more, it would have been of interest to have information on polymerase chain reaction (PCR) to detect the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E (ApoE $\epsilon 4$) and to be able to investigate olfactory identification and ApoE $\epsilon 4$ in the three groups of participants. The $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein gene is a genetic risk factor for late onset dementia of Alzheimer's type, which is characterized by loss of both memory and olfactory functions. It would also be of interest in the future to be able to follow them over time and to be able to establish conclusions on the usefulness of olfactory identification as a predictor of conversion from healthy participants to MCI, and from MCI to severe cognitive impairment.

In conclusion, the association between olfactory function and cognitive impairment established in this

study provides further evidence in support of including an olfactory assessment along with other neuropsychological measures in standard health examinations in clinical practice for older adults. We want to highlight our contribution for our results are especially important as they reveal that odor identification is associated with measures of memory and abstraction.

This is of clinical importance as, until now, memory performance is the best-known measure of cognitive impairment and incipient neurodegenerative disease. The results underscore the need to further study changes in olfactory identification as a useful measure for selecting/stratifying patients in treatment trials of cognitively impaired patients or prevention trials in cognitively intact individuals, because olfactory deficits may predict cognitive impairment. In addition, studies should include brain imaging data to investigate possible underlying structural and functional factors related to the olfactory changes observed in the present study.

Acknowledgements The authors would like to thank all the older people who participated in the study.

Author contribution Conceptualization, M.L.D.-L. and A.H.D.-L.; methodology, A.H.D.-L., M.L.D.-L., and J.B.; data collection, A.H.D.-L., S.M.Z., B.P.R., and J.G.P.; formal analysis, J.B.; investigation, A.H.D.-L. and M.L.D.-L.; writing—original draft preparation, M.L.D.-L., A.H.D.-L., and J.B.; writing—review and editing, M.L.D.-L., A.H.D.-L., and J.B.. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. Open Access Funding provided by Universidad Complutense de Madrid.

Data Availability Data at individual level is available upon request to corresponding author.

Declarations

Ethical statement All participants were informed about the aims of this study and gave written informed consent. The Institutional Review Board Ethics Committee at Hospital Universitario San Carlos (Madrid, Spain) approved the study protocol (ref. number 20/192-E), and the procedure was performed following the Helsinki Declaration and National and European Union regulations.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any

medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Boesveldt S, Parma V. The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell Tissue Res.* 2021;383(1):559–67. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03367-7>.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *Laryngoscope.* 2004;114(10):1764–9. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA.* 2002;288(18):2307–12. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>.
- Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open.* 2012;2(6):e001256. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>.
- Papazian EJ, Pinto JM. Olfactory loss and aging: connections with health and well-being. *Chem Senses.* 2021;46:bjab045. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab045>.
- Lee JS, Kim SY, Kim JW. Olfactory dysfunction and cognitive impairment. *J Korean Neurol Assoc.* 2007;287–92.
- Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4):760–73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.4.760>.
- Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol.* 2017;16(6):478–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0).
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The association between olfaction and depression: a systematic review. *Chem Senses.* 2016;41(6):479–86. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, et al. Sex differences in human olfaction: a meta-analysis. *Front Psychol.* 2019;10:242. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00242>.
- Shu CH, Yuan BC, Lin SH, Lin CZ. Cross-cultural application of the “Sniffin’ Sticks” odor identification test. *Am J Rhinol.* 2007;21(5):570–3. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3075>.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science.* 1984;226(4681):1441–3. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>.
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, 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.* 2001;110(10):976–81. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>.
- Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. The “Sniffin’ Kids” test—a 14-item odor identification test for children. *PLoS One.* 2014;9(6):e101086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101086>.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(10):1062–7. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>.
- Wehling EI, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lunder-vold AJ. Familiarity, cued and free odor identification and their association with cognitive functioning in middle aged and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn [Internet].* 2010;17(2):205–19. <https://doi.org/10.1080/13825580903042684>.
- Delgado-Losada ML, Bouhaben J, Delgado-Lima AH. Development of the Spanish version of sniffin’s Sticks Olfactory Identification Test: Normative data and validity of parallel measures. *Brain Sci.* 2021;11(2):216. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020216>.
- Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014;7(5):20. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020>.
- Ottaviano G, Zuccarello D, Frasson G, Scarpa B, Nardello E, Foresta C, et al. Olfactory sensitivity and sexual desire in young adult and elderly men: an introductory investigation. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(3):157–61. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3879>.
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a mini-review. *Gerontology.* 2015;61(6):485–90. <https://doi.org/10.1159/000381619>.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>.
- Devanand DP. Olfactory identification deficits, cognitive decline, and dementia in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2016;24(12):1151–7. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010>.
- Vassilaki M, Christianson TJ, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, Machulda MM, et al. Neuroimaging biomarkers and impaired olfaction in cognitively normal individuals. *Ann Neurol.* 2017;81(6):871–82. <https://doi.org/10.1002/ana.24960>.
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. Human olfactory biopsy: the influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1992;118(7):731–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880070061012>.

25. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2004;3(2):215–32. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2003.10.003>.
26. Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ. Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(8):1517–21. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01826.x>.
27. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology.* 1999;53(7):1480–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.7.1480>.
28. Kreisl WC, Jin P, Lee S, Dayan ER, Vallabhajosula S, Pelton G, et al. Odor identification ability predicts PET amyloid status and memory decline in older adults. *J Alzheimers Dis JAD.* 2018;62(4):1759–66. <https://doi.org/10.3233/JAD-170960>.
29. Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau DL, Bohr VA. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101416. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101416>.
30. Xu L, Liu J, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto J. Odor sensitivity versus odor identification in older US adults: associations with cognition, age, gender, and race | chemical senses | Oxford Academic. *Chem Senses.* 2020;45(4):321–30. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa018>.
31. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2008;29(5):693–706. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014>.
32. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(1):30–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>.
33. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease - Tabert - 2005 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library. *Ann Neurol.* 2005;58(1):155–60. <https://doi.org/10.1002/ana.20533>.
34. Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(1):70–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.514>.
35. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, Brennan L, Kabadi S, Wolk DA, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(3):226–32. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020004>.
36. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):93–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>.
37. Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, et al. Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults | *Neurology*. *Neurology.* 2017;88(5):456–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003558>.
38. Finkel D, Pedersen NL, Larsson M. Olfactory functioning and cognitive abilities: a twin study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56(4):P226–233. <https://doi.org/10.1093/geronb/56.4.p226>.
39. Palmquist E, Larsson M, Olofsson JK, Seubert J, Backman L, Laukka EJ. Prospective study on risk factors for olfactory dysfunction in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(3):603–10. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz265>.
40. Challakere Ramaswamy VM, Schofield PW. Olfaction and executive cognitive performance: a systematic review. *Front Psychol.* 2022;13:871391. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.871391>.
41. Pereiro AX, Ramos-Lema S, Lojo-Seoane C, Guàrdia-Olmos J, Facal-Mayo D, Juncos-Rabadán O. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) in a Spanish sample of community-dweller adults. *Eur Geriatr Med.* 2017;8(3):240–4. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.04.003>.
42. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
43. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0103-3>.
44. Bosco A, Spano G, Caffò AO, Lopez A, Grattagliano I, Saracino G, et al. Italians do it worse. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) optimal cut-off scores for people with probable Alzheimer's disease and with probable cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1113–20. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0727-6>.
45. Gomez-Moreno SM, Cuadrado ML, Cruz-Orduña I, Martínez-Acebes EM, Gordo-Mañas R, Fernández-Pérez C, García-Ramos R. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment as a screening test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol.* 2022;37(9):726–34. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.11.007>.
46. Wang CSM, Pai MC, Chen PL, Hou NT, Chien PF, Huang YC. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and normal participants in Taiwan. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(11):1839–48. <https://doi.org/10.1017/S1041610213001245>.
47. Kaya Y, Aki OE, Can UA, Derle E, Kibaroglu S, Barak A. Validation of montreal cognitive assessment and discriminant power of montreal cognitive assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2014;27(2):103–9. <https://doi.org/10.1177/089188714522>.
48. Cecato JF, Martinelli JE, Izbicki R, Yassuda MS, Aprahamian I. A subtest analysis of the Montreal cognitive assessment (MoCA): which subtests can best discriminate

- between healthy controls, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr.* 2016;28(5):825–32. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001982>.
49. Delgado-Losada ML, Delgado-Lima AH, Bouhaben J. Spanish validation for olfactory function testing using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: threshold, discrimination, and identification. *Brain Sci.* 2020;10(12):943. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120943>.
 50. Constantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Constantinidis J. Cultural adaptation of an olfactory identification test: the Greek version of Sniffin' Sticks. *Rhinology.* 2008;46:292–6.
 51. Ribeiro JC, Simões J, Silva F, Silva ED, Hummel C, Hummel T, Paiva A. Cultural adaptation of the Portuguese version of the "Sniffin' Sticks" smell test: reliability, validity, and normative data. *PLoS ONE.* 2016;11:e0148937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148937>.
 52. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61–5.
 53. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients: standards for outcome assessment. *Phys Ther.* 1986;66(10):1530–9. <https://doi.org/10.1093/ptj/66.10.1530>.
 54. Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM. Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet [Internet].* 2009;126(1):215–32. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0655-4>.
 55. Glisky E. Changes in cognitive function in human aging. En: *Brain Aging.* CRC Press; 2007. p. 3–20.
 56. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009;30(4):507–14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>.
 57. Wilson RS, Wang T, Yu L, Bennett DA, Boyle PA. Normative cognitive decline in old age. *Ann Neurol.* 2020;87(6):816–29. <https://doi.org/10.1002/ana.25711>.
 58. Brand G, Millot JL. Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *Q J Exp Psychol B.* 2001;54(3):259–70. <https://doi.org/10.1080/02724990143000045>.
 59. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses.* 2004;29(6):547–54. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh059>.
 60. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004;114(4):733–7. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>.
 61. Glennon S-G, Huedo-Medina T, Rawal S, Hoffman HJ, Litt MD, Duffy VB. Chronic cigarette smoking associates directly and indirectly with self-reported olfactory alterations: analysis of the 2011–2014 national health and nutrition examination survey. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(6):818–27. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx242>.
 62. Endevelt-Shapira Y, Shushan S, Roth Y, Sobel N. Disinhibition of olfaction: human olfactory performance improves following low levels of alcohol. *Behav Brain Res.* 2014;272:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.024>.
 63. Maurage P, Callot C, Philippot P, Rombaux P, de Timary P. Chemosensory event-related potentials in alcoholism: a specific impairment for olfactory function. *Biol Psychol.* 2011;88(1):28–36. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.06.004>.
 64. Elsner RJF. Odor memory and aging. *Aging Neuropsychol Cogn.* 2001;8(4):284–306. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10646.x>.
 65. Mackay-Sim A, Johnston ANB, Owen C, Burne THJ. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Senses.* 2006;31(8):763–71. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl019>.
 66. Van Regemorter V, Hummel T, Rosenzweig F, Mouraux A, Rombaux P, Huart C. Mechanisms linking olfactory impairment and risk of mortality. *Front Neurosci.* 2020;14:140. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00140>.
 67. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly J, Schupf N, Brickman AM, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging.* 2010;31(9):1593–600. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008>.
 68. Makowska I, Kloszewska I, Grabowska A, Szatkowska I, Rymarczyk K. Olfactory deficits in normal aging and Alzheimer's disease in the polish elderly population. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011;26(3):270–9. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr011>.
 69. Westervelt HJ, Bruce JM, Coon WG, Tremont G. Odor identification in mild cognitive impairment subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008;30(2):151–6. <https://doi.org/10.1080/13803390701287408>.
 70. Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, Greer CA. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci.* 2014;37(2):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.11.004>.
 71. Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG, Johnston ANB, Bahramian A, Taddei K, et al. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl Psychiatry.* 2012;2(5):e118. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.43>.
 72. Wehling EI, Wollschlaeger D, Nordin S, Lundervold AJ. Longitudinal changes in odor identification performance and neuropsychological measures in aging individuals. *Neuropsychology.* 2016;30:87–97. <https://doi.org/10.1037/neu0000212>.
 73. Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2010;25(13):2099–104. <https://doi.org/10.1002/mds.23234>.
 74. Suzuki Y, Yamamoto S, Umegaki H, Onishi J, Mogi N, Fujishiro H, et al. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(8):727–33. <https://doi.org/10.1002/gps.1161>.
 75. Velayudhan L, Lovestone S. Smell identification test as a treatment response marker in patients with Alzheimer disease receiving donepezil. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):387–90. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181aba5a5>.
 76. Royall DR, Chiodo LK, Polk MJ, Jaramillo CJ. Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees.

- Neuroepidemiology. 2002;21(2):68–73. <https://doi.org/10.1159/000048619>.
77. Stanciu I, Larsson M, Nordin S, Adolfsson R, Nilsson L-G, Olofsson JK. Olfactory impairment and subjective olfactory complaints independently predict conversion to dementia: a longitudinal, population-based study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(2):209–17. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001409>.
 78. Wilson RS, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology*. 2006;26(2):61–7. <https://doi.org/10.1159/000090250>.
 79. Olofsson JK, Rönnlund M, Nordin S, Nyberg L, Nilsson LG, Larsson M. Odor identification deficit as a predictor of five-year global cognitive change: interactive effects with age and ApoE-ε4. *Behav Genet*. 2009;39(5):496–503. <https://doi.org/10.1007/s10519-009-9289-5>.
 80. Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, Ikram MA, Maserejian N. The incidence of mild cognitive impairment: a systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11(1):248–56. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.004>.
 81. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):527–52. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>.
 82. 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;55(1):84–90. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.1.84>.
 83. Corwin J, Serby M, Rotrosen J. Olfactory deficits in AD: what we know about the nose. *Neurobiol Aging*. 1986;7(6):580–2. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90129-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90129-6).
 84. Weber MT. Odor memory in older adults with and without cognitive impairments (Doctoral dissertation, State University of New York at Albany, 2004). *Diss Abstr Int*. 2004;64:4641.
 85. Swan GE, Carmelli D. Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology*. 2002;21(2):58–67. <https://doi.org/10.1159/000048618>.
 86. Dintica CS, Haaksma ML, Olofsson JK, Bennett DA, Xu W. Joint trajectories of episodic memory and odor identification in older adults: patterns and predictors. *Aging*. 2021;13(13):17080–96. <https://doi.org/10.18632/aging.203280>.
 87. Campbell IM, Gregson RAM. Olfactory short term memory in normal, schizophrenic and brain-damaged cases. *Aust J Psychol*. 1972;24(2):179–85. <https://doi.org/10.1080/00049537208255802>.
 88. Engen T, Pfaffmann C. Absolute judgments of odor quality. *J Exp Psychol*. 1960;59:214–9. <https://doi.org/10.1037/h0043912>.
 89. Herz RS, Engen T. Odor memory: review and analysis. *Psychon Bull Rev*. 1996;3(3):300–13. <https://doi.org/10.3758/BF03210754>.
 90. Hagemeyer J, Woodward MR, Rafique UA, Amrutkar CV, Bergsland N, Dwyer MG, et al. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;255:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.08.003>.
 91. Lojkowska W, Sawicka B, Gugala M, Sienkiewicz-Jarosz H, Bochynska A, Scinska A, 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(6):689–98. <https://doi.org/10.2174/156720511796717212>.
 92. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65–89 years. *Age Ageing*. 1994;23(5):371–7. <https://doi.org/10.1093/ageing/23.5.371>.
 93. Tian Q, Resnick SM, Studenski SA. Olfaction is related to motor function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1067–71. <https://doi.org/10.1093/geronol/glw222>.
 94. Sohrabi HR, Bates KA, Rodrigues M, Taddei K, Laws SM, Lautenschlager NT, et al. Olfactory dysfunction is associated with subjective memory complaints in community-dwelling elderly individuals. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):135–42. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1020>.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

5.4 Estudio 4: Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment



Article

Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment

Jaime Bouhaben , Alice Helena Delgado-Lima and María Luisa Delgado-Losada *

Experimental Psychology, Cognitive Processes and Speech Therapy Department, Faculty of Psychology, Complutense University of Madrid, 28223 Pozuelo de Alarcón, Spain; jaimebou@ucm.es (J.B.); alicedel@ucm.es (A.H.D.-L.)

* Correspondence: mldelgad@ucm.es

Abstract: Introduction: This study aims to investigate the relationship between olfactory identification (OI) and cognitive impairment by examining OI abilities across various stages of cognitive deterioration. **Methods:** A total of 264 participants were divided into three groups based on cognitive status: cognitively healthy, subjective cognitive, and mild cognitive impairment. All participants were assessed using the Sniffin' Sticks Olfactory Identification test and a comprehensive neuropsychological test battery. **Results:** Our results highlight the main effects of age and cognitive status on OI scores. Regarding cognitive abilities, OI is associated with measures of short-term memory, long-term, working memory, and selective attention. Finally, logistic regression models showed that OI is a significant predictor for discriminating SCD from CH, MCI from CH, and MCI from SCD. **Discussion:** These findings suggest the addition of olfactory identification measures in neuropsychological assessments could improve the early detection of individuals at risk for cognitive impairment.



Citation: Bouhaben, J.; Delgado-Lima, A.H.; Delgado-Losada, M.L. Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment. *Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ.* **2024**, *14*, 2978–3000. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14120196>

Academic Editor: María del Mar Molero Jurado

Received: 26 September 2024
Revised: 22 November 2024
Accepted: 25 November 2024
Published: 29 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Published by MDPI on behalf of the University Association of Education and Psychology. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: olfaction; neuroplasticity; aging; subjective cognitive decline; cognitive impairment; mild cognitive impairment; olfactory identification; biomarker

1. Introduction

Cognitive impairment in aging is a physiological process linked to age, which, in some cases, can lead to pathology up to dementia. Within this slow and continuous process of deterioration, two transition phases can be distinguished. Subjective cognitive complaints (SCCs) are defined as concerns about the worsening or malfunctioning of some aspect of cognition, regardless of whether the cognitive impairment is detected by standardized objective tests [1]. Then, the second corresponds to mild cognitive impairment (MCI) in which the person presents a cognitive impairment that does not interfere or minimally interferes with the activities of daily living [2].

Population studies with follow-ups from 3 to 20 years report that SCCs may predict MCI and/or dementia, usually in combination with other variables such as being a woman or having a high educational level [3,4] and being a carrier of the APOE e4 gene [5], causing concern in the patient [6–8]. Patients who manifest these cognitive complaints are more likely to progress to MCI and dementia [6–9]. Results from longitudinal studies with clinical samples are more contradictory. On one side, memory complaints do not often predict progression to dementia [10,11]. However, other studies do find an increased risk of progression to dementia in participants with SCC [11]. The presence of SCC supposes a criterion for subjective cognitive decline (SCD) [6,7]. SCD increases the risk of developing pathologies such as MCI and Alzheimer's disease [6,7]. Some studies and meta-analyses point out that patients with SCD or subjective complaints are 1.73–2 times more likely to develop MCI or dementia [12–16].

In SCD, one should perceive a decline in cognitive performance in daily life with respect to a previous stage of subjectively intact cognition. This transition from normality to a stage of cognitive difficulties is not reflected in standardized tests, whose performance remains within a normal range for age and educational level [6,7]. Criteria also state that SCD is unrelated to an acute event and persists over time, so memory complaints must be present within the past 6 months. This is because it is believed that SCD can arise as a result of both preclinical AD and other non-neurodegenerative conditions. Thus, monitoring the course and progression may provide insight into the possible etiology [6–8].

The prevalence of SCD is estimated between 14% and 54% [17]. It is still unclear what factors moderate the progression between complaints and objective cognitive impairment [16]; therefore, the early identification of the progression from SCD to MCI is of great importance for public health [18].

Olfactory identification (OI), the capacity to recognize and name specific odors, is recognized to be impacted by aging [19–22], MCI [23–25], dementia [21,26,27], and more recently, it has been associated with an asymptomatic preclinical stage of AD, SCD [16,28–30].

A single measure of OI dysfunction might predict, not only an increase in cognitive decline up to 15 years later [31–34] but also a higher risk of conversion from normal cognition to MCI [35] and from MCI to AD [32]. Furthermore, olfactory deficits are associated with neurodegenerative findings detectable by neuroimaging [34,36–38].

Deterioration in OI is intimately related to cognitive decline in various pathological conditions and aging. The association between the neuroanatomy of the olfactory system and cognition [32,39,40] is well supported by the literature. This association highlights a close relationship with memory, given the proximity of the hippocampus and olfactory cortex. Additionally, the prefrontal cortex is also a neocortical region involved in olfactory processing, which suggests a relationship between OI performance and executive functioning. Studies with functional neuroimaging support the relevance of these regions in olfactory functioning [41]. Olfactory and cognitive performance share neural correlates affected by physiological aging. Brain structures closely related to the olfactory system show significant early histopathology in MCI and AD, and the brains of AD patients invariably show neuropathology in the entorhinal cortex [42,43]. It is worth highlighting a correlation between psychophysical measures of olfactory function and hippocampal volumetric loss [43,44]. Several studies have emphasized the potential usefulness of an olfactory identification test and hippocampal volume loss for the early detection of AD [45,46].

Olfactory status is reliably associated with cognitive health, and the severity of olfactory dysfunction appears to be associated with the rate of cognitive impairment [27,34,47–49].

The aim of this study is to understand the association between OI and cognitive impairment by analyzing the olfactory identification abilities across different stages of cognitive deterioration (CH, SCD, MCI) and determining if these variations can help categorize individuals accurately while exploring the relationship between OI and cognitive domains (memory, executive functioning, attention, executive functioning, visuospatial skills, and language) in a sample of older adults representing a continuum of performance capability. Thereby, this study contributes to the broader goal of enhancing early diagnostic capabilities in cognitive impairment.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

An initial pool of 297 Spanish-speaking older adults volunteered to participate in this study. All the participants were recruited through advertisements in senior centers and health centers in the Community of Madrid (Spain). All the participants were informed about the study guidelines and gave written informed consent to participate in this study.

The general inclusion criteria were (i) age ranging from 55 to 90 years; (ii) no prior diagnosis of dementia; (iii) no records of any neurological alterations, such as stroke, head trauma, or encephalitis; (iv) absence of current otorhinolaryngological issues; and (v) compliance with testing procedures. Once the general inclusion criteria for this study were

fulfilled, the participants were assigned to one of three clinical cohorts, based on their cognitive status. These cohorts were cognitively healthy participants (CH), participants with subjective cognitive decline (SCD), and participants with mild cognitive impairment (MCI). A fourth clinical cohort of participants with a serious risk of dementia and/or probable Alzheimer's disease (AD) was identified. However, due to its limited sample size, this cohort was excluded from further analyses. The inclusion criteria for the cognitively healthy (CH) cohort were screening score > 26 (MoCA > 26), normal performance in neuropsychological tests, and no self-reported complaints about their cognitive status. The diagnostic criteria for subjective cognitive decline were screening score > 26 (MoCA > 26), performance in neuropsychological tests within the normal limits, and self-reported complaints about their cognitive status. These complaints were measured with three questions: (Q1) *Do you have memory problems?*; (Q2) *Do you forget where you put things?* and (Q3) *Do you forget the names of family and acquaintances?* Response options for Q1 were *yes* or *no*. This is a frequently asked question in most population studies about SCD [50]. Both Q2 and Q3 have two alternatives: *Rarely* (interpreted as *no*) or *Frequently* (interpreted as *yes*). Those participants who answered *yes* to Q1, Q2, and Q3 were considered to satisfy the self-reported complaints criteria. These SCD criteria were obtained from Jessen et al. (2020) [7]. MCI diagnosis was performed following the criteria in Albert et al. (2013) [51]: (i) evidence of concerns about cognitive changes compared to a previous level, corroborated by an informant; (ii) evidence of worse than expected performance in at least one cognitive domain (-1.5 SD), according with age and educational background; (iii) preservation of functional independence in activities of daily life; and (iv) disagreement with criteria for diagnosis of dementia.

The exclusion criteria from the study were (i) medical history of olfactory alterations, including nasal polyps, rhinitis, rhinosinusitis, or previous otorhinolaryngological surgery; (ii) medication intake which may affect olfactory performance (such as some antibiotics, antiepileptics, antithyroids, benzodiazepines, or antiarrhythmics); (iii) presence or suspicion of psychiatric alterations, such as depressive or psychotic disorders (self-reported by the participant or present in clinical history); and (iv) presence of olfactory deficits or alterations due to COVID-19 infection (self-reported or present in the clinical history).

The final sample, after eligibility criteria, was composed of 264 participants (68.04 ± 7.58 years; 172 women of 67.4 ± 7.27 years and 92 men of 69.2 ± 8.05 years).

2.2. Study Design

The present study follows a cross-sectional non-experimental design, as no manipulation for independent variables nor random allocation was performed and measures were taken once per participant. The assessment procedure was carried out between September 2021 and September 2022. The complete procedure was administered in one visit. In this visit, all participants underwent the neuropsychological test battery described in Section 2.3 and the Olfactory Identification Test (from Sniffin' Sticks Olfactory Test). Supplementary Table S1 displays a summary of the study methods.

This research followed the tenets of the Declaration of Helsinki (Edinburgh, 2013) and was approved by the Ethics Committee from University Hospital San Carlos (Madrid, Spain, internal codes 17/192-E and 18/422-E_BS). This study was adjusted to standards of good clinical practice (art.34 RD 223/2004; community directive 2001/20/CE) and to the protection of personal data and confidentiality (European Data Protection Regulation, and in accordance with the Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights).

2.3. Measures and Procedure

The assessment protocol comprised a screening test of general cognitive status, a questionnaire of cognitive complaints, an olfactory evaluation, and a battery of neuropsychological standardized measures to measure these cognitive domains: semantic memory, episodic memory, executive function, working memory, attention, and language.

- *Global cognitive status*: General cognitive performance was tested with the Spanish adaptation of the *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* instrument [52]. MoCA is a widely used screening tool that assesses several cognitive domains: attention, concentration, memory, language, calculation, orientation, and executive functions. Due to its nature as a screening tool, MoCA grants cutoff points for cognitive impairment, which may accurately guide its diagnosis. MoCA's original publication points to 26 as the cutoff point between cognitive impairment and healthy aging [53]. This cutoff point was adopted in the present study to help with the classification of participants with MCI.
- *Olfactory performance*: Olfaction was assessed with the Spanish adaptation of the *Identification Smell Test*, from the *Sniffin' Sticks Olfactory Test*. This adaptation was developed and validated by Delgado-Losada et al. (2020, 2021) [54,55]. In the Spanish version of this test, potential bias due to cultural aspects of odor descriptors was addressed. Recognition and subjective intensity scores were obtained for the present study. Both scores are part of Delgado-Losada et al.'s (2021) study [55].
Recognition score: This is the original score of the test. It represents whether each odorant is correctly identified through a four-alternative forced-choice method. The odorant is shown to the participant, and they have to identify the target odor between four odor descriptors. Correct answers from the 16 items are added in order to calculate this score.
Subjective intensity score: This score intends to measure the subjective intensity of an odor. It was designed and validated by Delgado-Losada et al. (2021) [55]. After each trial, participants have to score the subjective intensity of the smell presented with a 1–10 visual analog scale (1 implies a minimal intensity and 10 implies an extraordinary intensity). This score provides an additional value to olfactory identification performance. The total score is calculated as the arithmetic mean of the 1 to 10 intensity given to each item.
- *California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)* [56]: CVLT is a neuropsychological instrument that intends to measure short-term and long-term episodic memory through a wordlist task. Participants listen to a list of 16 words, with 1 s intervals, and they are asked to memorize as many as they are able to. Immediately after five trials, participants are asked to recall the target words (immediate recall). After 20 min, they are asked again to recall the words (delayed recall). Two scores were taken, the immediate recall score and the delayed recall score, both related to episodic memory.
- *Digit Span Test* from Wechsler Adult Intelligence Scales-IV (WAIS-IV) [57]: The test consists of two parts: the digit span forward (DSF) and the digit span backward (DSB). In DSF, a number is spoken each second in various sequences, and the individual is expected to repeat the numbers in the same order. In the DSB section, the individual is asked to repeat the sequences of numbers in reverse order. In both sections, the length of the number of sequences gradually increases. There are two trials for each digit span. Two scores were obtained, including the DSF span score, which measures short-term memory, and the DSB span score, which measures working memory.
- *Cancellation Test*. This is a classic cancellation task, adapted from the ELSA study (<https://www.elsa-project.ac.uk>; accessed on 10 November 2024) (Huppert et al., 2004) [58] and implemented in the ELES project [59], which measures selective attention and processing speed. The task consists of a matrix of random letters distributed in rows and columns. Participants are asked to mark target letters (P and W) as fast as possible in 1 min. The number of correct (target letters correctly marked) and incorrect answers (omission errors) were considered.
- *Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT)*. This is also an instrument widely administered in clinical neuropsychology to measure visuospatial skills and non-verbal memory [60]. Participants are exposed to a complex figure they have to copy on paper and memorize. After the first copy, they are asked to repeat the figure immediately (immediate recall). Then, after 20 min, participants are asked to draw the figure again (delayed recall). Total scores from immediate recall and delayed recall were obtained.

- **Verbal Fluency Test:** Verbal fluency measures are often included in neuropsychological protocols to assess language and executive functioning in both cognitively healthy and cognitively impaired conditions. According to Lezak et al. (2012) [61], participants have to verbally declare as many words as they are able to, following a certain condition, in 1 min per condition. In this study, two conditions were administered: phonological (generate as many words starting with the letter F as possible in one minute) and semantic (name as many animals as possible in 1 min). The total score per condition was obtained, as intended measures of phonological and semantic verbal fluency, respectively.

Vocabulary Test, from Wechsler Adult Intelligence Scales-IV [57]. This is a test in which participants are asked to explain and define a concept from its word, starting with easy words that get progressively more difficult. It is usually administered to measure verbal comprehension, crystallized intelligence, lexical knowledge, and the ability to retrieve information. The total score was obtained as a measure of premorbid intelligence and cognitive ability.

Trail Making Test. This is a classic neuropsychological task that aims to measure executive functioning. Two parts were administered [62]. TMT-A consists of a piece of paper composed of 25 randomly distributed circles, numbered from 1 to 25. Participants have to connect them with a constant line, in ascending order, as quickly as possible, but maintaining accuracy in order. TMT-A mainly assesses visuospatial processing speed and sustained attention. Similarly, TMT-B also consists of a piece of paper with randomly distributed circles, but in this case, those circles contain numbers from 1 to 13 and letters from A to L. Participants have to connect them in ascending order, intercalating numbers and letters (1-A-2-B-3-C and so on). TMT-B mainly assesses cognitive flexibility and the ability to alter between two sets of stimuli. Two scores were obtained, including the time of resolution (in seconds) of parts A and B.

2.4. Statistical Analyses

The entire statistical analysis plan was carried out with R software, version 4.3.0 [63]. In the first place, a descriptive analysis was conducted. The mean and standard deviation were calculated for each cognitive status group, as well as chi-squared tests for dichotomous variables and F tests for continuous variables. In addition, percentiles 10 and 5 of the Olfactory Identification-Recognition score were used to describe the participants' olfactory performance as normosmic (>10th percentile), mildly impaired (<10th percentile), and severely impaired (<5th percentile) in Figure 1B [54,55].

Next, a two-way between-subject ANOVA model with Type III sum of squares was adjusted for the Olfactory Identification-Recognition score as a dependent variable, with cognitive status (CH, SCD, and MCI), age, and the interaction cognitive status \times age as factors. Age categories were established as [<60 , 60), [60, 70) and [70, >70). Post hoc between-group multiple comparisons were conducted under Tukey's HSD test, with adjusted p values due to multiple comparisons.

After that, relationships between cognitive measures and olfactory performance were studied. Linear regression models were computed for each cognitive measure, with age and olfactory identification as predictors. A stepwise method was applied to identify the contribution of the Olfactory Identification-Recognition score for each cognitive variable: a baseline model (model 1) was firstly computed with $age + sex$ as predictors. Model 1 was compared to model 2, which also includes olfactory performance. Regarding sex, due to variable coding, positive estimates favor women, whereas negative estimates favor men. Alpha was set at $\alpha = 0.0038$ under Bonferroni correction ($\alpha = 0.05/13$).

Finally, logistic regression models were conducted in order to categorize the participants into their respective cognitive groups (CH vs. SCD, CH vs. MCI, and SCD vs. MCI). This analysis intended to find how the olfactory identification score is able to help to categorize the participants into their respective cognitive status groups, and hence, the potential clinical use of this test. For each comparison (CH vs. SCD, CH vs. MCI, and SCD vs. MCI),

two models were calculated, including a baseline model (model 1) that classifies *age + sex* as predictors, and its performance was compared to model 2, which was computed with age, sex, and the Olfactory Identification-Recognition score as predictors. This method was taken from Delgado-Lima et al., 2023 [9]. In these models, positive estimates also favor women and negative ones favor men. For this analysis, alpha was set at $\alpha = 0.017$, under Bonferroni correction ($\alpha = 0.05/3$).

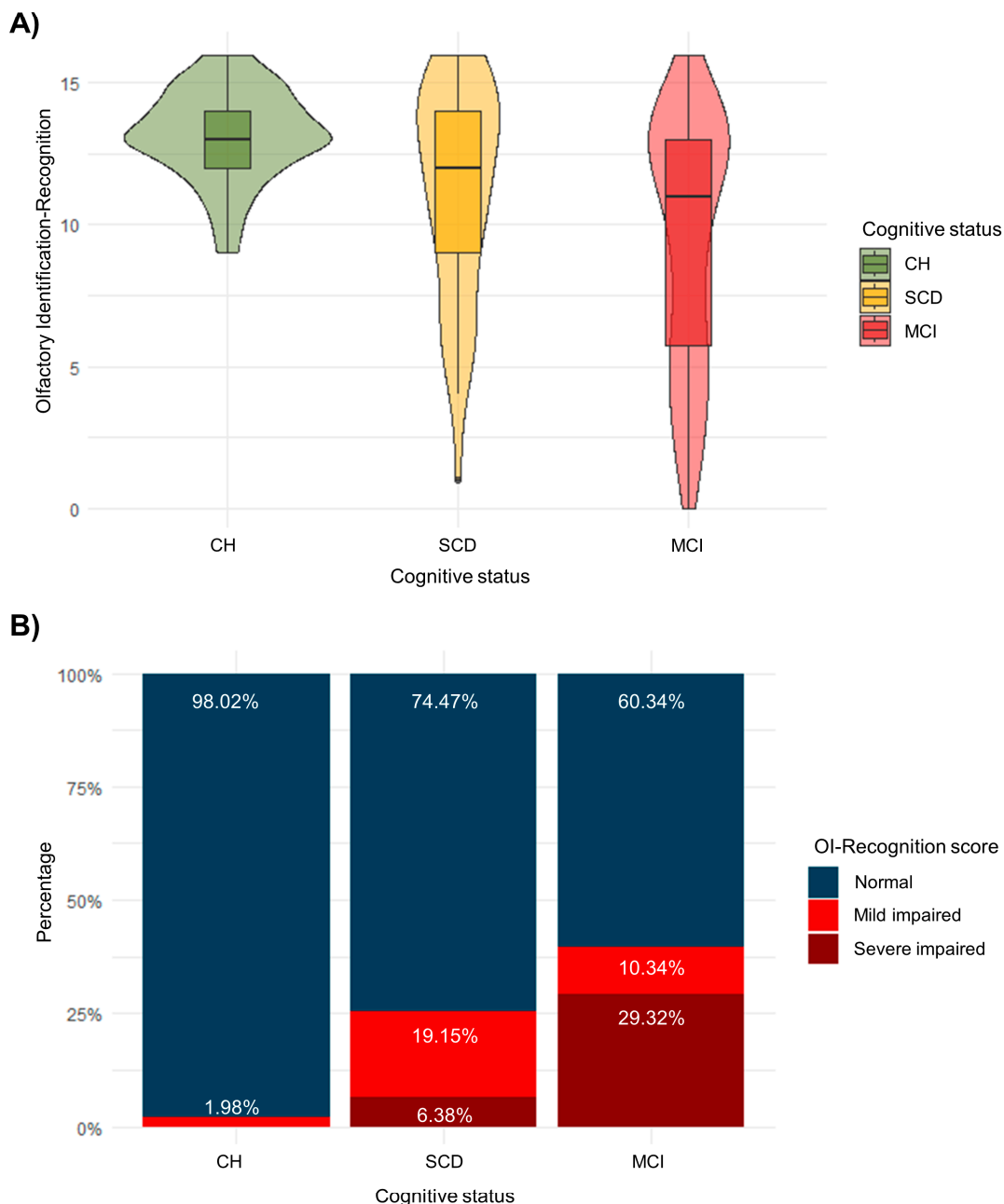


Figure 1. (A) Violin and boxplot for each cognitive group. (B) Distribution of normal, mild impaired, and severe impaired olfaction per cognitive group.

3. Results

A descriptive analysis of the sample by cognitive status is displayed in Table 1. The effect of *age* is statistically different from 0, due to the mean age in the MCI group being lower. Hence, this effect was considered in subsequent analyses. However, no differences either in sex or frequent alcohol consumption were elucidated. Regarding the Olfactory Identification-Subjective intensity score, there is no evidence of differences between cogni-

tive groups. Consequently, this score was not used in further analyses. Figure 1A shows distributions for each cognitive group with violin plots, whereas Figure 1B reports the percentages of normal, mildly impaired, and severely impaired olfactory identification per cognitive group.

The two-way ANOVA model on the Olfactory Identification-Recognition score shows the main effects of *age* ($F = 36.52$, $df = 2$, $p < 0.0001$) and *cognitive status* ($F = 33.65$, $df = 2$, C). There is no evidence to support the *cognitive status* \times *age* interaction effect ($F = 0.825$, $df = 3$, $p = 0.48$). The mean graph is shown in Figure 2. Post hoc comparisons on *age* show, on one side, significant differences between [<60 , 60) and [70 , >70) ($dif = 2.151$, $p = 0.0016$) and between [60 , 70) and [80 , >80) ($dif = 2.302$, $p \leq 0.0005$). Both differences favor the younger category. On the other side, post hoc comparisons on *cognitive status* report significant differences between the three cohorts, with CH participants scoring higher and MCI participants scoring lower: CH and SCD ($dif = 1.801$, $p = 0.007$), SCD and MCI ($dif = 1.847$, $p = 0.005$), and CH and MCI ($dif = 3.647$, $p < 0.0001$).

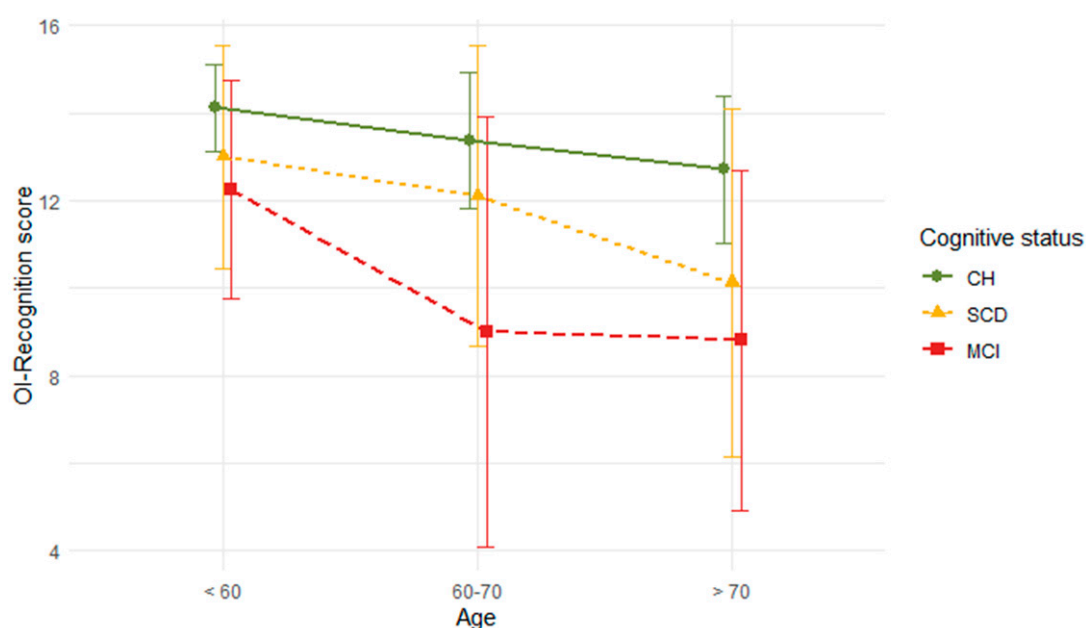


Figure 2. Mean graph of the Olfactory Identification-Recognition score by age and cognitive status.

Linear regression models for each cognitive variable are reported in Table 2. In each case, model 1 predicts cognitive performance with *age*. The stepwise introduction of the Olfactory Identification-Recognition score in model 2 was tested with R^2 and with an F-test comparing both models. These results highlight the effect of olfactory identification performance in measures of short-term memory (CVLT—immediate recall score, $b = 0.589$, $SE = 0.112$, $p < 0.0001$; DSF, $b = 0.09$, $SE = 0.023$, $p = 0.0001$; Rey Complex Figure Test—immediate recall score, $b = 0.542$, $SE = 0.164$, $p = 0.001$), long-term memory (CVLT—delayed recall score, $b = 0.254$, $SE = 0.066$, $p < 0.0001$), semantic memory (semantic verbal fluency—total score, $b = 0.391$, $SE = 0.089$, $p < 0.0001$), working memory (DSI, $b = 0.098$, $SE = 0.025$, $p = 0.0001$), and selective attention (Cancellation—correct answers, $b = 0.309$, $SE = 0.103$, $p = 0.003$). Olfactory identification also relates to cognitive performance in the Vocabulary Test—total score ($b = 0.577$, $SE = 0.248$, $p = 0.021$) and TMT B—seconds ($b = -4.258$, $SE = 1.519$, $p = 0.005$), but these effects are not adjusted for multiple comparisons ($p < 0.0038$). Hence, these effects should be interpreted carefully. Sex also seems to be a statistically significant predictor of the Vocabulary Test—total score ($b = -4.338$, $SE = 1.525$, $p = 0.005$). The negative association implies that men tend to score higher in this task. However, this effect is not adjusted to corrected $p < 0.0038$ either, so the interpretation should be careful.

Table 1. Descriptive analysis by cognitive status.

	Cognitively Healthy (CH)	Subjective Cognitive Decline (SCD)	Mild Cognitive Impairment (MCI)			
<i>Sample Size</i>	<i>101</i>	<i>47</i>	<i>116</i>			
	Mean (SD) or Count	Mean (SD) or Count	Mean (SD) or Count	F or Chi	<i>p</i>	Post Hoc ^a
Sex (women)	62	33	77	1.238	0.538	-
Age	69 (7.98)	69.74 (6.83)	66.52 (7.46)	4.448	0.013 *	CH, SCD > MCI
Frequent alcohol consumption	23	5	17	5.227	0.265	-
Identification-Recognition score	13.18 (1.61)	11.23 (3.74)	9.51 (4.44)	29.89	<0.0001 **	CH > SCD > MCI
Identification-Subjective intensity score	6.61 (1.35)	6.05 (2.03)	6.46 (1.91)	1.487	0.228	-
MoCA	28.96 (1.1)	28.67 (1.12)	23.84 (2.07)	305.5	<0.0001 **	CH, SCD > MCI
CVLT—immediate recall score	31.76 (6.6)	30.51 (5.59)	27.74 (6.99)	9.464	0.0001 **	CH, SCD > MCI
CVLT—delayed recall score	7.94 (3.69)	7.74 (2.58)	6.35 (4.39)	4.732	0.009 **	CH, SCD > MCI
Digits—Direct span	5.44 (1.56)	5.17 (1.23)	5.24 (1.54)	0.743	0.477	-
Digits—Inverse span	4.33 (1.65)	4.09 (1.52)	3.76 (1.34)	3.595	0.029 *	CH, SCD > MCI
Cancelation—correct answers	17.31 (4.27)	15.2 (4.93)	17.06 (4.47)	2.867	0.059	-
Cancelation—omissions	8 (9.2)	14.1 (36.94)	5.25 (6.38)	3.534	0.031 *	MCI > CH, SCD
RCFT—immediate recall score	19.17 (6.81)	17.48 (6.62)	16.96 (9.17)	1.968	0.142	-
RCFT—delayed recall score	20.93 (21.87)	25.13 (38.47)	16.81 (7.72)	1.843	0.161	-
Phonological verbal fluency—total score	14.85 (4.71)	14.21 (3.36)	13.14 (4.5)	3.914	0.021 *	CH, SCD > MCI
Semantic verbal fluency—total score	20.6 (6.52)	17.37 (4.74)	17.88 (5.08)	7.844	0.0005 **	CH > SCD, MCI
Vocabulary Test—total score	48.5 (10.98)	45.61 (11.67)	45.21 (10.23)	2.346	0.098	-
TMT A—seconds	47.93 (20.94)	51.53 (14.73)	50.11 (30.51)	0.376	0.687	-
TMT B—seconds	103.9 (55.67)	120.26 (61)	121.69 (91.85)	1.569	0.211	-

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. ^a Post hoc comparisons ($p < 0.05$) under FWER correction.

Table 2. Results from multiple linear regression models for cognitive variables.

Cognitive Variables	Predictors	Estimate (b)	Std. Error (SE)	p	R ²	F ^a	p
CVLT—immediate recall	<i>Model 1</i>				0.015	11.067	0.001
	Intercept	7.336	1.057	<0.0001 **			
	Age	−0.033	0.015	0.027 *			
	Sex	0.119	0.241	0.621			
	<i>Model 2</i>				0.059		
	Intercept	5.206	1.216	<0.0001 **			
	Age	−0.023	0.015	0.114			
	Sex	0.043	0.237	0.857			
	Olfactory Identification—Recognition	0.125	0.038	0.001 **			
CVLT—delayed recall	<i>Model 1</i>				0.052	14.581	0.0002 **
	Intercept	14.342	2.258	<0.0001 **			
	Age	−0.117	0.032	0.0006 **			
	Sex	0.769	0.512	0.134			
	<i>Model 2</i>				0.104		
	Intercept	10.103	2.461	<0.0001 **			
	Age	−0.092	0.032	0.003 **			
	Sex	0.752	0.498	0.132			
	Olfactory Identification—Recognition	0.253	0.066	0.0001 **			
Digits—Direct span	<i>Model 1</i>				0.129	15.646	0.0001 **
	Intercept	10.069	0.778	<0.0001 **			
	Age	−0.067	0.011	<0.0001 **			
	Sex	−0.314	0.185	0.051			
	<i>Model 2</i>				0.177		
	Intercept	8.599	0.849	<0.0001 **			
	Age	−0.059	0.011	<0.0001 **			
	Sex	−0.357	0.231	0.061			
	Olfactory Identification—Recognition	0.09	0.023	0.0001 **			

Table 2. Cont.

Cognitive Variables	Predictors	Estimate (b)	Std. Error (SE)	p	R ²	F ^a	p
Digits—Inverse span	<i>Model 1</i>						
	Intercept	7.897	0.864	<0.0001 **	0.068	14.581	0.0002 **
	Age	−0.055	0.012	<0.0001 **			
	Sex	−0.191	0.195	0.327			
	<i>Model 2</i>						
	Intercept	6.247	0.945	<0.0001 **	0.117		
	Age	−0.047	0.012	0.0001 **			
Sex	−0.195	0.189	0.306				
Olfactory Identification—Recognition	0.097	0.025	0.0001 **				
Cancellation—correct answers	<i>Model 1</i>						
	Intercept	29.214	2.892	<0.0001 **	0.071	9.414	0.0024 **
	Age	−0.179	0.041	0.0002 **			
	Sex	−0.365	0.662	0.582			
	<i>Model 2</i>						
	Intercept	23.817	3.339	<0.0001 **	0.106		
	Age	−0.154	0.041	0.0002 **			
Sex	−0.557	0.652	0.394				
Olfactory Identification—Recognition	0.309	0.103	0.003 **				
Cancellation—omissions	<i>Model 1</i>						
	Intercept	−5.657	10.775	0.601	0.001	2.329	0.128
	Age	0.194	0.153	0.205			
	Sex	0.808	2.465	0.743			
	<i>Model 2</i>						
	Intercept	−15.815	12.638	0.212	0.004		
	Age	0.241	0.255	0.123			
Sex	0.444	2.469	0.875				
Olfactory Identification—Recognition	0.598	0.391	0.128				

Table 2. Cont.

Cognitive Variables	Predictors	Estimate (b)	Std. Error (SE)	p	R ²	F ^a	p
RCFT—immediate recall score	<i>Model 1</i>				11.977	0.027	0.0006 **
	Intercept	30.823	4.675	<0.0001 **			
	Age	−0.172	0.066	0.009			
	Sex	−1.578	1.06	0.138			
	<i>Model 2</i>				0.074		
	Intercept	20.959	5.379	0.0001			
	Age	−0.126	0.066	0.058			
Sex	−1.89	1.038	0.071				
Olfactory Identification—Recognition	0.568	0.164	0.0006 **				
RCFT—delayed recall score	<i>Model 1</i>				2.857	0.001	0.092
	Intercept	16.423	14.551	0.26			
	Age	0.093	0.207	0.652			
	Sex	−4.149	3.262	0.205			
	<i>Model 2</i>				0.008		
	Intercept	2.397	16.694	0.886			
	Age	0.149	0.208	0.474			
Sex	−4.797	3.27	0.144				
Olfactory Identification—Recognition	0.874	0.518	0.093				
Phonological verbal fluency—total score	<i>Model 1</i>				1.399	0.001	0.238
	Intercept	13.738	2.634	<0.0001 **			
	Age	−0.001	0.037	0.973			
	Sex	0.525	0.594	0.378			
	<i>Model 2</i>				0.001		
	Intercept	12.294	2.901	<0.0001 **			
	Age	0.005	0.038	0.899			
Sex	0.544	0.594	0.361				
Olfactory Identification—Recognition	0.088	0.076	0.248				

Table 2. Cont.

Cognitive Variables	Predictors	Estimate (b)	Std. Error (SE)	p	R ²	F ^a	p
Semantic verbal fluency—total score	<i>Model 1</i>				0.101	18.737	<0.0001 **
	Intercept	36.276	3.23	<0.0001 **			
	Age	−0.241	0.046	<0.0001 **			
	Sex	−1.648	0.728	0.025 *			
	<i>Model 2</i>				0.161		
	Intercept	30.038	3.437	<0.0001 **			
	Age	−0.214	0.044	<0.0001 **			
	Sex	−1.534	0.924	0.051			
	Olfactory Identification—Recognition	0.384	0.088	<0.0001 **			
Vocabulary Test—total score	<i>Model 1</i>				0.049	7.318	0.007 *
	Intercept	47.359	6.745	<0.0001 **			
	Age	0.027	0.096	0.782			
	Sex	−3.82	1.535	0.013 *			
	<i>Model 2</i>						
	Intercept	35.929	7.874	<0.0001 **			
	Age	0.08	0.097	0.407			
	Sex	−4.338	1.525	0.005 *			
	Olfactory Identification—Recognition	0.577	0.248	0.021 *			
TMT A—seconds	<i>Model 1</i>				0.124	2.917	0.089
	Intercept	−26.76	13.314	0.055			
	Age	1.111	0.196	<0.0001 **			
	Sex	1.051	3.15	0.739			
	<i>Model 2</i>						
	Intercept	−12.237	16.146	0.449			
	Age	1.044	0.199	<0.0001 **			
	Sex	1.575	3.151	0.618			
	Olfactory Identification—Recognition	−0.854	0.5	0.089			

Table 2. Cont.

Cognitive Variables	Predictors	Estimate (b)	Std. Error (SE)	<i>p</i>	R ²	F ^a	<i>p</i>	
TMT B—seconds	<i>Model 1</i>							
	Intercept	−77.531	42.478	0.069	0.077	8.637	0.004 *	
	Age	2.709	0.604	<0.0001 **				
	Sex	11.171	9.705	0.251				
	<i>Model 2</i>							
	Intercept	−1.508	49.116	0.975	0.109			
	Age	2.363	0.605	0.0001 **				
Sex	13.911	9.585	0.148					
Olfactory Identification—Recognition	−4.473	1.522	0.004 *					

* $p < 0.05$; ** $p < 0.0038$. ^a F test to check if model 2 significantly improves model 1.

Finally, the discrimination power of olfactory identification to differentiate the cognitively healthy participants from the participants with subjective cognitive decline (CH vs. SCD) and the participants with mild cognitive impairment (CH vs. MCI) was tested with logistic regression models. The results are displayed in Tables 3–5. In each table, model 1 is the baseline model, as it shows performance with *age* and *sex* as the unique predictors. Right after model 1, model 2 implies the introduction of the Olfactory Identification–Recognition score for analysis if the model improves. A comparison between model 1 (baseline) and model 2 was performed with ANOVA with the likelihood ratio test.

The results for the CH vs. SCD classification are shown in Table 3. In this first case, model 1 is a null model, with no effect of *age* ($p = 0.572$) or *sex* ($p = 0.186$). However, the addition of the Olfactory Identification–Recognition score significantly improves the logistic model (model 1 vs. model 2, $\chi^2 = 17.952$, $df = 1$, $p < 0.0001$). Next, the results for the CH vs. MCI comparison are reported in Table 4. Again, model 1 is a null model, with no statistically significant predictor, as the effect of *age* and *sex* are not statistically different from 0 ($p = 0.086$ and $p = 0.746$, respectively). Similar to the CH vs. SCD model, the addition of the Olfactory Identification–Recognition score significantly improves the classification power of model 2 (model 1 vs. model 2, $\chi^2 = 124.06$, $df = 1$, $p < 0.0001$). Plus, with the addition of the OI score, the effect of *age* is now statistically significant. Nevertheless, there is no evidence to assume the effect of *sex*. Finally, the results for the CH vs. MCI comparison are displayed in Table 5. The inclusion of the Olfactory Identification–Recognition score in model 2 also improves its classification power (model 1 vs. model 2, $\chi^2 = 49.782$, $df = 1$, $p < 0.0001$). In model 2, *age* is also a significant predictor ($p = 0.0009$), whereas *sex* cannot be considered statistically significant ($p = 0.054$). ROC curves for models with the Olfactory Identification–Recognition score are reported in Figure 3.

Table 3. Logistic regression models (baseline or model 1 and definitive or model 2) of CH vs. SCD.

	Estimate	Error	<i>p</i>	Sensitivity	Specificity	AUC
<i>Model 1</i>						
Intercept	2.235	1.759	0.204			
Age	−0.017	0.024	0.702	0.59	-	0.5
Sex	−0.428	0.383	0.263			
<i>Model 2</i>						
Intercept	3.839	2.447	0.117			
Age	−0.014	0.027	0.576			
Sex	0.546	0.413	0.186	0.76	0.94	0.66
Olfactory Identification—Recognition	−0.317	0.083	<0.0001 **			

* $p < 0.05$; ** $p < 0.017$.

Table 4. Logistic regression models (baseline or model 1 and definitive or model 2) of CH vs. MCI.

	Estimate	Error	<i>p</i>	Sensitivity	Specificity	AUC
<i>Model 1</i>						
Intercept	2.051	1343.0	0.127			
Age	−0.032	0.019	0.089	0.61	0.6	0.6
Sex	0.098	0.304	0.746			
<i>Model 2</i>						
Intercept	19.822	3.585	<0.0001 **			
Age	−0.128	0.031	<0.0001 **			
Sex	0.091	0.447	0.839	0.85	0.82	0.83
Olfactory Identification—Recognition	−0.967	0.166	<0.0001 **			

* $p < 0.05$; ** $p < 0.017$.

Table 5. Logistic regression models (baseline or model 1 and definitive or model 2) of SCD vs. MCI.

	Estimate	Error	<i>p</i>	Sensitivity	Specificity	AUC
<i>Model 1</i>						
Intercept	4.064	1.727	0.019 *			
Age	-0.052	0.025	0.039 *	0.33	0.66	0.5
Sex	-0.321	0.396	0.419			
<i>Model 2</i>						
Intercept	13.883	3.016	<0.0001 **			
Age	-0.109	0.033	0.0009 **	0.71	0.8	0.73
Sex	-0.949	0.491	0.054			
Olfactory Identification—Recognition	-0.479	0.094	<0.0001 **			

* *p* < 0.05; ** *p* < 0.017.

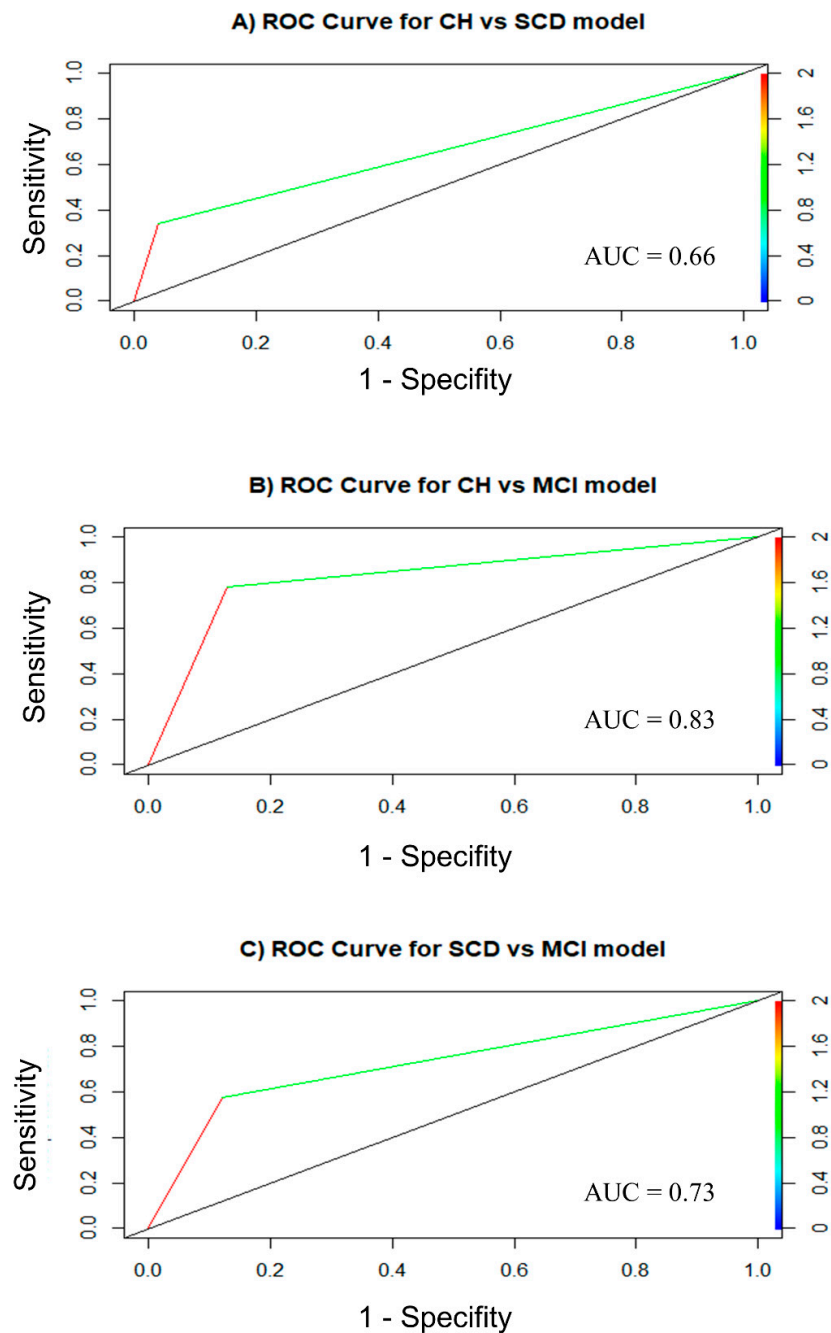


Figure 3. ROC curves for: (A) CH vs. SCD, (B) CH vs. MCI, and (C) SCD vs. MCI.

4. Discussion

In the present study, the association between OI dysfunction and the risk of cognitive impairment (SCD and MCI) was analyzed. OI tests are frequently employed to assess olfactory function in individuals with MCI and dementia [64–66].

We found that OI differed significantly between CH, SCD, and MCI. Across the continuum of cognitive risk, OI decreases in a stepwise manner, as the participants with MCI performed lower than SCD, and SCD performed lower than CH. Our results indicated that 40% of the participants with MCI had OI dysfunction (Figure 1B). Different investigations indicate that sensory impairments, such as OI deficits, may precede cognitive impairment, and several years before symptoms of cognitive impairment manifest in AD, individuals may already exhibit compromised OI abilities [67–69]. The literature is unanimous in its interest in including OI analysis in MCI and SCD groups, whose results are along the same lines as ours, observing a worse performance in OI in the MCI group compared to SCD and in SCD compared to CH [70–72].

Our results are in line with many other authors who have found a pattern of deterioration in OI test performance similar to ours between CH participants and SCD participants [28,29,73]. This trend was also supported by the meta-analysis by Jobin et al. (2021) [48]. Their results noted that individuals with SCD have lower performance on OI tests compared to cognitively healthy (CH) older adults. Moreover, Sohrabi et al. (2009) also found statistically significant differences in OI between CH and SCD cohorts [74]. Therefore, the differences in olfaction between CH and SCD groups seem to be consistent.

In our study, ANOVA analysis on olfactory identification revealed significant main effects for both age and cognitive status. The significant effect of age on olfactory performance is consistent with prior research, indicating that olfactory performance decreases with age. This deterioration is attributed to various factors, including the degeneration of olfactory receptor neurons, changes in the olfactory bulb, and alterations in central processing regions [19,75,76]. This association reflects age-related physiological changes in the central nervous system, which may affect both olfaction and cognitive function [77].

Promising and consistent results about how OI alterations alone predict the progression to AD from its asymptomatic preclinical stage (including MCI and even earlier stages such as SCD) have been reported [78,79]. However, our results suggest that combining cognitive assessments with an olfactory identification measure could improve the early detection of at-risk individuals. Olfactory deficits have been shown to precede cognitive symptoms and correlate with the severity of cognitive impairment. Thus, like other authors, we can point out that the odor identification test scores are influenced by non-olfactory cognitive abilities [39,80,81].

Likewise, when comparing the cognitive status across the three samples, CH scored significantly higher than those with SCD and those with MCI. Similarly, the SCD participants demonstrated better cognitive outcomes compared to the MCI participants. These results align with the existing literature, which consistently shows that cognitive performance declines progressively from CH to SCD and then to MCI [7,15,16,18,82]. Additionally, the SCD participants demonstrated better cognitive outcomes compared to the MCI participants, further supporting the notion that SCD represents an asymptomatic preclinical stage in the continuum of cognitive decline.

When analyzing the results for each cognitive domain and their association with OI, the results indicate that a decrease in OI is associated with lower performance in episodic, semantic, and working memory, executive functions, and attention and processing speed, and there is no relationship with performance in language or visuospatial skills. The relationship between these cognitive domains and odor identification function might suggest overlapping structural and physiological disease processes in regions of the central nervous system related to olfactory factors [83]. Regarding sex differences, there are examples in the literature that support them in OI [76,84,85], so we considered that sex could be a potential covariate within linear and logistic regression models. Our results highlight that sex seems to be a statistically significant predictor for the vocabulary score,

under uncorrected p-values. This effect favors men. However, we found no evidence of sex differences predicting any other cognitive score, when combining it with OI. These results regarding sex are in line with our previous studies [54,55].

In episodic memory, our results revealed that OI is related to both verbal episodic memory (measured with CVLT-II immediate and delayed recall scores) and visual episodic memory (measured with RCFT immediate recall score). In relation to semantic memory, OI is associated with the semantic verbal fluency score. There is consensus in indicating that, to a greater extent, in the semantic fluency condition, not in the phonological one, people with progressive cognitive impairment generate significantly fewer words [86,87]. In another meta-analysis by Jobin et al. [88], OI was related to episodic memory and semantic memory, although effect sizes were relatively small. In addition, our findings are in line with several studies in which a relationship was found between semantic memory deficits and lower performance on the OI test [31,70,89,90]. OI relies on prior semantic knowledge, the ability to access that knowledge, and the capacity to link it to linguistic labels, along with organization and information processing strategies. Vocabulary tests are related to this crystallized knowledge [91], so this could explain the results in the vocabulary scores and the potential sex differences found in this score. Difficulties at any level of semantic processing can affect task performance [92]. The entorhinal cortex, which connects with the hippocampus and is essential in the formation and recognition of memories, also plays a very important role in olfactory processing [93,94]. It is now thought that AD likely originates in the entorhinal cortex, a region essential for olfactory processing [28]. Thus, OI could be key in the early detection of AD, as these deficits may appear in individuals with SCD or suspected preclinical AD [73]. Apparent but milder deficits have been observed in at-risk individuals without dementia (i.e., individuals with APOE4 allele genotypes [95] and first-degree relatives of AD patients [96,97]).

In executive functions, our results indicate that OI is related to working memory, verbal fluency, and cognitive flexibility. In working memory, OI dysfunction is associated with lower scores on DSI scores [98]. As noted above, OI is associated with semantic verbal fluency (also an executive function measure). In relation to cognitive flexibility, OI might be related to TMT-B. TMT-B may indicate dysfunction in the dorsolateral prefrontal cortex, so our results suggest that processing in frontal regions is more important than olfactory processing. Our results support Challakere et al. (2022) [99], who found worse performance in TMT-B performance as cognitive impairment progresses. These results may suggest that orbitofrontal processing (an area thought to be relevant in olfactory processing) would be more affected than processing in other frontal regions (i.e., dorsolateral). However, we found no relationship between OI and performance in TMT-A, in disagreement with Uchida et al. (2020) [100].

Lastly, OI was found to be a powerful variable for classifying patients into CH, SCD, and MCI categories. The HC vs. SCD logistic regression model suggests that olfactory identification has a significant role in distinguishing between CH and SCD individuals. Similarly, the CH vs. MCI logistic regression model is also significant in distinguishing MCI from CH when including the OI score, in agreement with our previous findings [19]. Moreover, the present study also evidences that OI is a useful tool for distinguishing patients with MCI from those with just previous SCD. Nevertheless, there is no evidence in any model to assume that sex might be a predictive variable to distinguish CH, SCD, and MCI. Thus, our findings align with and extend those of previous studies. For instance, Wang et al. (2021) [29] found that OI scores were progressively lower from CH to SCD, MCI, and AD. Although OI measures are useful for the early detection of dementia, these are underutilized in clinical examinations. This could indicate a lack of familiarity with these instruments and uncertainty about how they integrate with a traditional neuropsychological assessment. Consequently, our findings may help practitioners by offering a framework for interpreting OI measures.

We consider that a strong point of our study is the application of a broad neuropsychological assessment protocol, which allowed us to deepen the relationship between OI and the different cognitive domains. The combination of the OI test and cognitive tests in various domains can improve the ability to predict future cognitive impairment in older adults without dementia [69]. Nevertheless, the strengths of the present study do not exempt it from some limitations. The main limitation lies in the study design. This is a cross-sectional study, so each cognitive group is composed of different participants. Hence, it is not possible to interpret statistical differences between groups as the development of dementia. Future research should explore the relationship between olfactory identification and cognitive performance using longitudinal data, allowing for conclusions about the progression from SCD to MCI to be made. Our study is also limited by the absence of an educational background variable. Future research should also include educational background as an explanatory variable, due to its association with olfactory identification and cognitive performance [101,102]. Another limitation is the absence of an Alzheimer's cohort. Future investigations with longitudinal data should also include conversion to AD. Finally, an important addition to future studies would be neuroimaging measurement. The combination of olfactory, cognitive, and neuroimaging data would offer a more complete photograph of olfaction as a predictor of dementia. In relation to this, Li et al. (2024) [69], in participants who progressed to cognitive decline within a 5-year span, found a relationship between OI, hippocampal cortical volume, and cognitive decline. Results like this support our hypothesis in further studies.

5. Conclusions

Our results suggest that combining cognitive assessments with olfactory identification tests could enhance the early detection of individuals at risk. Additionally, incorporating olfactory testing into routine assessments for elderly individuals, especially those reporting subjective cognitive complaints, could provide a non-invasive and cost-effective tool for early diagnosis and intervention. Future research should focus on longitudinal studies to confirm the predictive value of olfactory identification deficits in conjunction with cognitive assessments and to explore the underlying mechanisms linking olfactory function and cognitive impairment.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ejihpe14120196/s1>, Table S1: Summary table for the present study's methods.

Author Contributions: Conceptualization, J.B., A.H.D.-L., and M.L.D.-L.; methodology, A.H.D.-L., M.L.D.-L., and J.B.; data collection, A.H.D.-L.; formal analysis, J.B.; investigation, A.H.D.-L., and M.L.D.-L.; writing—original draft preparation, J.B., A.H.D.-L., and M.L.D.-L.; writing—review and editing, J.B., A.H.D.-L., and M.L.D.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Ethics Committee from University Hospital San Carlos Madrid, Spain, internal codes 17/192-E and 18/422-E_BS.

Informed Consent Statement: All participants were informed about the aims of this study and gave written informed consent.

Data Availability Statement: Data at individual level is available upon request.

Acknowledgments: The authors would like to thank all the people who volunteered and participated in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Mendonça, M.D.; Alves, L.; Bugalho, P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who Is at Risk?: A Systematic Review. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dement.* **2016**, *31*, 105–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Petersen, R.C.; Lopez, O.; Armstrong, M.J.; Getchius, T.S.D.; Ganguli, M.; Gloss, D.; Gronseth, G.S.; Marson, D.; Pringsheim, T.; Day, G.S.; et al. Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2017**, *90*, 126–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chary, E.; Amieva, H.; Pérès, K.; Orgogozo, J.; Dartigues, J.; Jacqmin-Gadda, H. Short-versus long-term prediction of dementia among subjects with low and high educational levels. *Alzheimer's Dement.* **2013**, *9*, 562–571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Van Oijen, M.; de Jong, F.J.; Hofman, A.; Koudstaal, P.J.; Breteler, M.M. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* **2007**, *3*, 92–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Jungwirth, S.; Zehetmayer, S.; Bauer, P.; Weissgram, S.; Tragl, K.H.; Fischer, P. Prediction of Alzheimer's dementia with short neuropsychological instruments. *J. Neural Transm.* **2009**, *116*, 1513–1521. [[CrossRef](#)]
- Jessen, F.; Amariglio, R.E.; van Boxtel, M.; Breteler, M.; Ceccaldi, M.; Chételat, G.; Dubois, B.; Dufouil, C.; Ellis, K.A.; van der Flier, W.M.; et al. A Conceptual Framework for Research on Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement.* **2014**, *10*, 844–852. [[CrossRef](#)]
- Jessen, F.; Amariglio, R.E.; Buckley, R.F.; van der Flier, W.M.; Han, Y.; Molinuevo, J.L.; Rabin, L.; Rentz, D.M.; Rodriguez-Gomez, O.; Saykin, A.J.; et al. The Characterisation of Subjective Cognitive Decline. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 271–278. [[CrossRef](#)]
- Molinuevo, J.L.; Rabin, L.A.; Amariglio, R.; Buckley, R.; Dubois, B.; Ellis, K.A.; Ewers, M.; Hampel, H.; Klöppel, S.; Rami, L.; et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's Dement.* **2017**, *13*, 296–311. [[CrossRef](#)]
- Luck, T.; Lippa, M.; Matschinger, H.; Jessen, F.; Angermeyer, M.C.; Riedel-Heller, S.G. Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatr. Scand.* **2015**, *131*, 290–296. [[CrossRef](#)]
- Silva, D.; Guerreiro, M.; Faria, C.; Maroco, J.; Schmand, B.A.; Mendonca, A. Significance of subjective memory complaints in the clinical setting. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2014**, *27*, 259–265. [[CrossRef](#)]
- Gallassi, R.; Oppi, F.; Poda, R.; Scortichini, S.; Maserati, M.S.; Marano, G.; Sambati, L. Are subjective cognitive complaints a risk factor for dementia? *Neurol. Sci.* **2010**, *31*, 327–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Reisberg, B.; Shulman, M.B.; Torossian, C.; Leng, L.; Zhu, W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* **2010**, *6*, 11–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- van Harten, A.C.; Mielke, M.M.; Swenson-Dravis, D.M.; Hagen, C.E.; Edwards, K.K.; Roberts, R.O.; Petersen, R.C.; Geda, Y.E.; Knopman, D.S.; Petersen, R.C. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* **2018**, *91*, e300–e312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rabin, L.A.; Smart, C.M.; Amariglio, R.E. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2017**, *13*, 369–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mitchell, A.J.; Beaumont, H.; Ferguson, D.; Yadegarfar, M.; Stubbs, B. Risk of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Older People with Subjective Memory Complaints: Meta-Analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *130*, 439–451. [[CrossRef](#)]
- Pike, K.E.; Cavuoto, M.G.; Li, L.; Wright, B.J.; Kinsella, G.J. Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychol. Rev.* **2022**, *32*, 703–735. [[CrossRef](#)]
- for Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC); Röhr, S.; Pabst, A.; Riedel-Heller, S.G.; Jessen, F.; Turana, Y.; Handajani, Y.S.; Brayne, C.; Matthews, F.E.; Stephan, B.C.M.; et al. Estimating Prevalence of Subjective Cognitive Decline in and across International Cohort Studies of Aging: A COSMIC Study. *Alzheimer's Res. Ther.* **2020**, *12*, 167. [[CrossRef](#)]
- Jester, D.J.; Vyhňálek, M.; Andel, R.; Marková, H.; Nikolai, T.; Laczó, J.; Matusková, V.; Cechová, K.; Sheardova, K.; Hort, J. Progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment or dementia: The role of baseline cognitive performance. *J. Alzheimer's Dis.* **2022**, *86*, 1763–1774. [[CrossRef](#)]
- Delgado-Lima, A.H.; Bouhaben, J.; Martínez-Zujeros, S.; Pallardo-Rodil, B.; Gómez-Pavón, J.; Delgado-Losada, M.L. Could Olfactory Identification Be a Prognostic Factor in Detecting Cognitive Impairment Risk in the Elderly? *GeroScience* **2023**, *45*, 2011–2025. [[CrossRef](#)]
- Adams, D.R.; Kern, D.W.; Wroblewski, K.E.; McClintock, M.K.; Dale, W.; Pinto, J.M. Olfactory Dysfunction Predicts Subsequent Dementia in Older U.S. Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2018**, *66*, 140–144. [[CrossRef](#)]
- Devanand, D.P. Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2016**, *24*, 1151–1157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Woodward, M.R.; Hafeez, M.U.; Qi, Q.; Riaz, A.; Benedict, R.H.B.; Yan, L.; Szigeti, K.; Pavlik, V.; Massman, P.; Darby, E.; et al. Odorant Item Specific Olfactory Identification Deficit May Differentiate Alzheimer Disease from Aging. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2018**, *26*, 835–846. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, B.; Espin, M.; Haussmann, R.; Matthes, C.; Donix, M.; Hummel, T.; Haehner, A. The effect of olfactory training on olfaction, cognition, and brain function in patients with mild cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.* **2022**, *85*, 745–754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yoshitake, M.; Maeshima, E.; Maeshima, S.; Osawa, A.; Ito, N.; Ueda, I.; Kamiya, M. Olfactory Identification Ability in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J. Phys. Ther. Sci.* **2022**, *34*, 710–714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Roalf, D.R.; Moberg, M.J.; Turetsky, B.I.; Brennan, L.; Kabadi, S.; Wolk, D.A.; Moberg, P.J. A Quantitative Meta-Analysis of Olfactory Dysfunction in Mild Cognitive Impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2017**, *88*, 226–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Velayudhan, L.; Pritchard, M.; Powell, J.F.; Proitsi, P.; Lovestone, S. Smell Identification Function as a Severity and Progression Marker in Alzheimer's Disease. *Int. Psychogeriatr.* **2013**, *25*, 1157–1166. [[CrossRef](#)]
27. Tian, Q.; Bilgel, M.; Moghekar, A.R.; Ferrucci, L.; Resnick, S.M. Olfaction, cognitive impairment, and PET biomarkers in community-dwelling older adults. *J. Alzheimer's Dis.* **2022**, *86*, 1275–1285. [[CrossRef](#)]
28. Chen, B.; Wang, Q.; Zhong, X.; Mai, N.; Zhang, M.; Zhou, H.; Haehner, A.; Chen, X.; Wu, Z.; Auber, L.A.; et al. Structural and Functional Abnormalities of Olfactory-Related Regions in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2022**, *25*, 361–374. [[CrossRef](#)]
29. Wang, Q.; Chen, B.; Zhong, X.; Zhou, H.; Zhang, M.; Mai, N.; Wu, Z.; Huang, X.; Haehner, A.; Chen, X.; et al. Olfactory dysfunction is already present with subjective cognitive decline and deepens with disease severity in the Alzheimer's disease spectrum. *J. Alzheimer's Dis.* **2021**, *79*, 585–595. [[CrossRef](#)]
30. Bahar-Fuchs, A.; Moss, S.; Rowe, C.; Savage, G. Awareness of Olfactory Deficits in Healthy Aging, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int. Psychogeriatr.* **2011**, *23*, 1097–1106. [[CrossRef](#)]
31. Wilson, R.S.; Arnold, S.E.; Tang, Y.; Bennett, D.A. Odor Identification and Decline in Different Cognitive Domains in Old Age. *Neuroepidemiology* **2006**, *26*, 61–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Devanand, D.P.; Lee, S.; Manly, J.; Andrews, H.; Schupf, N.; Doty, R.L.; Stern, Y.; Zahodne, L.B.; Louis, E.D.; Mayeux, R. Olfactory Deficits Predict Cognitive Decline and Alzheimer Dementia in an Urban Community. *Neurology* **2015**, *84*, 182–189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Roberts, R.O.; Christianson, T.J.H.; Kremers, W.K.; Mielke, M.M.; Machulda, M.M.; Vassilaki, M.; Alhurani, R.E.; Geda, Y.E.; Knopman, D.S.; Petersen, R.C. Association between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol.* **2016**, *73*, 93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Dintica, C.S.; Marseglia, A.; Rizzuto, D.; Wang, R.; Seubert, J.; Arfanakis, K.; Bennett, D.A.; Xu, W. Impaired Olfaction Is Associated with Cognitive Decline and Neurodegeneration in the Brain. *Neurology* **2019**, *92*, e700–e709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wilson, R.S.; Schneider, J.A.; Arnold, S.E.; Tang, Y.; Boyle, P.A.; Bennett, D.A. Olfactory Identification and Incidence of Mild Cognitive Impairment in Older Age. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 802. [[CrossRef](#)]
36. Segura, B.; Baggio, H.C.; Solana, E.; Palacios, E.M.; Vendrell, P.; Bargalló, N.; Junqué, C. Neuroanatomical Correlates of Olfactory Loss in Normal Aged Subjects. *Behav. Brain Res.* **2013**, *246*, 148–153. [[CrossRef](#)]
37. Hagemeyer, J.; Woodward, M.R.; Rafique, U.A.; Amrutkar, C.V.; Bergsland, N.; Dwyer, M.G.; Benedict, R.; Zivadinov, R.; Szigeti, K. Odor Identification Deficit in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Is Associated with Hippocampal and Deep Gray Matter Atrophy. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2016**, *255*, 87–93. [[CrossRef](#)]
38. Lu, J.; Testa, N.; Jordan, R.; Elyan, R.; Kanekar, S.; Wang, J.; Eslinger, P.; Yang, Q.X.; Zhang, B.; Karunanayaka, P.R. Functional Connectivity between the Resting-State Olfactory Network and the Hippocampus in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* **2019**, *9*, 338. [[CrossRef](#)]
39. Schubert, C.R.; Carmichael, L.L.; Murphy, C.; Klein, B.E.K.; Klein, R.; Cruickshanks, K.J. Olfaction and the 5-year Incidence of Cognitive Impairment in an Epidemiological Study of Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2008**, *56*, 1517–1521. [[CrossRef](#)]
40. Yaffe, K.; Freimer, D.; Chen, H.; Asao, K.; Rosso, A.; Rubin, S.; Tranah, G.; Cummings, S.; Simonsick, E. Olfaction and Risk of Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults. *Neurology* **2017**, *88*, 456–462. [[CrossRef](#)]
41. Dade, L.A.; Zatorre, R.J.; Jones-Gotman, M. Olfactory Learning: Convergent Findings from Lesion and Brain Imaging Studies in Humans. *Brain* **2002**, *125*, 86–101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Devanand, D.P.; Michaels-Marston, K.S.; Liu, X.; Pelton, G.H.; Padilla, M.; Marder, K.; Bell, K.; Stern, Y.; Mayeux, R. Olfactory Deficits in Patients with Mild Cognitive Impairment Predict Alzheimer's Disease at Follow-Up. *Am. J. Psychiatry* **2000**, *157*, 1399–1405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Al-Otaibi, M.; Lessard-Beaudoin, M.; Castellano, C.-A.; Gris, D.; Cunnane, S.C.; Graham, R.K. Volumetric MRI Demonstrates Atrophy of the Olfactory Cortex in AD. *Curr. Alzheimer Res.* **2021**, *17*, 904–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Prandini, M.N.; Nonato, M.B.; Lois, B.J.V. The importance of Hippocampal Volume Reduction in People with Alzheimer's Disease. *J. Biomed. Res. Rev.* **2018**, *1*, 16–19.
45. AlOtaibi, M.; De Marco, M.; Venneri, A. Measuring Olfactory-related Brain Region Volume Loss in MCI and AD Using Structural MRI. *Alzheimer's Dement.* **2023**, *19*, e060723. [[CrossRef](#)]
46. Su, M.-W.; Ni, J.-N.; Cao, T.-Y.; Wang, S.-S.; Shi, J.; Tian, J.-Z. The Correlation between Olfactory Test and Hippocampal Volume in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients: A Meta-Analysis. *Front. Aging Neurosci.* **2021**, *13*, 755160. [[CrossRef](#)]
47. Parvand, M.; Rankin, C.H. Is There a Shared Etiology of Olfactory Impairments in Normal Aging and Neurodegenerative Disease? *J. Alzheimer's Dis.* **2020**, *73*, 1–21. [[CrossRef](#)]
48. Jobin, B.; Zahal, R.; Bussièrès, E.-L.; Frasnelli, J.; Boller, B. Olfactory Identification in Subjective Cognitive Decline: A Meta-Analysis. *J. Alzheimer's Dis.* **2021**, *79*, 1497–1507. [[CrossRef](#)]
49. Windon, M.J.; Kim, S.J.; Oh, E.S.; Lin, S.Y. Predictive Value of Olfactory Impairment for Cognitive Decline among Cognitively Normal Adults. *Laryngoscope* **2020**, *130*, 840–847. [[CrossRef](#)]

50. Reid, L.M.; MacLullich, A.M.J. Subjective Memory Complaints and Cognitive Impairment in Older People. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2006**, *22*, 471–485. [[CrossRef](#)]
51. Albert, M.S.; DeKosky, S.T.; Dickson, D.; Dubois, B.; Feldman, H.H.; Fox, N.C.; Gamst, A.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.J.; Petersen, R.C.; et al. The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Focus* **2013**, *11*, 96–106. [[CrossRef](#)]
52. Pereiro, A.X.; Ramos-Lema, S.; Lojo-Seoane, C.; Guàrdia-Olmos, J.; Facal-Mayo, D.; Juncos-Rabadán, O. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) in a Spanish sample of community-dweller adults. *Eur. Geriatr. Med.* **2017**, *8*, 240–244. [[CrossRef](#)]
53. Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, J.L.; Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment: Moca: A Brief Screening Tool for MCI. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**, *53*, 695–699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Delgado-Losada, M.L.; Delgado-Lima, A.H.; Bouhaben, J. Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 943. [[CrossRef](#)]
55. Delgado-Losada, M.L.; Bouhaben, J.; Delgado-Lima, A.H. Development of the Spanish Version of Sniffin's Sticks Olfactory Identification Test: Normative Data and Validity of Parallel Measures. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 216. [[CrossRef](#)]
56. Delis, D.C.; Kramer, J.H.; Kaplan, E.; Ober, B.A. *California Verbal Learning Test*, 2nd ed.; Pearson Education: Upper Saddle River, NJ, USA, 2016.
57. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scales-IV*; Pearson Education: Upper Saddle River, NJ, USA, 2008.
58. Huppert, F.A.; Gardener, E.; McWilliams, B. *Cognitive Function. En. Retirement, Health and Relationships of the Older Population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing (Wave 2)*; Banks, J., Breeze, E., Lessof, C., Nazroo, J., Eds.; Patersons: Tunbridge Wells, UK, 2006; pp. 217–242, ISBN 9781903274460.
59. Teófilo-Rodríguez, J.; González-Cabezas, A.N.; Díaz-Veiga, P.; Rodríguez-Rodríguez, V. *Estudio Longitudinal Envejecer en España: El proyecto ELES*; Instituto de Mayores y Servicios Sociales (España): Madrid, Spain, 2011.
60. Meyers, J.E.; Meyers, R.K. *RCFT. Test de la Figura Compleja de Rey y Prueba de Reconocimiento*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 2009.
61. Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed; Oxford University Press: Nueva York, NY, USA, 1995.
62. Reitan, R.M.; Wolfson, D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. En The Neuropsychology Handbook: Behavioral and Clinical Perspectives*; Wedding, D., Horton, J., MacNeill, A., Webster, J., Eds.; Springer: Nueva York, NY, USA, 1986; pp. 134–160, ISBN 9780826146502.
63. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2018; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 31 October 2024).
64. Bouhaben, J.; Delgado-Lima, A.H.; Delgado-Losada, M.L. The Role of Olfactory Dysfunction in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2024**, *123*, 105425. [[CrossRef](#)]
65. Doty, R.L.; McKeown, D.A.; Lee, W.W.; Shaman, P. A Study of the Test-Retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem. Senses* **1995**, *20*, 645–656. [[CrossRef](#)]
66. Doty, R.L.; Kamath, V. The Influences of Age on Olfaction: A Review. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 20. [[CrossRef](#)]
67. 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. [[CrossRef](#)]
68. Knight, J.E.; Yoneda, T.; Lewis, N.A.; Muniz-Terrera, G.; Bennett, D.A.; Piccinin, A.M. Transitions between Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality: The Importance of Olfaction. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2023**, *78*, 1284–1291. [[CrossRef](#)]
69. Li, J.; Jiang, Z.; Duan, S.; Zhu, X. Multiple Early Biomarkers to Predict Cognitive Decline in Dementia-Free Older Adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2024**, *37*, 395–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Papadatos, Z.; Phillips, N.A. Olfactory Function Reflects Episodic Memory Performance and Atrophy in the Medial Temporal Lobe in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* **2023**, *128*, 33–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Park, S.-J.; Lee, J.-E.; Lee, K.-S.; Kim, J.-S. Comparison of Odor Identification among Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment, Subjective Cognitive Decline, and Early Alzheimer's Dementia. *Neurol. Sci.* **2018**, *39*, 557–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Tahmasebi, R.; Zehetmayer, S.; Pusswald, G.; Kovacs, G.; Stögmann, E.; Lehrner, J. Identification of Odors, Faces, Cities and Naming of Objects in Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Int. Psychogeriatr.* **2019**, *31*, 537–549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Wheeler, P.L.; Murphy, C. Olfactory Measures as Predictors of Conversion to Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1391. [[CrossRef](#)]
74. Sohrabi, H.R.; Bates, K.A.; Rodrigues, M.; Taddei, K.; Laws, S.M.; Lautenschlager, N.T.; Dhaliwal, S.S.; Johnston, A.N.B.; Mackay-Sim, A.; Gandy, S.; et al. Olfactory Dysfunction Is Associated with Subjective Memory Complaints in Community-Dwelling Elderly Individuals. *J. Alzheimer's Dis.* **2009**, *17*, 135–142. [[CrossRef](#)]
75. Olofsson, J.K.; Ekström, I.; Larsson, M.; Nordin, S. Olfaction and Aging: A Review of the Current State of Research and Future Directions. *Iperception* **2021**, *12*, 20416695211020331. [[CrossRef](#)]
76. Ribeiro, J.C.; Simões, J.; Silva, F.; Silva, E.D.; Hummel, C.; Hummel, T.; Paiva, A. Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the «Sniffin' Sticks» Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0148937. [[CrossRef](#)]

77. Dulay, M.F.; Murphy, C. Olfactory Acuity and Cognitive Function Converge in Older Adulthood: Support for the Common Cause Hypothesis. *Psychol. Aging* **2002**, *17*, 392–404. [[CrossRef](#)]
78. Conti, M.Z.; Vicini-Chilovi, B.; Riva, M.; Zanetti, M.; Liberini, P.; Padovani, A.; Rozzini, L. Odor Identification Deficit Predicts Clinical Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2013**, *28*, 391–399. [[CrossRef](#)]
79. Devanand, D.P.; Liu, X.; Tabert, M.H.; Pradhaban, G.; Cuasay, K.; Bell, K.; de Leon, M.J.; Doty, R.L.; Stern, Y.; Pelton, G.H. Combining Early Markers Strongly Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Biol. Psychiatry* **2008**, *64*, 871–879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Dulay, M.F.; Gesteland, R.C.; Shear, P.K.; Ritchey, P.N.; Frank, R.A. Assessment of the Influence of Cognition and Cognitive Processing Speed on Three Tests of Olfaction. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2008**, *30*, 327–337. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Seubert, J.; Laukka, E.J.; Rizzuto, D.; Hummel, T.; Fratiglioni, L.; Bäckman, L.; Larsson, M. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 1072–1079. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Deary, I.J.; Corley, J.; Gow, A.J.; Harris, S.E.; Houlihan, L.M.; Marioni, R.E.; Penke, L.; Rafnsson, S.B.; Starr, J.M. Age-Associated Cognitive Decline. *Br. Med. Bull.* **2009**, *92*, 135–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Hedner, M.; Larsson, M.; Arnold, N.; Zucco, G.M.; Hummel, T. Cognitive Factors in Odor Detection, Odor Discrimination, and Odor Identification Tasks. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2010**, *32*, 1062–1067. [[CrossRef](#)]
84. Melero, H.; Borromeo, S.; Cristobal-Huerta, A.; Manzanedo, E.; Luna, G.; Toledano, A.; Hernández-Tamames, J.A. Sex Differences in the Olfactory System: A Functional MRI Study. *Chemosens. Percept.* **2019**, *12*, 50–58. [[CrossRef](#)]
85. Sorokowska, A.; Schriever, V.A.; Gudziol, V.; Hummel, C.; Hähner, A.; Iannilli, E.; Sinding, C.; Aziz, M.; Seo, H.S.; Negoias, S.; et al. Changes of Olfactory Abilities in Relation to Age: Odor Identification in More than 1400 People Aged 4 to 80 Years. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2015**, *272*, 1937–1944. [[CrossRef](#)]
86. Chasles, M.-J.; Tremblay, A.; Escudier, F.; Lajeunesse, A.; Benoit, S.; Langlois, R.; Joubert, S.; Rouleau, I. An Examination of Semantic Impairment in Amnesic MCI and AD: What Can We Learn from Verbal Fluency? *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2019**, *35*, 22–30. [[CrossRef](#)]
87. Delage, E.; Rouleau, I.; Akzam-Ouellette, M.-A.; Roy-Côté, F.; Joubert, S.; CIMA-Q. An Examination of Semantic Performance in Mild Cognitive Impairment Progressors and Nonprogressors. *Neuropsychology* **2024**, *38*, 309–321. [[CrossRef](#)]
88. Jobin, B.; Roy-Côté, F.; Frasnelli, J.; Boller, B. Olfaction and Declarative Memory in Aging: A Meta-Analysis. *Chem. Senses* **2023**, *48*, bjad045. [[CrossRef](#)]
89. Olofsson, J.K.; Josefsson, M.; Ekström, I.; Wilson, D.; Nyberg, L.; Nordin, S.; Nordin Adolfsson, A.; Adolfsson, R.; Nilsson, L.-G.; Larsson, M. Long-Term Episodic Memory Decline Is Associated with Olfactory Deficits Only in Carriers of ApoE-ε4. *Neuropsychologia* **2016**, *85*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Swan, G.E.; Carmelli, D. Impaired Olfaction Predicts Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. *Neuroepidemiology* **2002**, *21*, 58–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Schipolowski, S.; Wilhelm, O.; Schroeders, U. On the nature of crystallized intelligence: The relationship between verbal ability and factual knowledge. *Intelligence* **2014**, *46*, 156–168. [[CrossRef](#)]
92. Han, P.; Croy, I.; Raue, C.; Bensafi, M.; Larsson, M.; Cavazzana, A.; Hummel, T. Neural Processing of Odor-Associated Words: An fMRI Study in Patients with Acquired Olfactory Loss. *Brain Imaging Behav.* **2020**, *14*, 1164–1174. [[CrossRef](#)]
93. Bahar-Fuchs, A.; Moss, S.; Rowe, C.; Savage, G. Can I Smell Gas (or Is It Lilac)? Olfactory Semantic Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Chemosens. Percept.* **2010**, *3*, 118–128. [[CrossRef](#)]
94. Dhillal Albers, A.; Asafu-Adjei, J.; Delaney, M.K.; Kelly, K.E.; Gomez-Isla, T.; Blacker, D.; Johnson, K.A.; Sperling, R.A.; Hyman, B.T.; Betensky, R.A.; et al. Episodic Memory of Odors Stratifies Alzheimer Biomarkers in Normal Elderly. *Ann. Neurol.* **2016**, *80*, 846–857. [[CrossRef](#)]
95. Frank, C.; Albertazzi, A.; Murphy, C. The Effect of the Apolipoprotein E E4 Allele and Olfactory Function on Odor Identification Networks. *Brain Behav.* **2024**, *14*, e3524. [[CrossRef](#)]
96. Ramirez-Gomez, L.; Albers, M.W.; Baena, A.; Vila-Castelar, C.; Fox-Fuller, J.T.; Sanchez, J.; Jain, F.; Albers, A.D.; Lopera, F.; Quiroz, Y.T. Olfactory Function and Markers of Brain Pathology in Non-Demented Individuals with Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2022**, *88*, 721–729. [[CrossRef](#)]
97. Tabert, M.H.; Liu, X.; Doty, R.L.; Serby, M.; Zamora, D.; Pelton, G.H.; Marder, K.; Albers, M.W.; Stern, Y.; Devanand, D.P. A 10-Item Smell Identification Scale Related to Risk for Alzheimer's Disease. *Ann. Neurol.* **2005**, *58*, 155–160. [[CrossRef](#)]
98. Kirova, A.-M.; Bays, R.B.; Lagalwar, S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 748212. [[CrossRef](#)]
99. Challakere, V.M.; Schofield, P.W. Olfaction and Executive Cognitive Performance: A Systematic Review. *Front. Psychol.* **2022**, *13*, 871391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Uchida, S.; Shimada, C.; Sakuma, N.; Kagitani, F.; Kan, A.; Awata, S. The Relationship between Olfaction and Cognitive Function in the Elderly. *J. Physiol. Sci.* **2020**, *70*, 48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

101. Fornazieri, M.A.; Doty, R.L.; Bezerra, T.F.P.; de Rezende Pinna, F.; Costa, F.O.; Voegels, R.L.; Silveira-Moriyama, L. Relationship of Socioeconomic Status to Olfactory Function. *Physiol. Behav.* **2019**, *198*, 84–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. James, J.; Tsvik, A.M.; Chung, S.Y.; Usseglio, J.; Gudis, D.A.; Overdevest, J.B. Association between Social Determinants of Health and Olfactory Function: A Scoping Review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2021**, *11*, 1472–1493. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Discusión

Capítulo 6. Discusión

6.1 El SSOT-OI como medida válida para la identificación olfatoria

El Estudio 1 tenía como **objetivo principal** validar la prueba de IO del SSOT en población española adulta, hasta los 89 años. Como se comentaba en la descripción de la metodología de esta publicación, el Estudio 1 forma parte del proceso de validación del SSOT en población española, junto con el trabajo publicado en Delgado-Losada et al., 2020.

El **primer objetivo secundario** tiene que ver con la ampliación de los baremos del instrumento en población envejecida. En la primera parte de la validación del SSOT sobre población española (Delgado-Losada et al., 2020), publicamos unos baremos para las cuatro puntuaciones (OT, OD, OI y TDI) sobre una muestra de más de 200 participantes con olfato normotípico, de 20 a 79 años. Estos baremos proporcionan estadísticos de promedio, dispersión y posición (percentiles) que pretenden servir de explicación para las puntuaciones obtenidas en el SSOT. De hecho, algunas publicaciones proponen el uso de los percentiles 5 y 10 como puntos de corte para un posible diagnóstico de anosmia o hiposmia, respectivamente (Hummel et al., 2007; Katomichelakis et al., 2007; Niklassen et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2019). Sin embargo, el tamaño muestral de este estudio nos limitaba a la hora de establecer un mayor número de grupos etarios a partir de los 60 años. La categoría de participantes con mayor edad se estableció en 60 años en adelante con una $n = 51$. Por este motivo, el Estudio 1 (Delgado-Losada et al., 2021) buscó ampliar estos valores normativos en estos grupos en la prueba de IO, puesto que era la que íbamos a emplear en los siguientes estudios. Este objetivo se consiguió con el reclutamiento y evaluación de una muestra de 419 participantes, de 20 a 89 años. El grupo de edad más mayor, que en el primer estudio de validación sólo pudo configurarse como +60 años, pudo categorizarse en 60-70, 70-80 y +80 años. Estos baremos proporcionan una interpretación más precisa de las puntuaciones del test en población envejecida, lo que será de gran ayuda en los futuros estudios donde se use la SSOT-OI. La propia medida del test también es otro gran centro de atención del Estudio 1. La versión original de la prueba (Hummel et al., 1997, 2007), así como otras adaptaciones internacionales (Katomichelakis et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Ribeiro et al., 2016) emplean como medida de IO la suma de los aciertos del participante a través de un método de respuesta forzada con cuatro opciones. La propuesta del Estudio 1 amplía la interpretación del SSOT-OI con dos nuevas medidas. La primera de ellas fue la denominada respuesta de *recuerdo libre*. Semejante a las pruebas de memoria, la modalidad de recuerdo libre requiere que el participante identifique el olor sin ninguna opción de respuesta. A continuación, se le proporcionan

las cuatro opciones, denominando esta modalidad como *reconocimiento*. En caso de acertar el olor en recuerdo libre, se contabiliza el acierto en recuerdo libre y reconocimiento. La segunda puntuación que añadimos fue la de *intensidad subjetiva*, en la que el participante puntúa la intensidad del olor de 1 a 10 empleando una escala análoga visual. El Estudio 1 aporta valores normativos para las tres puntuaciones, con la idea de que se puedan emplear en investigaciones futuras. Como aspecto negativo, la puntuación de recuerdo libre tiene un efecto suelo potencial, es decir, el grueso de puntuaciones se agrupa en el rango bajo de la escala de 0 a 16.

El **segundo objetivo secundario** del estudio está relacionado con el análisis de posibles variables relacionadas en mayor o menor medida con la identificación olfatoria. Las hipótesis propuestas se centraron en el sexo, la edad, el tabaquismo y el nivel educativo. No se hallaron evidencias de la existencia de diferencias significativas en el IO entre hombres y mujeres. Este resultado sigue la línea de la publicación anterior (Delgado-Losada et al., 2020). Sin embargo, esta es una pregunta de investigación abierta a debate. Existen estudios que han encontrado estas diferencias, tanto a nivel conductual (Ribeiro et al., 2016; Sorokowski et al., 2019) como con neuroimagen funcional (Kikusui et al., 2018; Melero et al., 2019). Los resultados obtenidos por el equipo de la presente tesis se alinean con la vertiente de estudios que no encuentran estas diferencias (Kern et al., 2014; Sorokowska et al., 2015b). La edad sí resulta ser un factor asociado con el rendimiento en IO, siendo este resultado menos discutido, puesto que existe mayor consenso (Bramerson et al., 2004; Delgado-Losada et al., 2020; Doty et al., 2014; Schubert et al., 2008; Tian et al., 2022). Destaca también el hecho de que este efecto de la edad es progresivo. Cada grupo etario, correspondiente a una década, rinde un poco peor que el anterior a partir de los 50 años en todas las medidas de IO, pero sin descensos bruscos. Esto parece indicar que el olfato comienza a deteriorarse, en promedio, a partir de esa edad. Por último, ni el tabaquismo ni el nivel educativo son covariables que ejerzan un efecto significativo sobre la IO. El tabaquismo sí es una variable que parece influir en el rendimiento olfatorio, como muestran algunos resultados de la literatura científica (Glennon et al., 2019; Siegel et al., 2019). Sin embargo, otros estudios de validación del SSOT tampoco encuentran resultados significativos con esta covariable (Neumann et al., 2012; Oleszkiewicz et al., 2019). Una explicación para el resultado del Estudio 1 podría ser de corte metodológico: el tamaño muestral de la categoría *fumador* está muy descompensado respecto al de los *no fumadores*. Respecto al nivel educativo, algunos estudios y revisiones han propuesto que los individuos con menor nivel educativo tienen mayor riesgo de padecer disfunción olfatoria (Stein et al., 2023)

El **tercer objetivo secundario** de esta publicación es el análisis de los 16 ítems que componen la versión principal del SSOT-OI. Con este análisis, se pretendía cuantificar la capacidad de cada ítem

para discriminar individuos en función de su rendimiento en IO. Dicho de otro modo, cuantificar en qué medida los participantes con alto rendimiento olfatorio aciertan el ítem respecto a los participantes con bajo rendimiento olfatorio. Un ítem que es acertado por casi todos los participantes, con independencia de si huelen mejor o peor, es un ítem poco discriminante, al igual que un ítem que no es acertado por casi ningún participante. Los resultados de este análisis establecen qué olores son los más discriminantes, por lo que esta información puede emplearse en futuras investigaciones para desarrollar versiones cortas de la prueba, o incluso tareas diseñadas *ad hoc* para otro tipo de estudios. Utilizando la puntuación original del test, la de reconocimiento, se observa que los olores más discriminantes son, por orden, la menta, el anís, el ajo, el regaliz, el plátano, el café, la manzana, la rosa, el pescado y la naranja. Por el contrario, olores como el disolvente cuentan con índices de dificultad muy bajos, es decir, que los aciertan muy pocos participantes, con independencia de si estos huelen mejor o peor. El disolvente es el caso más claro, pero también ocurre con el clavo, un olor más extraño de asociar a su etiqueta semántica, y con el limón y la canela, que a priori son olores más sencillos de asociar. Una posible versión española de cribado podría montarse con una muestra de estos olores más discriminantes, como ya se hizo con la versión original del SSOT (Kobal et al., 1996).

El **cuarto objetivo secundario** es la adaptación cultural de la versión alternativa del SSOT-OI. El SSOT-OI cuenta con un conjunto de 16 ítems similares a los de la versión original (versión Azul). Este conjunto, denominado versión morada, funciona de manera equivalente a la versión Azul. Este procedimiento se conoce como el desarrollo de una versión paralela. En muchos instrumentos psicométricos se desarrollan versiones paralelas para controlar el efecto del aprendizaje. En el caso del SSOT-OI, la administración repetida de la prueba a una muestra de participantes podría verse afectada porque estos aprendiesen todos o parte de los 16 olores. En estudios longitudinales y en estudios de intervención, esto podría ser un problema. Por tanto, consideramos la adaptación cultural de la versión paralela de la SSOT-OI a población española para su potencial uso en estudios longitudinales con medidas repetidas. El método de adaptación cultural consiste en calcular un índice de familiaridad, en tanto por ciento, para cada etiqueta semántica, incluyendo las posibles traducciones (Delgado-Losada et al., 2020; Ribeiro et al., 2016). De las 50 etiquetas semánticas evaluadas (16 ítems, cada uno con cuatro opciones de respuesta, con dos de ellas teniendo dos posibles traducciones), 48 contaron con porcentajes de familiaridad superiores al 50%. Se adaptaron las etiquetas *paprika*, sustituyéndola por *pimentón dulce*, y *sauerkraut* (chucrut), que se sustituyó por *coles*. Por tanto, gracias a estos resultados, la versión paralela del SSOT-OI ha quedado adaptada para su aplicación en población española.

El **quinto y último objetivo** del Estudio 1 es proporcionar evidencias de validez sobre la estructura factorial del SSOT-OI, tanto en su versión principal (Azul) como en su versión paralela (Morada). El proceso de validación de una prueba psicométrica requiere habitualmente distintos estudios independientes que vayan recabando diferencias evidencias de validez (Abad et al., 2011). En el Estudio 1 se realizó un análisis factorial confirmatorio (AFC) sosteniendo la hipótesis de que el SSOT-OI cuenta con una estructura unifactorial, es decir, los 16 ítems saturan en un único factor que mide la identificación olfatoria. La elección del modelo confirmatorio sobre el exploratorio se debe a que ya contábamos con este modelo teórico previo fundamentado en una estructura con un único factor (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996). Esta estructura se replica en la versión paralela (Morada). Los resultados de ambos modelos de AFC sostienen la estructura unifactorial. Además, la correlación entre ambas medidas (versión Azul y versión Morada) sostienen la consideración de estas versiones del SSOT-OI como versiones paralelas. Otros estudios también apoyan mediante el análisis factorial que cada medida del SSOT (OT, OD y OI) satura en un factor que representa estos componentes del olfato (UO, DO e IO) (Tolomeo et al., 2024).

6.2. Una aproximación a la relación entre identificación olfatoria y el deterioro cognitivo

El **objetivo principal** del Estudio 2 era explorar la relación entre los procesos olfatorios y el deterioro cognitivo asociado al proceso de envejecimiento. Para la consecución de este objetivo, se decidió plantear el metaanálisis publicado en el Estudio 2. Este metaanálisis busca profundizar en la relación existente entre los déficits olfatorios y el DCL y su posible progresión a EA. Esta asociación ha sido hallada en numerosos estudios (Diez et al., 2024; Meshulam et al., 1998; Rahayel et al., 2012), permitiendo inferir que los déficits olfatorios parecen anteceder el deterioro cognitivo en fases preclínicas de la EA (Audronyte et al., 2023; Kotecha et al., 2012; Risacher et al., 2017; Roalf et al., 2017; Vyhnalek et al., 2015).

Los resultados del Estudio 2 pueden dividirse en cuatro apartados. El primero de ellos engloba los **objetivos secundarios 1 y 2**: ¿cuál es la magnitud del tamaño del efecto metaanalítico de los procesos olfatorios en el DCL y la EA? Para ambos objetivos, las hipótesis postuladas 1 y 2 señalan que estos efectos son, para todos los procesos olfatorios, estadísticamente distintos a 0. Dicho de otro modo, los grupos de pacientes diagnosticados con DCL o EA puntúan significativamente más bajo en todos los procesos olfatorios (OI, OD, OT y olfato total) en comparación al grupo de participantes cognitivamente sanos. En el DCL, los resultados sostienen esta hipótesis, ya que el grupo de DCL puntúa peor en OI ($d = -0.998$, $k = 65$, $SE = 0.078$), OD ($d = -0.592$, $k = 10$, $SE = 0.083$), OT ($d = -$

0.339, $k = 10$, $SE = 0.087$) y TDI ($d = -0.773$, $k = 7$, $SE = 0.103$). Estos resultados globales en las personas con DCL van en consonancia con los encontrados en un metaanálisis anterior (Roalf et al., 2016), sobre todo en la OI, para la que obtienen un efecto metaanalítico de $d = -0.86$. Sin embargo, el efecto en OT difiere notablemente, siendo de $d = -0.79$ en este estudio respecto a los $d = -0.339$ obtenidos en el artículo publicado como Estudio 2 que compone esta tesis. El reducido número de estudios primarios en ambos metaanálisis ($k = 10$), así como el incremento en la variabilidad que esto provoca, podrían explicar estas diferencias. En cuanto a la comparativa del grupo de EA con el grupo de participantes cognitivamente sanos, los resultados también apuntan hacia la hipótesis planteada. En todas las medidas de olfato, el grupo de pacientes diagnosticado con EA rinde significativamente por debajo que el grupo de participantes cognitivamente sanos. Este efecto llega hasta las dos unidades de desviación ($d = -2.062$, $k = 61$, $SE = 0.125$) en OI. En el resto de las variables, el efecto es de menor magnitud, siendo de $d = -0.739$ ($k = 12$, $SE = 0.228$) en OT, $d = -1.205$ ($k = 8$, $SE = 0.126$) en OD y $d = -1.446$ ($k = 8$, $SE = 0.139$) en TDI. Otros estudios de metaanálisis muestran resultados similares. Por ejemplo, en DCL se han obtenido efectos entre -0.7 y -1 en IO (Jung et al., 2019; Roalf et al., 2017). En EA, otros metaanálisis presentan efectos superiores a $d = -2$, similares a los del Estudio 2 (Rahayel et al., 2012).

El análisis de las variables moderadoras pretende dar cuenta de los factores que pueden contribuir a explicar estos efectos, cubriendo el **tercer objetivo secundario** del Estudio 2 y las hipótesis 3, 4 y 5. Para este metaanálisis, se tuvieron en cuenta tanto factores sociodemográficos como variables clínicas, cognitivas y metodológicas. Respecto a los primeros, no se encontró que ni el sexo (medido en proporción de hombres por grupo), ni la edad promedio ni el nivel educativo (medido en años promedio de escolarización) fuesen variables moderadoras significativas, ni para el efecto en DCL ni en EA. Los resultados sobre la edad no sostienen la hipótesis inicial de que los participantes más mayores rinden peor en los test que evalúan su capacidad olfatoria. Este efecto es, por tanto, dudoso, ya que no siempre aparece en metaanálisis similares (Jobin et al., 2021b; Jung et al., 2021; Roalf et al., 2016). Esto puede deberse a que el efecto de la edad aparece tanto en el envejecimiento normal como en el patológico (DCL, EA, EP, otras demencias en general). Por tanto, no es un factor determinante a la hora de explicar las variaciones en olfato en poblaciones ya envejecidas. Las variables metodológicas (i.e. el modelo de test olfatorio empleado y la calidad metodológica de cada estudio primario) tampoco ayudan a explicar los efectos descritos en el DCL y la EA. Posiblemente esto se deba, por un lado, a que uno de los criterios de inclusión para los estudios primarios explicita que la medida del olfato debía hacerse con instrumentos psicométricos validados. Por ende, los estudios incluidos en el metaanálisis emplean tests con una calidad y validez similar, reduciendo la variabilidad asociada a este factor. Algo similar ocurre con la calidad metodológica de los estudios.

Se empleó la Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) para evaluar este aspecto en estudios de cohortes y de casos/controles. Los resultados de esta evaluación, que se presentan en el material suplementario de la publicación (Bouhaben et al., 2024), muestran puntuaciones de entre 5 y 8 sobre 9 para la mayor parte de los estudios. Los criterios de inclusión tuvieron como consecuencia este nivel de calidad, menos variable, al incluir algunos como la presencia obligatoria de grupos de control, medida del olfato con tests validados y diagnóstico clínico para el DCL y la EA, entre otros. Poniendo el foco en las variables clínicas, no hallamos evidencia de que el subtipo de DCL (i.e. amnésico, no amnésico de dominio único, no amnésico de múltiples dominios y/o mixto) se relacione con los déficits olfatorios en ninguna medida. Este resultado podría explicarse desde varias perspectivas. Por un lado, los deterioros olfatorios aparecen tanto en DCL amnésico como en DCL no amnésico (Vyhnalek et al., 2015), aunque son más apuntados en la modalidad amnésica (Park et al., 2018; Roberts et al., 2016). Aunque estas alteraciones concurren con mayor gravedad junto a los problemas de memoria, esta variabilidad no parece ser suficiente como para que el subtipo de DCL ejerza un efecto moderador en ninguna medida olfatoria. Por otro lado, desde una perspectiva metodológica, muchos estudios primarios incluidos en el metaanálisis proporcionan muestras muy heterogéneas de pacientes con DCL, mezclando en muchas ocasiones pacientes con modalidades amnésicas puras, no amnésicas y mixtas. El número de estudios primarios enmarcados en la categoría *DCL mixto* es notable, siendo de $k = 38$ comparativas. Esta heterogeneidad en muchas muestras de DCL puede también influir en los resultados. Por este último motivo más metodológico, la hipótesis inicial sobre esta variable moderadora se orientaba hacia el no efecto. No ocurre lo mismo con el subtipo de la EA, categorizado como EA en estadio temprano o intermedio. Aquí, estos subtipos sí parecen presentar un efecto moderador estadísticamente significativo para los déficits olfatorios en OI, aunque este efecto no se replica ni en OT, OD ni TDI. Este efecto implicaría que la gravedad del déficit en OI se asocia con la progresión de la enfermedad. La sección dedicada a las moderadoras termina con el análisis de los efectos del estado cognitivo general y de la memoria semántica. El estado cognitivo global sí muestra un efecto moderador significativo, tanto en el DCL como en la EA, para la medida de OI, aunque no para el resto de las medidas olfatorias. Otros estudios similares no encuentran este efecto (Roalf et al., 2016). En ambas condiciones clínicas, el efecto del MoCA/MMSE se mantiene también tras la corrección del valor p por comparaciones múltiples, robusteciendo el resultado. Así, los resultados sostienen que, en el plano metaanalítico, el deterioro cognitivo está relacionado con el deterioro en IO. Esta asociación ha sido ampliamente expuesta en estudios primarios (Mi et al., 2023; Pacyna et al., 2023; Olofsson et al., 2009; Wehling et al., 2016; Yoshitake et al., 2022b), pero es importante también hallarla en estudios de metaanálisis, que resumen los resultados primarios. Por el contrario, las medidas de memoria semántica no parecen ejercer un

efecto moderador claro, ni en el DCL ni en la EA, a pesar de que la memoria semántica sí se relaciona con los déficits olfatorios, sobre todo en OI (Dintica et al., 2019, 2021; Jobin et al., 2023). Estos resultados contradicen la hipótesis planteada. Una posible explicación está relacionada con el número de estudios que miden este proceso cognitivo. Mientras que para el MoCA/MMSE contábamos con $k = 57$ comparativas en el DCL y $k = 53$ en la EA, para la memoria semántica únicamente contábamos con $k = 32$ y $k = 15$, respectivamente. Hubiera existido la posibilidad de aplicar algún método de imputación, pero el número de valores perdidos era notablemente alto. Por otro lado, la variabilidad de métodos empleados por los estudios primarios para medir la memoria semántica era mucho mayor que para el estado cognitivo global, que sólo empleaba las medidas del MoCA o del MMSE. La calidad de la medida de memoria semántica puede ser también un factor influyente en los resultados obtenidos. Sin embargo, planteamos un análisis que se ve poco en estudios similares (Jobin et al., 2021b; Jung et al., 2021; Roalf et al., 2016). La mejora en la extracción y tratamiento de ésta y otras variables cognitivas puede ser uno de los objetivos de futuros estudios de metaanálisis.

El **cuarto objetivo secundario** del metaanálisis plantea la comparativa entre DCL y EA, dejando fuera al grupo de controles cognitivamente sanos. Para ello, tomamos una submuestra de estudios primarios que incluyeran tanto grupo de DCL como grupo de EA. Aunque pueda parecer muy específico, esta submuestra ascendía hasta las $k = 38$ comparativas. La idea para este planteamiento surge del trabajo de Jung et al. (2019). De esta manera, buscamos estudiar el efecto de la progresión del deterioro desde el DCL a la EA. La hipótesis 6 sostiene que este efecto metaanalítico entre el DCL y la EA es significativamente distinto de 0, favoreciendo al DCL, en todas las medidas olfatorias. Los resultados obtenidos así lo sostienen: para todas las medidas olfatorias, el grupo de DCL puntúa significativamente más alto que el grupo de EA, en concordancia con los resultados de Jung et al. (2019). Estos resultados se enmarcan en las evidencias obtenidas sobre la asociación entre los déficits olfatorios, sobre todo en IO, y la progresión del deterioro cognitivo a la EA (Guo et al., 2023; Velayudhan et al., 2013; Wheeler & Murphy, 2021). En esta comparativa DCL vs EA también se realizó un análisis de las variables moderadoras sobre la puntuación en OI. No se realizó en las otras medidas debido a la falta de heterogeneidad en los modelos de estimación del tamaño del efecto metaanalítico. Como se esperaba en la hipótesis 7, el estado cognitivo general tiene un efecto moderador estadísticamente significativo. Este resultado sostiene la afirmación de que el déficit olfatorio, sobre todo en IO, y el deterioro cognitivo en el envejecimiento están íntimamente relacionados. Sin embargo, el resultado más interesante tiene que ver con la memoria semántica. En este caso, sí parece existir un efecto moderador estadísticamente significativo de este proceso cognitivo, apuntando que un mejor rendimiento en memoria semántica se relaciona con una mejor identificación de olores. ¿Y por qué este efecto aparece en el análisis secundario con la comparativa

de estudios de DCL vs EA y no al comparar con controles sanos? Puede ser por varios motivos. En primer lugar, porque en la comparativa con controles sanos había mucha más variabilidad en cuanto a los tests empleados para medir memoria semántica. La calidad de las medidas de los estudios primarios puede influir en el resultado. Por otro lado, porque las diferencias en esta submuestra sean más apuntadas y el efecto moderador alcance significación.

Por último, en todo metaanálisis es esencial plantear un análisis sobre el sesgo de publicación. El sesgo de publicación puede ser un riesgo para las conclusiones de un metaanálisis, ya que la no publicación de estudios con efecto negativo o sin efecto podría provocar la sobreestimación del tamaño del efecto metaanalítico. Por ello, abordamos este potencial sesgo desde diferentes perspectivas en el **quinto objetivo secundario**. En primer lugar, generando los *funnel plots* correspondientes, uno para el efecto del DCL sobre la IO y otro para el efecto de la EA sobre la IO. Se eligieron estas comparativas al ser las que más estudios contenían. La inspección visual de estos funnel plots no aporta indicios de posibles asimetrías o desplazamientos sesgados del tamaño del efecto metaanalítico. El análisis de regresión de Egger sí señala una potencial asimetría, pero debido al tamaño de la muestra ($k = 65$), pequeñas desviaciones en la simetría podrían alcanzar la significación estadística (Egger et al., 1997). El resto de los procedimientos estadísticos empleados apoyan la ausencia de sesgo de publicación, tanto el método de *trim and fill* (Duval & Tweedie, 2000) como el cálculo del número de seguridad (i.e. número de estudios nulos no publicados que habría que incluir en el metaanálisis para alterar el resultado, según Rosenthal, 1979).

6.3 El valor predictivo de la identificación olfatoria para detectar el deterioro cognitivo

El **objetivo principal** del Estudio 3 era el análisis de la capacidad predictiva de la medida en OI en la detección del deterioro cognitivo en el envejecimiento. Por ello, en este estudio se tomó una muestra de participantes entre 55 y 90 años ($n = 149$) y se estableció como variable independiente el *riesgo de deterioro cognitivo*: sin riesgo (participantes con un MoCA superior a 26), riesgo de deterioro leve o DCL (participantes con un MoCA igual o inferior a 26 pero superior a 17) y riesgo de deterioro cognitivo severo (MoCA igual o inferior a 17). También se obtuvieron variables clínicas a partir de la serología de una submuestra de 122 participantes, así como medidas funcionales como el índice Barthel (Mahoney & Barthel, 1965) y el índice FAC (Holden et al., 1984).

En primer lugar, el **primer objetivo secundario** busca determinar el efecto de la edad y el estado del olfato (normosmia, hiposmia o anosmia) en el estado cognitivo general. El Estudio 3 presenta resultados sobre el efecto de la edad y el estado del olfato (riesgo de normosmia, hiposmia o anosmia)

en el estado cognitivo general, medido a través del MoCA. La edad ejerce un efecto estadísticamente significativo sobre el estado cognitivo general, señalando un declive cognitivo asociado al envejecimiento, de acuerdo con la hipótesis 1 del estudio. El grupo etario de < 70 años tiene en promedio mayor puntuación en el MoCA que los grupos 70-80 y +80. De igual manera, el grupo de participantes de 70-80 años rinde significativamente más que el grupo de +80 años. Este resultado también va en consonancia con el consenso científico en cuanto a la edad y el declive cognitivo progresivo (Bernier et al., 2023; Nasreddine et al., 2005; Rosetti et al., 2011). Este declive tiende a ir acompañado por otras alteraciones cognitivas en memoria, funciones ejecutivas, capacidad de aprendizaje y velocidad de procesamiento (Deary et al., 2009; Salthouse, 2009; Wilson et al., 2020). Por otro lado, el efecto del estatus olfatorio también es estadísticamente significativo sobre el rendimiento cognitivo general. No hay evidencias sobre el efecto de la interacción Edad x Estado olfatorio, por lo que se asume que el declive cognitivo asociado a la edad se produce de igual forma en pacientes con anosmia, hiposmia y con olfato preservado. Estos resultados se engloban en el primer objetivo del Estudio 3.

El **segundo objetivo secundario**, y el más relevante del estudio, es el análisis del valor predictivo de la IO en la detección del riesgo de deterioro cognitivo. El método estadístico utilizado es la modelización mediante regresión logística binaria. Con este análisis, pretendemos generar modelos de clasificación de participantes según su riesgo de deterioro cognitivo (sin riesgo vs riesgo de DCL y riesgo de DCL vs riesgo de deterioro severo). Para cada comparativa de clasificación, se estimó un primer modelo nulo con la edad como predictor único y se comparó con un segundo modelo incluyendo la edad y las medidas de IO (la puntuación de reconocimiento y la de intensidad subjetiva). La comparativa entre el modelo nulo y el modelo con IO aporta evidencias sobre la capacidad predictiva de las medidas de IO para clasificar pacientes. Los resultados muestran cómo la introducción de las variables de IO mejora significativamente los modelos nulos con la edad como único predictor, en todos los pares de clasificación. Respecto a la clasificación de pacientes cognitivamente sanos vs pacientes con riesgo de DCL, el modelo con ambas medidas de IO tiene una precisión del 82.1%, con una sensibilidad de 0.79 y una especificidad de 0.87. En cuanto a la clasificación de riesgo de DCL vs riesgo de deterioro severo, la puntuación de IO (reconocimiento) es el único predictor olfatorio estadísticamente significativo. El modelo tiene una precisión un poco menor, del 72%, con una sensibilidad de 0.83 y una especificidad de 0.69. En conclusión, la capacidad predictiva de la IO para el riesgo de deterioro cognitivo oscila entre el 70% y el 80%. Estos resultados están en línea con los estudios que proponen que la IO se relaciona con el DCL y la EA, como el Estudio 2 (Bouhaben et al., 2024). La IO puede ser un marcador temprano del deterioro cognitivo (Velayudhan et al., 2013; Woodward et al., 2018; Yoshitake et al., 2022a, 2022b), ya que su déficit

puede incrementar el riesgo de progresión a otras demencias más severas, como la EA (Devanand et al., 2015; Wilson et al., 2007).

El **tercer objetivo** del estudio es el establecimiento de relaciones entre la IO y diferentes dominios cognitivos (hipótesis 6). Al no contar en el protocolo de evaluación con una batería de pruebas neuropsicológicas, decidimos desagregar la puntuación del MoCA en los dominios cognitivos que la componen, a saber, memoria a corto plazo, razonamiento abstracto, lenguaje, cálculo y orientación espacial. Diversos estudios emplean las puntuaciones desagregadas del MoCA en el estudio de la capacidad cognitiva general de diferentes patologías (e.g. esclerosis múltiple en Gomez-Moreno et al., 2022; DCL y EA en Kaya et al., 2014; y demencia de cuerpos de Lewy en Wang et al., 2013). Cecato et al. (2016) pone en práctica un análisis de ítems del MoCA para valorar cuáles discriminan mejor entre controles cognitivamente sanos, pacientes con DCL y pacientes con EA. Los resultados de este análisis del Estudio 3 muestran que la IO (concretamente, la puntuación de reconocimiento) se relaciona positivamente con la memoria a corto plazo y con el razonamiento abstracto. De esta manera, este resultado concuerda con la teoría de que la IO requiere memoria episódica a corto plazo y funcionamiento ejecutivo (Challakere & Schofield, 2022; Dintica et al., 2021; Eckert et al., 2024; Kollndorfer et al., 2014; Larsson et al., 2016; Wilson et al., 2006). Estos resultados se relacionan directamente con el protocolo de evaluación analizado en el Estudio 4, al que se incorpora una batería de medidas neuropsicológicas para procesos cognitivos como la memoria, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, entre otros.

Por último, **los objetivos cuarto y quinto** se basan en estudiar las posibles relaciones entre las medidas de IO y otras variables clínicas, como la capacidad de realizar actividades de la vida cotidiana, la capacidad de la marcha e índices y parámetros de la serología como los niveles de vitamina B12, vitamina D, albúmina, colesterol y linfocitos (hipótesis 7 y 8). Para ello, se estimó una matriz de correlaciones de Pearson entre estas variables. Los resultados de estas correlaciones ponen de manifiesto que la IO está asociada con la capacidad de realizar actividades de la vida cotidiana (índice Barthel) y con el rendimiento cognitivo general (MoCA). Esta relación es directa, por lo que un peor rendimiento olfatorio se asocia con menor capacidad funcional. Algunos estudios han establecido relaciones entre los déficits olfatorios y las dificultades motoras, debido posiblemente al deterioro en los sustratos neurobiológicos compartidos entre ambos sistemas (Tian et al., 2017). Aunque en este estudio no se han encontrado evidencias para relacionar IO con la deambulación, el índice Barthel y el índice FAC están muy correlacionados ($r = 0.684$). En cuanto a las correlaciones con las variables serológicas, ninguna parece indicar una asociación significativa con las medidas de IO. Algunos estudios remarcan la relación entre olfato en general e IO en particular y el estado

nutricional (Boesveldt & Parma, 2021; Papazian & Pinto, 2021), manifestándose en variables como el nivel de albúmina o de vitaminas B12 o D (Ang et al., 2023; Baki et al., 2021; Derin et al., 2016). La hipótesis sobre esta relación parte de que los déficits olfatorios que aparecen en el envejecimiento pueden influir en la aparición de malnutrición, debido a que la falta de olfato puede provocar pérdidas de apetito (Smoliner et al., 2013). Sin embargo, otros estudios tampoco encuentran indicios de correlación entre la IO y el estado nutricional (Jin et al., 2016).

6.4 La identificación olfatoria como marcador temprano del deterioro en otros dominios cognitivos

Los resultados del Estudio 3 ponen de manifiesto que la OI es una medida relevante a la hora de predecir estadísticamente el riesgo de deterioro cognitivo en el envejecimiento. Sin embargo, este estudio contaba con aspectos potencialmente mejorables, abordados en el Estudio 4. El primero de ellos es la aplicación de criterios diagnósticos. En el Estudio 3, la idea no era tanto estudiar grupos diagnósticos bien definidos, sino establecer la relación predictiva de la identificación olfatoria sobre el riesgo de deterioro cognitivo a lo largo del envejecimiento. Por ello, en dicha publicación se emplea el término *riesgo de deterioro cognitivo* para definir una variable independiente construida *ad hoc*. Sin embargo, para el Estudio 4 sí se aplicaron criterios clínicos para diagnosticar el DCL (Albert et al., 2011; Petersen et al., 2014). Por otro lado, el Estudio 3 se centraba en el riesgo de deterioro leve y severo, omitiendo el estadio previo del *declive cognitivo subjetivo*. Una de las hipótesis del Estudio 4 propone que el déficit olfatorio sí que está presente en el DCS, antecediendo al deterioro de los procesos cognitivos y sirviendo como marcador temprano de la neurodegeneración.

Así, el **objetivo principal** del Estudio 4 es entender la asociación entre la IO y la progresión del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento en fases preclínicas (i.e. DCS y DCL). Esta relación se sustenta sobre los resultados del metaanálisis del Estudio 2 y su estudio fue inicialmente abordado en el Estudio 3.

La primera parte del estudio aborda la relación entre la edad y el estado cognitivo con la IO. Este análisis supone el **primer objetivo secundario** del Estudio 4. Respecto a la primera variable, se halló un efecto significativo de la edad sobre la IO, siguiendo la tendencia de nuestras publicaciones anteriores (Delgado-Lima et al., 2023; Delgado-Losada et al., 2020, 2021). Al igual que ocurre en el Estudio 3, este efecto de la edad es un reflejo de los cambios neurofisiológicos y neuropsicológicos provocados por el envejecimiento en el sistema olfatorio (i.e. neurodegeneración de las neuronas receptoras olfatorias, atrofia y pérdida de sinapsis en el bulbo olfatorio, pérdida de volumen en regiones olfatorias de la neocorteza) (Attems et al., 2014; Buschhüter et al., 2008; Iizuka et al., 2021;

Maziar et al., 2023; Mobley et al., 2014; Murphy et al., 2005; Seubert et al., 2017; Tian et al., 2022, 2023). En cuanto al efecto del estado cognitivo, es interesante desgranar dos resultados. El primero de ellos se expone en la Figura 1B de la publicación (Bouhaben et al., 2024), y representa el porcentaje de participantes con hiposmia y anosmia (estimado con los percentiles de la SSOT-OI, según Delgado-Losada et al., 2021) en los grupos de controles cognitivamente sanos y participantes con DCS y DCL. El porcentaje de participantes con la IO deteriorada aumenta gradualmente en función del estado cognitivo, pasando del 25% aproximadamente en DCS hasta el 40% en DCL. Este resultado ya está dando pistas de que el rendimiento en IO puede ser, en promedio, significativamente inferior en el grupo de DCS respecto a los controles. El segundo resultado interesante es el aportado por el ANOVA. Éste corrobora esta hipótesis 2 del Estudio 4: el efecto del estado cognitivo es significativamente distinto de 0 para la medida de IO. Los participantes con DCL rinden significativamente peor que los participantes con DCS y estos, a su vez, rinden peor que los participantes cognitivamente sanos. Este empeoramiento gradual del rendimiento en IO entre controles, DCS y DCL es todavía discutido en la literatura, sobre todo en lo que respecta al DCS. Algunos estudios no encuentran diferencias conductuales en IO entre controles sanos y pacientes con DCS, aunque sí a nivel de neuroimagen (Papadatos et al., 2023; Park et al., 2018). Otros estudios sí obtienen resultados similares (Chen et al., 2022; Wang et al., 2021; Wheeler & Murphy, 2021), aportando evidencias sobre el patrón de deterioro de la IO en el DCS y el DCL.

Por tanto, los déficits en IO parecen estar presentes ya en estadios que anteceden al declive de las capacidades cognitivas. Atendiendo a la Tabla 1 de la publicación (Bouhaben et al., 2024), donde se presenta el análisis descriptivo de la muestra, no se hallan apenas diferencias de rendimiento cognitivo entre los grupos de control y los DCS (únicamente los pacientes con DCS rinden peor, en promedio, en la puntuación de fluidez verbal semántica). Este análisis, a pesar de su sencillez, aporta evidencias sobre cómo el deterioro olfatorio, sobre todo en IO, antecede al deterioro cognitivo. Esta hipótesis sigue la línea de los estudios que proponen que las alteraciones sensoriales pueden aparecer hasta años antes del deterioro cognitivo que se manifiesta en enfermedades como la EA (Knight et al., 2023; Li et al., 2024; Murphy, 2019; Windon et al., 2020; Zhang et al., 2023).

La segunda parte del estudio acomete el **segundo objetivo secundario**, que tiene que ver con las asociaciones entre la IO y otros procesos cognitivos como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales. Los resultados señalan que el rendimiento en IO se relaciona con la memoria episódica y semántica, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y atención y velocidad de procesamiento. Estos resultados son los esperados por las hipótesis correspondientes (hipótesis 4). La IO es un predictor significativo de la memoria, tanto episódica

como semántica. Diversos estudios sostienen esta relación entre IO y memoria semántica (Olofsson et al., 2016; Papadatos & Phillips, 2023; Swan & Carmelli, 2002; Wilson et al., 2006). Resultados en metaanálisis también muestran que estas asociaciones entre IO y memoria semántica y episódica son reales, aunque con correlaciones metaanalíticas en torno a $r = 0.2$ (Jobin et al., 2023). Las tareas de IO y de memoria semántica comparten varias estrategias del procesamiento semántico de la información. Estas estrategias son el acceso a conocimiento cristalizado y almacenado a largo plazo y la vinculación entre el estímulo y su etiqueta semántica (Bahar-Fuchs et al., 2010; Han et al., 2020; Palmiero et al., 2014; Reilly et al., 2021; Royet et al., 1999). Por otro lado, los sustratos neurobiológicos de la IO y de la memoria episódica parecen solaparse, siendo regiones del procesamiento olfatorio, como la corteza entorrinal y el hipocampo, esenciales también para la codificación, almacenamiento y recuerdo de memorias a corto y largo plazo (De la Rosa-Prieto et al., 2015; Dhilla Albers et al., 2016; Levy et al., 2004; Li et al., 2017; Su et al., 2021; Wilson et al., 2014). Ambas explicaciones encajan con los resultados presentados. Estos déficits en IO aparecen en los grupos de DCS y DCL, en comparación con los controles cognitivamente sanos. Sin embargo, el grupo de DCS no presenta diferencias significativas en ninguna prueba de memoria respecto a los controles. En el análisis descriptivo (Tabla 1 del Estudio 4), sí se ve cómo el grupo de DCL muestra diferencias significativas con los grupos control y de DCS en las medidas de memoria episódica del CVLT-II. Esto puede interpretarse como que los déficits en IO anteceden las alteraciones de memoria en el DCS y el DCL. A falta de datos longitudinales que muestren la progresión de la neurodegeneración en una misma muestra a lo largo de los años, esta propuesta debe tomarse como una hipótesis. Esta hipótesis está sostenida por estudios que afirman que los déficits en IO anteceden al deterioro en otros procesos cognitivos (Bahar-Fuchs et al., 2011; Murphy et al., 2002; Pacyna et al., 2023; Wehling et al., 2016). Por tanto, la IO podría ejercer de marcador temprano a la hora de detectar posibles pacientes con sintomatología asociada a la demencia, ya que los déficits en IO pueden aparecer, no sólo en DCS, también en individuos sanos en riesgo de demencia, como en portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE4 (Frank et al., 2024) o incluso en familiares de personas con EA (Ramirez-Gomez et al., 2022).

La IO también es un predictor significativo en el funcionamiento ejecutivo y la memoria de trabajo. En cuanto a la memoria de trabajo, algunos estudios han teorizado sobre la existencia de un “almacenamiento” a corto plazo para los estímulos odorantes, una suerte de memoria de trabajo olfatoria (Andrade & Donaldson, 2007; Jönsson et al., 2011; Moss et al., 2019). Los odorantes se retendrían en este almacenamiento a corto plazo y serían más sencillos de manipular en tareas de actualización de información (e.g. tareas *n-back*). Esto también está sostenido por la relación encontrada entre IO y memoria a corto plazo. La IO también se asocia a funciones ejecutivas como

la fluidez verbal y la flexibilidad cognitiva. De la posible relación entre la IO y la flexibilidad cognitiva (TMT-B) puede inferirse un sustrato neurobiológico compartido en regiones orbitofrontales tanto para esta función ejecutiva como para la IO (Igarashi et al., 2012; Kato et al., 2022; Mori et al., 2013). Por tanto, a medida que el rendimiento en IO empeora, lo hacen también otros procesos ejecutivos como la flexibilidad cognitiva (Challakere & Schofield, 2022). Otros estudios han encontrado también relación entre la IO y la medida del TMT-A (Uchida et al., 2020), aunque no es el caso de estos resultados.

El **tercer y último objetivo secundario** del Estudio 4 se argumenta con los resultados de la última parte de la publicación. La idea fundamental es analizar la capacidad predictiva de la IO para clasificar participantes en sus respectivos grupos cognitivos (control, DCS y DCL) mediante modelos de regresión logística binaria (control *vs* DCS, control *vs* DCL y DCS *vs* DCL). Las hipótesis propuestas para cada modelo (hipótesis 5, 6 y 7) establecen, por un lado, que la medida de IO es un predictor estadísticamente significativo para la variable de clasificación y, por otro lado, que las métricas de esta clasificación (sensibilidad, especificidad) oscilarán entre el 70%-80% (entre 0.7 y 0.8). Este análisis sigue la metodología propuesta en el Estudio 3, siendo ambos complementarios. Los resultados obtenidos concuerdan con los publicados anteriormente (Delgado-Lima et al., 2023). En primer lugar, la IO es un predictor significativo para discriminar entre participantes sanos y pacientes con DCS, con una sensibilidad y especificidad de 0.76 y 0.81, respectivamente. En cuanto a la clasificación de controles sanos *vs* DCL, el modelo que incluye la medida de IO es el que mejores métricas muestra, con 0.85 y 0.81 de sensibilidad y especificidad, respectivamente. El último modelo propuesto también clasifica adecuadamente entre pacientes con DCS y DCL utilizando la medida de IO, con una sensibilidad de 0.71 y una especificidad de 0.8. Estos resultados aportan evidencias sólidas sobre el agravamiento de los déficits en IO a lo largo de la progresión de la neurodegeneración, desde estadios preclínicos como el DCL hasta fases más avanzadas. Estudios previos apoyan esta idea (Audronyte et al., 2023; Liu et al., 2024; Mi et al., 2023; Wang et al., 2021). En conjunto con los resultados complementarios del Estudio 3, estas evidencias apoyan la utilidad y el valor predictivo de las medidas de IO en el diagnóstico de fases preclínicas de deterioro cognitivo (DCL y DCS).

6.5 Olfato y envejecimiento: resultados de la tesis en su conjunto

Los resultados del compendio de artículos que conforman la tesis sostienen que la IO ejerce como predictor estadísticamente significativo del DCS y del DCL. Para ello esta medida debe proceder de instrumentos fiables, válidos y adaptados a la población objetivo. El Estudio 1 se centra en la validez psicométrica del SSOT-OI sobre población española, aportando datos normativos, evidencias de

validez y una adaptación cultural de la versión paralela del instrumento. El Estudio 2 proporciona evidencias sobre las alteraciones en el olfato presentes en DCL y EA. Estas evidencias se han obtenido a partir de la metodología del metaanálisis, muy útil para sintetizar el *estado del arte* sobre el objetivo general de la tesis. Los resultados del Estudio 2 muestran cómo las alteraciones olfatorias están presentes en el DCL y en la EA, siendo la IO el componente del olfato más afectado. Por último, los Estudios 3 y 4 buscan indagar sobre la relación entre la IO y el riesgo de deterioro cognitivo. Los resultados del Estudio 3 apuntan a que las puntuaciones de IO pueden ser variables predictoras del riesgo de deterioro cognitivo. El Estudio 4 incluye una cohorte con DCS como estadio intermedio entre el envejecimiento normotípico y el DCL. En estos resultados puede apreciarse cómo el olfato se encuentra deteriorado en este estadio, mientras que el rendimiento cognitivo de los participantes con DCS permanece sin diferencias respecto a los controles sanos. El Estudio 4 también arroja evidencias sobre la asociación entre la IO y otras medidas cognitivas de memoria a corto plazo, a largo plazo, memoria de trabajo, atención selectiva y funcionamiento ejecutivo. Como conclusión, la identificación olfatoria es un potencial marcador temprano para la detección del deterioro cognitivo. En consecuencia, la evaluación del olfato podría ser incorporada a los protocolos de valoración del riesgo de deterioro cognitivo y de EA.

Los resultados presentados no están exentos de limitaciones. En primer lugar, el Estudio 1 podría contar con una muestra de valores normativos con mayor balance entre hombres y mujeres. De esta manera, se podrían extraer mejores conclusiones sobre el efecto del sexo en la IO. Lo mismo ocurre con otras covariables que pueden afectar a la IO y que se han descrito en esta tesis, como el nivel educativo o el consumo de tabaco. Las medidas del SSOT-OI en población española también se beneficiarían de la obtención de evidencias de validez externa, a través de su correlación con otras medidas del olfato. Otra limitación se encuentra en la puntuación de recuerdo libre propuesta. Ésta tiene un efecto suelo muy amplio, que posiblemente la invalide para pacientes con un deterioro cognitivo leve moderado. Atendiendo a los resultados del Estudio 1 (Tabla 1 de la publicación), se observa que la puntuación máxima alcanzada por cualquier participante es de 11/16. Esto indicaría que resolver los ítems sin opciones de respuesta tiene una dificultad elevada. Pese a que esta puntuación es válida en población sin déficits, su complejidad puede suponer un problema a la hora de aplicarse sobre pacientes con deterioro cognitivo o EA. Respecto al Estudio 2, algunas de sus limitaciones son la ausencia de algunas variables moderadoras, como el consumo de tabaco, debido a que no se suelen reportar en los estudios primarios. También destaca la escasez de estudios que proporcionen medidas de discriminación y umbral olfatorio. La limitación más reseñable del Estudio 3 tiene que ver con la ausencia de medidas cognitivas procedentes de una batería de pruebas neuropsicológicas. El tamaño muestral también es una limitación para destacar de este estudio. A

pesar de seguir la línea de otras investigaciones similares (e.g. Olofsson et al., 2009; Sohrabi et al., 2009), sería interesante plantear un estudio similar con un tamaño muestral mayor. Por último, de las limitaciones del Estudio 4 cabe destacar la ausencia de datos longitudinales, que hubieran permitido observar la evolución de los déficits cognitivos y olfatorios en el tiempo. También la ausencia de una cohorte de participantes con un diagnóstico de EA es otra limitación, ya que se hubiera podido analizar, aunque fuese de manera transversal, todo el continuum de dicha demencia. El tamaño muestral es otra limitación para abordar en futuros estudios, sobre todo en cuanto al balance en el número de participantes por condición experimental (controles, DCS y DCL), ya que la condición de DCS, con $n = 47$, se aleja de las $n = 101$ y $n = 116$ de las condiciones de control y DCL, respectivamente.

6.6 Conclusiones y líneas futuras de investigación

Las conclusiones que pueden extraerse del conjunto de resultados presentados en esta tesis son las siguientes.

1. En primer lugar, el olfato está asociado con el deterioro cognitivo en el envejecimiento, tanto normal como patológico. El declive olfatorio en el envejecimiento normal es progresivo, comenzando a decaer desde la década de los 50-60 años, aproximadamente.
2. El declive olfatorio asociado al envejecimiento y al deterioro cognitivo destaca sobre todo en la IO.
3. Las medidas de IO deben proceder de instrumentos fiables, válidos y adaptados a la población objetivo. Para ello, la validación psicométrica de medidas como el SSOT-OI es esencial para su posterior aplicabilidad en el entorno clínico.
4. Las medidas de IO son muy útiles para la detección temprana de posibles demencias. La IO es un predictor estadísticamente significativo para el diagnóstico de pacientes con DCS y DCL.

El déficit olfatorio antecedente al déficit cognitivo puede ser un factor de riesgo asociado a la progresión de la demencia a fases más severas. Aunque los biomarcadores por neuroimagen aporten mayor precisión, sensibilidad y especificidad, son más costosos de obtener, sobre todo en fases tempranas. La capacidad predictiva de la IO oscila entre el 70-80%, con sensibilidades entre 0.7-0.8 y especificidades un poco más bajas. Estos valores son similares a los que proporcionan biomarcadores como los valores de beta amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo, que oscilan entre el 41% y el 88% (dependiendo de los criterios histopatológicos) (Blennow et al., 2015; De Leon

et al., 2006). A pesar de su potencial utilidad y su adecuado balance coste beneficio, las medidas de IO aún están infrautilizadas en las evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas. ¿Por qué? Quizá se deba al desconocimiento de esta relación entre IO y cognición, o a la falta de familiaridad con los tests psicométricos olfatorios. Este desconocimiento puede llevar a que los profesionales clínicos no tengan claro dónde encajar una evaluación del olfato en sus protocolos. También es posible que exista ese conocimiento, pero concurre con una escasez de recursos personales o profesionales para aplicar las pruebas pertinentes para evaluar el olfato. Por este motivo, espero que los estudios y los resultados aportados en esta tesis sirvan para aportar evidencias sobre el papel de la IO en particular y del olfato en general en el diagnóstico y pronóstico del deterioro cognitivo.

Futuros estudios deben continuar obteniendo y contrastando evidencias de validez para las medidas del SSOT-OI, sobre todo de validez predictiva de la IO para otras enfermedades neurodegenerativas como la EP. Además, estudios con pacientes de EA o deterioro cognitivo más avanzado o severo podrían requerir que se adaptara la forma de administración de la prueba. Una posible adaptación sería el uso de pictogramas para representar las cuatro opciones de respuesta en la prueba de IO.

La ausencia de diseños longitudinales es otro aspecto a tener en cuenta en futuros estudios. Un estudio longitudinal, ya sea con una cohorte de adultos mayores cognitivamente sanos para estudiar su posible progresión del deterioro cognitivo, o con una cohorte de pacientes con DCS o DCL para observar su progresión a EA, aportaría evidencias muy valiosas para nuestra hipótesis sobre la IO como marcador temprano de la EA. Estos estudios longitudinales tienen la desventaja de ser costosos, tanto en términos económicos (varias evaluaciones clínicas) como en términos de tiempo (suele haber un tiempo promedio de 2, 5 e incluso 10 años entre medidas).

Por otro lado, la IO como marcador temprano del diagnóstico de la EA podría combinarse con otros biomarcadores, como medidas de neuroimagen anatómica y funcional (e.g. volumen cortical en hipocampo y corteza entorrinal) y/o marcadores en el líquido cefalorraquídeo (e.g. marcadores P-tau o A β 1-42). Estas medidas son más costosas en términos de eficiencia, pero un futuro estudio que combinara la validez predictiva de la IO en conjunto con estos otros biomarcadores aportaría más evidencia sobre la utilidad diagnóstica de la IO.

Por último, futuros estudios deberían incluir una muestra de pacientes con diagnóstico de EA. Los Estudios 3 y 4 muestran el continuum del envejecimiento desde la cognición normal hasta el DCL. Sería interesante que futuros estudios cuenten con muestras de personas diagnosticadas de EA. Y más interesante aún sería incluir el componente longitudinal en estos estudios con pacientes de EA, atendiendo a la progresión de la enfermedad.

Referencias

- Abad, F. J., Olea, J., Ponsoda, V. & García, C. (2011). *Medición en ciencias sociales y de la salud*. Madrid. Síntesis.
- Acharya, V., Acharya, J., & Lüders, H. (1998). Olfactory epileptic auras. *Neurology*, *51*(1), 56-61.
- Ahnaou, A., Rodriguez-Manrique, D., Embrechts, S., Biermans, R., Manyakov, N. V., Youssef, S. A., & Drinkenburg, W. H. I. M. (2020). Aging alters olfactory bulb network oscillations and connectivity: relevance for aging-related neurodegeneration studies. *Neural Plasticity*, *2020*(1), 1703969.
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., ... & Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of neurology*, *65*(11), 1509-1517.
- Ajmani, G. S., Suh, H. H., Wroblewski, K. E., & Pinto, J. M. (2017). Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, *127*(8), 1753-1761.
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *Neuroimage*, *189*, 45-54.
- Albaharna, H., Almubaireek, H., Upadhyay, S., & Buohliqah, L. (2017). Validity of the Arabic version of the University of Pennsylvania smell test on a Saudi population. *Pan Arab Journal of Rhinology*, *7*(1), 2.
- Albaugh, S. L., Wu, L. L., Zhang, D., Diaz, A., Werner, D. A., Pinto, J. M., & Cameron, E. L. (2022). Olfaction in pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Chemical Senses*, *47*, bjac035.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270-279.
- Algina, J., & Penfield, R. D. (2009). Classical test theory. *The Sage Handbook of Quantitative Methods in Psychology*, 93-122.

Almkvist, O., & Winblad, B. (1999). Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, S3-S9.

Alobid, I., Benitez, P., Cardelús, S., de Borja Callejas, F., Lehrer-Coriat, E., Pujols, L., ... & Mollo, J. (2014). Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 124(1), 50-56.

Alonso, C. C., Silva, F. G., Costa, L. O., & Freitas, S. M. (2021). Smell tests can discriminate Parkinson's disease patients from healthy individuals: A meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 211, 107024.

Alonso, M., Viollet, C., Gabellec, M. M., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J. C., & Lledo, P. M. (2006). Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10508-10513.

Al-Otaibi, M., Lessard-Beaudoin, M., Castellano, C. A., Gris, D., Cunnane, S. C., & Graham, R. K. (2020). Volumetric MRI demonstrates atrophy of the olfactory cortex in AD. *Current Alzheimer Research*, 17(10), 904-915.

Alotaibi, N. H., Alrashed, M., Drad, M. K., Abu-Safieh, L., Almobarak, A. A., Baz, B., ... & Al-Alsheikh, Y. (2022). Isolated Congenital Anosmia: Case Report and Literature Review. *Ear, Nose & Throat Journal*, 01455613221111496.

Alotaibi, N. H., Alsheikh, H. A., Zahlan, A. M., AlMana, F., Abduljawwad, S., Omar, O. A., ... & Alsaleh, S. (2021). Translation and validation of the "Smell Diskettes" Olfaction Test into Arabic.

Altundag, A. (2023). Parosmia and phantosmia: managing quality disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 11(1), 19-26.

Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, 125(8), 1763-1766.

Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozeb der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, 23, 1129-1136.

Alzheimer, A. (1907). Über eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *All Z Psychiatr*, 64, 146-148.

Alzheimer's Association. (2024). *Stages of Alzheimer's*. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages?lang=en-US>. Recuperado el 20 de Agosto de 2024.

Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., ... & Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, *50*(12), 2880-2886.

Amariglio, R. E., Buckley, R. F., Mormino, E. C., Marshall, G. A., Johnson, K. A., Rentz, D. M., & Sperling, R. A. (2018). Amyloid-associated increases in longitudinal report of subjective cognitive complaints. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *4*, 444-449.

Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Pietras, A. C., Marshall, G. A., Vannini, P., Johnson, K. A., ... & Rentz, D. M. (2015). Subjective cognitive concerns, amyloid- β , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*, *85*(1), 56-62.

American Psychological Association (APA), American Educational Research Association (AERA) y National Council on Measurement in Education (NCME). (2014). *Standards for Educational and Psychological Testing*. Washington, D. C. American Psychological Association.

Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., ... & Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *64*(5), 492-498.

Anastasi, A. & Urbina, S. (1997). *Psychological Testing*. London. Pearson Education.

Anastasi, A. (1954). *Psychological Testing*. Oxford. Macmillan.

Anastasi, A. (1970). On the formation of psychological traits. *American Psychologist*, *25*(10), 899.

Andrade, J., & Donaldson, L. (2007). Evidence for an olfactory store in working memory?. *Psychologia*, *50*(2), 76-89.

Andrade, J., May, J., Deepröse, C., Baugh, S. J., & Ganis, G. (2014). Assessing vividness of mental imagery: The Plymouth sensory imagery questionnaire. *British Journal of Psychology*, *105*(4), 547-563.

Ang, W. W., Goh, E. T., Lai, K., & McKay-Davies, I. (2023). Vitamin D and smell impairment: a systematic literature review. *The Journal of Laryngology & Otology*, *137*(9), 971-976.

Aniteli, M. B., Marson, F. A. L., Cunha, F. R., & Sakano, E. (2022). Correlation and agreement of olfactory perception assessed by the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory

test and the Brief-Smell Identification Test. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(6), 858-866.

Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2018). Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory. *Nature Communications*, 9, 2735.

Aqrabawi, A. J., Browne, C. J., Dargaei, Z., Garand, D., Khademullah, C. S., Woodin, M. A., & Kim, J. C. (2016). Top-down modulation of olfactory-guided behaviours by the anterior olfactory nucleus pars medialis and ventral hippocampus. *Nature Communications*, 7, 13721.

Arnold, S. E., Lee, E. B., Moberg, P. J., Stutzbach, L., Kazi, H., Han, L. Y., ... & Trojanowski, J. Q. (2010). Olfactory epithelium amyloid- β and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 67(4), 462-469.

Arpaia, P., Cataldo, A., Criscuolo, S., De Benedetto, E., Masciullo, A., & Schiavoni, R. (2022). Assessment and scientific progresses in the analysis of olfactory evoked potentials. *Bioengineering*, 9(6), 252.

Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of dementia. *JAMA*, 322(16), 1589-1599.

Aschenbrenner, A. J., Gordon, B. A., Benzinger, T. L., Morris, J. C., & Hassenstab, J. J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 91(9), e859-e866.

Aschwanden, D., Sutin, A. R., Ledermann, T., Luchetti, M., Stephan, Y., Sesker, A. A., ... & Terracciano, A. (2022). Subjective cognitive decline: Is a resilient personality protective against progression to objective cognitive impairment? Findings from two community-based cohort studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 89(1), 87-105.

Ashwin, C., Chapman, E., Howells, J., Rhydderch, D., Walker, I., & Baron-Cohen, S. (2014). Enhanced olfactory sensitivity in autism spectrum conditions. *Molecular Autism*, 5, 1-9.

Atchley, R. C. (1989). A continuity theory of normal aging. *The Gerontologist*, 29(2), 183-190.

Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and aging: A mini-review. *Gerontology*, 60(3), 211-216.

Audronyte, E., Pakulaite-Kazliene, G., Sutnickiene, V., & Kaubrys, G. (2023). Properties of odor identification testing in screening for early-stage Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 13(1), 6075.

Backman, L., Andersson, J. L. R., Nyberg, L., Winblad, B., Nordberg, A., & Almkvist, O. (1999). Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(9), 1861-1861.

Bäckman, L., Robins-Wahlin, T. B., Lundin, A., Ginovart, N., & Farde, L. (1997). Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain: a journal of neurology*, 120(12), 2207-2217.

Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., & Junque, C. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement Disorders*, 30(5), 671-679.

Bahar-Fuchs, A., Moss, S., Rowe, C., & Savage, G. (2010). Can I smell gas (or is it lilac)? Olfactory semantic deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Chemosensory Perception*, 3, 118-128.

Baki, A., Yıldız, M., & Gündoğar, S. (2021). Effect of vitamin D on olfactory function. *B-ENT*, 17(2), 86-91.

Bakker, A., Albert, M. S., Krauss, G., Speck, C. L., & Gallagher, M. (2015). Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *NeuroImage: Clinical*, 7, 688-698.

Baltes, P. B. and Baltes, M. M. 1990. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In Baltes, P. B., Baltes, M. M. (eds) *Successful Aging: Perspectives from the Behavioral Sciences*. Cambridge University Press, New York, 1-34.

Barresi, M., Ciurleo, R., Giacoppo, S., Cuzzola, V. F., Celi, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2012). Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Journal of the neurological sciences*, 323(1-2), 16-24.

Bartlett, J. D. (2012). Making the most of antivirals for treating herpes simplex keratitis. *Review of Optometry*, 149(5), 28-30.

Baxter, M. G. (2009) Involvement of medial temporal lobe structures in memory and perception. *Neuron* 61:667-677.

- Beach, T. G. (2022). A history of senile plaques: From Alzheimer to amyloid imaging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *81*(6), 387-413.
- Bejanin, A., Schonhaut, D. R., La Joie, R., Kramer, J. H., Baker, S. L., Sosa, N., et al. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain* *140*, 3286–3300.
- Bejanin, A., Schonhaut, D. R., La Joie, R., Kramer, J. H., Baker, S. L., Sosa, N., ... & Rabinovici, G. D. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, *140*(12), 3286-3300.
- Bellucci, A., Antonini, A., Pizzi, M., & Spano, P. (2017). The end is the beginning: Parkinson's disease in the light of brain imaging. *Frontiers in aging neuroscience*, *9*, 330.
- Ben-Ami, L., Ravona-Springer, R., Tsarfaty, G., Raizman, R., Shumacher, A., Sharvit-Ginon, I., ... & Livny, A. (2023). Neural correlates of subjective cognitive decline in adults at high risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1067196.
- Benarroch, E. E. (2010). Olfactory system: functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology*, *75*(12), 1104-1109.
- Bengtson, V. L., & Settersten Jr, R. (Eds.). (2016). *Handbook of theories of aging*. Springer Publishing Company.
- Bensafi, M., & Rouby, C. (2007). Individual differences in odor imaging ability reflect differences in olfactory and emotional perception. *Chemical Senses*, *32*(3), 237-244.
- Benton, A. L., Hamsher, d. S. K., & Sivan, A. B. (1983). *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* [Database record]. APA PsycTests.
- Bernier, P. J., Gourdeau, C., Carmichael, P. H., Beauchemin, J. P., Voyer, P., Hudon, C., & Laforce Jr, R. (2023). It's all about cognitive trajectory: Accuracy of the cognitive charts–MoCA in normal aging, MCI, and dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *71*(1), 214-220.
- Bettinetti-Luque, M., Campos-Moreno, C., Gutierrez, A., & Baglietto-Vargas, D. (2023). Agregación y propagación de A β en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. In *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* (Vol. 140, No. 01, pp. An-RANM). Real Academia Nacional de Medicina.

- Bhandawat, V., Reisert, J., & Yau, K. W. (2010). Signaling by olfactory receptor neurons near threshold. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(43), 18682-18687.
- Bhatia-Dey, N., & Heinbockel, T. (2021). The olfactory system as marker of neurodegeneration in aging, neurological and neuropsychiatric disorders. *International journal of environmental research and public health*, *18*(13), 6976.
- Bilinska, K., Jakubowska, P., Von Bartheld, C. S., & Butowt, R. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS chemical neuroscience*, *11*(11), 1555-1562.
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses*, *35*(5), 407-415.
- Bitzenhofer, S. H., Westeinde, E. A., Zhang, H. X. B., & Isaacson, J. S. (2022). Rapid odor processing by layer 2 subcircuits in lateral entorhinal cortex. *eLife*, *11*, e75065.
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, *350*(6265), 1193-1198.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *368*(9533), 387-403.
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A. M., Lewczuk, P., De Leon, M. J., & Hampel, H. (2015). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *11*(1), 58-69.
- Blomqvist, E. H., Lundblad, L., Bergstedt, H., & Stjärne, P. (2003). Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta oto-laryngologica*, *123*(7), 862-868.
- Boesveldt, S., & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell and tissue research*, *383*(1), 559-567.
- Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., ... & Duffy, V. B. (2017). Anosmia—a clinical review. *Chemical senses*, *42*(7), 513-523.
- Boesveldt, S., Verbaan, D., Knol, D. L., Van Hilten, J. J., & Berendse, H. W. (2008). Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. *Rhinology*, *46*(2), 131.

Bosco, A., Spano, G., Caffò, A. O., Lopez, A., Grattagliano, I., Saracino, G., ... & Lancioni, G. E. (2017). Italians do it worse. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) optimal cut-off scores for people with probable Alzheimer's disease and with probable cognitive impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29, 1113-1120.

Bothwell, A. R., Resnick, S. M., Ferrucci, L., & Tian, Q. (2023). Associations of olfactory function with brain structural and functional outcomes. A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 92, 102095.

Bouhaben, J., Delgado-Lima, A. H., & Delgado-Losada, M. L. (2024). The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 123, 105425.

Bouhaben, J., Delgado-Lima, A. H., & Delgado-Losada, M. L. (2024). Olfactory Identification as a Biomarker for Cognitive Impairment: Insights from Healthy Aging, Subjective Cognitive Decline, and Mild Cognitive Impairment. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 14(12), 2978-3000.

Bourassa, P., Tremblay, C., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & Calon, F. (2019). Beta-amyloid pathology in human brain microvessel extracts from the parietal cortex: relation with cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 137, 801-823.

Bousquet, J., Khaltayev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., Togias, A., ... & Zuberbier, T. (2008). Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*, 63(Suppl 86), 8-160.

Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of neurology*, 58(3), 411-416.

Braak, H., & Braak, E. (1991a). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.

Braak, H., & Braak, E. (1991b). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology*, 1(3), 213-216.

Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271-278.

Braak, H., & Braak, E. (1997). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 257-261.

- Braak, H., & Del Tredici, K. (2016). Potential pathways of abnormal tau and α -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(11), a023630.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733-737.
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., ... & Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*, 6(31), eabc5801.
- Braun, D., Wagner, W., Zenner, H. P., & Schmahl, F. (2002). Disabling disturbance of olfaction in a dental technician following exposure to methyl methacrylate. *International archives of occupational and environmental health*, 75, 73-74.
- Briner, H. R., & Simmen, D. (1999). Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*, 37(4), 145-148.
- Brion, M., de Timary, P., Vander Stappen, C., Guettat, L., Lecomte, B., Rombaux, P., & Maurage, P. (2015). Chemosensory dysfunction in alcohol-related disorders: a joint exploration of olfaction and taste. *Chemical senses*, 40(9), 605-608.
- Brunert, D., Quintela, R. M., & Rothermel, M. (2023). The anterior olfactory nucleus revisited—an emerging role for neuropathological conditions? *Progress in Neurobiology*, 102486.
- Brunjes, P. C., & Kenerson, M. C. (2010). The anterior olfactory nucleus: quantitative study of dendritic morphology. *Journal of Comparative Neurology*, 518(9), 1603-1616.
- Buck, L. B. (2000). The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell*, 100(6), 611-618.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175-187.
- Buckley, R. F., Hanseeuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., ... & Amariglio, R. E. (2017). Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β -amyloid burden. *JAMA neurology*, 74(12), 1455-1463.

- Budson, A. E., & Solomon, P. R. (2012). New diagnostic criteria for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment for the practical neurologist. *Practical Neurology*, *12*(2), 88-96.
- Burton, C. L., Strauss, E., Bunce, D., Hunter, M. A., & Hultsch, D. F. (2009). Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology*, *55*(5), 570-581.
- Busche, M. A., & Hyman, B. T. (2020). Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, *23*(10), 1183-1193.
- Busche, M. A., & Konnerth, A. (2016). Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1700), 20150429.
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, *42*(2), 498-502.
- Butowt, R., & Bilinska, K. (2020). SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS chemical neuroscience*, *11*(9), 1200-1203.
- Cain, W. S., & Rabin, M. D. (1989). Comparability of two tests of olfactory functioning. *Chemical Senses*, *14*(4), 479-485.
- Cain, W. S., Goodspeed, R. B., Gent, J. F., & Leonard, G. (1988). Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut chemosensory clinical research center. *The Laryngoscope*, *98*(1), 83-88.
- Cakmak, Y. O., Nazim, K., Thomas, C., & Datta, A. (2020). Optimized electrode placements for non-invasive electrical stimulation of the olfactory bulb and olfactory mucosa. *Frontiers in neuroscience*, *14*, 581503.
- Cardesín, A., Alobid, I., Benítez, P., Sierra, E., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., ... & Mullol, J. (2006). Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*, *44*(1), 83.
- Carroll, B., Richardson, J. T., & Thompson, P. (1993). Olfactory information processing and temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition*, *22*(2), 230-243.
- Carstensen, L. L. (1992). Social and emotional patterns in adulthood: support for socioemotional selectivity theory. *Psychology and aging*, *7*(3), 331.

- Carstensen, L. L., Isaacowitz, D. M., & Charles, S. T. (1999). Taking time seriously: A theory of socioemotional selectivity. *American Psychologist*, *54*(3), 165.
- Catani, M., Dell'Acqua, F., & De Schotten, M. T. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724-1737.
- Cavazzana, A., Röhrborn, A., Garthus-Niegel, S., Larsson, M., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses. *PLoS one*, *13*(8), e0202969.
- Cecato, J. F., Martinelli, J. E., Izbicki, R., Yassuda, M. S., & Aprahamian, I. (2016). A subtest analysis of the Montreal cognitive assessment (MoCA): which subtests can best discriminate between healthy controls, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease?. *International psychogeriatrics*, *28*(5), 825-832.
- Çelik, C., Güler, H., & Pehlivan, M. (2022). Medicolegal aspect of loss of smell and olfactory event-related potentials. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, *12*(1), 47.
- Çengel Kurnaz, S., Tahir, E., & Kavaz, E. (2021). Olfactory dysfunction in passive vs active smoking. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *6*(5), 932-939.
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2003). fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain research*, *986*(1-2), 39-53.
- Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage*, *31*(1), 386-396.
- Challakere Ramaswamy, V. M., & Schofield, P. W. (2022). Olfaction and executive cognitive performance: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, *13*, 871391.
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jennings, R. G., Dale, A. M., & McEvoy, L. K. (2010). Level of executive function predicts decline in attention and memory in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 684-691.
- Chapuis, J., Cohen, Y., He, X., Zhang, Z., Jin, S., Xu, F., & Wilson, D. A. (2013). Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination. *Journal of Neuroscience*, *33*(33), 13449-13459.

- Chen, B., Wang, Q., Zhong, X., Mai, N., Zhang, M., Zhou, H., ... & Ning, Y. (2022). Structural and functional abnormalities of olfactory-related regions in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 361-374.
- Chen, C., Shih, Y. H., Yen, D. J., Lirng, J. F., Guo, Y. C., Yu, H. Y., & Yiu, C. H. (2003). Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 44(2), 257-260.
- Chen, R. D., Yang, C. W., Chen, X. B., Hu, H. F., Cui, G. Z., Zhu, Q. R., & Kuang, M. J. (2024). Therapeutic Efficacy of Nasal Corticosteroids in COVID-19-Related Olfactory Dysfunction: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 170(4), 999-1008.
- Chen, S., Tan, H. Y., Wu, Z. H., Sun, C. P., He, J. X., Li, X. C., & Shao, M. (2014). Imaging of olfactory bulb and gray matter volumes in brain areas associated with olfactory function in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European journal of radiology*, 83(3), 564-570.
- Chen, W. R., Shen, G. Y., Shepherd, G. M., Hines, M. L., & Midtgaard, J. (2002). Multiple modes of action potential initiation and propagation in mitral cell primary dendrite. *Journal of Neurophysiology*, 88(5), 2755-2764.
- Chetelat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2), 525-541.
- Chetelat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology*, 60(8), 1374-1377.
- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., ... & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Research Group. (2010). Relationship between atrophy and β -amyloid deposition in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 67(3), 317-324.
- Choi, H., Kim, J. H., Lee, C. M., & Kim, J. I. (2013). Features of semantic language impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 12(2), 33-40.

- Clauser, B. E., & Mazor, K. M. (1998). Using Statistical Procedures To Identify Differentially Functioning Test Items. An NCME Instructional Module. *Educational Measurement: issues and practice*, 17(1), 31-44.
- Cohen, M., Meininger, V., & Polster, T. (2012). Olfactory deficits and Parkinsonism after head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(1), 91-92.
- Coleman, P. G. (1996). *Aging and the religious dimension: Faith in late life*. Oxford University Press.
- Conen, D., Everett, B. M., Kurth, T., Creager, M. A., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Pradhan, A. D. (2011). Smoking, smoking cessation, and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 154(11), 719-726.
- Cooper, K. W., Brann, D. H., Farruggia, M. C., Bhutani, S., Pellegrino, R., Tsukahara, T., ... & Datta, S. R. (2020). COVID-19 and the chemical senses: Supporting players take center stage. *Neuron*, 107(2), 219-233.
- Corbo, I., & Casagrande, M. (2022). Higher-level executive functions in healthy elderly and mild cognitive impairment: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), 1204.
- Corwin, J., Louri, M., & Gilbert, A. N. (1995). Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: data from the National Geographic Smell Survey. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 50(4), P179-P186.
- Cowan, C. M., & Roskams, A. J. (2002). Apoptosis in the mature and developing olfactory neuroepithelium. *Microscopy research and technique*, 58(3), 204-215.
- Crocker, L., & Algina, J. (1986). *Introduction to classical and modern test theory*. Holt, Rinehart and Winston, 6277 Sea Harbor Drive, Orlando, FL 32887.
- Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16(3), 297-334.
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267, 67-71.
- Croy, I.; Nordin, S.; Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem. Senses*, 39, 185–194.

Cullen, M. M., & Leopold, D. A. (1999). Disorders of smell and taste. *Medical Clinics of North America*, 83(1), 57-74.

Cumming, E. & Henry, W.H. (1961). Growing old: the process of disengagement. *New York: Basic Books*.

Dade, L. A., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, 125(1), 86-101.

Dahmani, L., Patel, R. M., Yang, Y., Chakravarty, M. M., Fellows, L. K., & Bohbot, V. D. (2018). An intrinsic association between olfactory identification and spatial memory in humans. *Nature communications*, 9(1), 4162.

Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., ... & Hüttenbrink, K. B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4), 826-831.

Dan, X., Wechter, N., Gray, S., Mohanty, J. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2021). Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*, 70, 101416.

Daulatzai, M. A. (2015). Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 122(10), 1475-1497.

Daum, R. F., Sekinger, B., Kobal, G., & Lang, C. J. (2000). Olfactory testing with "sniffin'sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Der Nervenarzt*, 71(8), 643-650.

Davidson, T. M., Freed, C., Healy, M. P., & Murphy, C. (1998). Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1), 787-792.

De la Rosa-Prieto, C., de Moya-Pinilla, M., Saiz-Sanchez, D., Ubeda-Bañon, I., Arzate, D. M., Flores-Cuadrado, A., Liberia, T., Crespo, C., & Martinez-Marcos, A. (2015). Olfactory and cortical projections to bulbar and hippocampal adult-born neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 4.

De Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., ... & Davies, P. (2006). Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 27(3), 394-401.

de Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 911:240-253.

Deary, I. J., Johnson, W., & Houlihan, L. M. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Human genetics*, *126*, 215-232.

Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., & Delgado-Losada, M. L. (2024). The efficacy of olfactory training in improving olfactory function: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-18.

Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., Martínez-Zujeros, S., Pallardo-Rodil, B., Gómez-Pavón, J., & Delgado-Losada, M. L. (2023). Could olfactory identification be a prognostic factor in detecting cognitive impairment risk in the elderly?. *GeroScience*, *45*(3), 2011-2025.

Delgado-Losada, M. L., Bouhaben, J., & Delgado-Lima, A. H. (2021). Development of the spanish version of sniffin's sticks olfactory identification test: Normative data and validity of parallel measures. *Brain Sciences*, *11*(2), 216.

Delgado-Losada, M. L., Bouhaben, J., Ruiz-Huerta, C., Canto, M. V., & Delgado-Lima, A. H. (2022). Long-lasting olfactory dysfunction in hospital workers due to COVID-19: prevalence, clinical characteristics, and most affected odorants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(9), 5777.

Delgado-Losada, M. L., Delgado-Lima, A. H., & Bouhaben, J. (2020). Spanish validation for olfactory function testing using the sniffin's sticks olfactory test: Threshold, discrimination, and identification. *Brain Sciences*, *10*(12), 943.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (2016). *California Verbal Learning Test*, 2nd ed. Upper Saddle River, NJ, USA. Pearson Education.

Delmaire, C., Dumas, E. M., Sharman, M. A., van den Bogaard, S. J., Valabregue, R., Jauffret, C., ... & Lehericy, S. (2013). The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. *Human brain mapping*, *34*(9), 2141-2153.

DeLuca, G. C., Joseph, A., George, J., Yates, R. L., Hamard, M., Hofer, M., & Esiri, M. M. (2015). Olfactory pathology in central nervous system demyelinating diseases. *Brain Pathology*, *25*(5), 543-551.

DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain pathology*, *25*(1), 79-98.

Derin, S., Koseoglu, S., Sahin, C., & Sahan, M. (2016, October). Effect of vitamin B12 deficiency on olfactory function. In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 6, No. 10, pp. 1051-1055).

- Derntl, B., Schöpf, V., Kollndorfer, K., & Lanzenberger, R. (2013). Menstrual cycle phase and duration of oral contraception intake affect olfactory perception. *Chemical senses*, 38(1), 67-75.
- Desai, M., Agadi, J. B., Karthik, N., Praveenkumar, S., & Netto, A. B. (2015). Olfactory abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(10), 1614-1618.
- Desiato, V. M., Levy, D. A., Byun, Y. J., Nguyen, S. A., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2021). The prevalence of olfactory dysfunction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 35(2), 195-205.
- Devanand, D. P. (2016). Olfactory identification deficits, cognitive decline, and dementia in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1151-1157.
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., ... & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182-189.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cusay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., ... & Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of aging*, 31(9), 1593-1600.
- DeVore, P. A. (1992). Prevalence of olfactory dysfunction, hearing deficit, and cognitive dysfunction among elderly patients in a suburban family practice. *Southern medical journal*, 85(9), 894-896
- Dhilla Albers, A., Asafu-Adjei, J., Delaney, M. K., Kelly, K. E., Gomez-Isla, T., Blacker, D., ... & Albers, M. W. (2016). Episodic memory of odors stratifies Alzheimer biomarkers in normal elderly. *Annals of Neurology*, 80(6), 846-857.
- Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d'Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(2), 75-95.
- Di Stadio, A., D'Ascanio, L., De Luca, P., Roccamatysi, D., La Mantia, I., & Brenner, M. J. (2022b). Hyperosmia after COVID-19: Hedonic perception or hypersensitivity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 26, 2196-2200.
- Di Stadio, A., Severini, C., Colizza, A., De Vincentiis, M., & La Mantia, I. (2022a). Investigational drugs for the treatment of olfactory dysfunction. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 31(9), 945-955.

- Diamantopoulos, A., Sarstedt, M., Fuchs, C., Wilczynski, P., & Kaiser, S. (2012). Guidelines for choosing between multi-item and single-item scales for construct measurement: a predictive validity perspective. *Journal of the Academy of Marketing Science*, *40*, 434-449.
- Diez, I., Ortiz-Terán, L., Ng, T. S., Albers, M. W., Marshall, G., Orwig, W., ... & Sepulcre, J. (2024). Tau propagation in the brain olfactory circuits is associated with smell perception changes in aging. *Nature Communications*, *15*(1), 4809.
- Dikici, O., Muluk, N. B., Şahin, E., & Altıntoprak, N. (2017). Effects of pregnancy on olfaction. *ENT Updates*, *7*(2), 104-107.
- Dintica, C. S., Haaksma, M. L., Olofsson, J. K., Bennett, D. A., & Xu, W. (2021). Joint trajectories of episodic memory and odor identification in older adults: patterns and predictors. *Aging (Albany NY)*, *13*(13), 17080.
- Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., ... & Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, *92*(7), e700-e709.
- Dixon, B. J., Moll, A. C., & Woodard, J. L. (2023). Cognitive and Socio-Demographic Factors Related to Subjective Cognitive Decline in Native Americans. *Alzheimer's & Dementia*, *19*, e075980.
- Dodé, C., & Hardelin, J. P. (2009). *Clinical genetics of Kallmann syndrome*. *Annales D'endocrinologie*, *70*(2), 147-157.
- Doi, T., Shimada, H., Makizako, H., Yoshida, D., Shimokata, H., Ito, K., ... & Suzuki, T. (2013). Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment. *Geriatrics & gerontology international*, *13*(1), 83-89.
- Donohue, M. C., Sperling, R. A., Petersen, R., Sun, C. K., Weiner, M. W., Aisen, P. S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons. *JAMA*, *317*(22), 2305-2316.
- Doty, R. L. (1986). Influence of the chemical senses on endocrine regulation. *Hormonal Regulation of Fluid and Electrolyte Balance*, *1*, 75–94.
- Doty, R. L. (2009, February). The olfactory system and its disorders. In *Seminars in neurology* (Vol. 29, No. 01, pp. 074-081). © Thieme Medical Publishers.

Doty, R. L. (2009, February). The olfactory system and its disorders. In *Seminars in neurology* (Vol. 29, No. 01, pp. 074-081). © Thieme Medical Publishers.

Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329-339.

Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: Is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology*, 16(6), 478-488.

Doty, R. L. (2018). Age-related deficits in taste and smell. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(4), 815-825.

Doty, R. L., & Brandt, J. (1997). Odor identification in Huntington's disease patients and asymptomatic gene carriers. *Neurosciences*, 9, 598-600.

Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*, 5, 20.

Doty, R. L., Frye, R. E., & Agrawal, U. (1989). Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Perception & psychophysics*, 45(5), 381-384.

Doty, R. L., Marcus, A., & William Lee, W. J. T. L. (1996). Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, 106(3), 353-356.

Doty, R. L., McKeown, D. A., Lee, W. W., & Shaman, P. (1995). A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chemical senses*, 20(6), 645-656.

Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the university of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, 32(3), 489-502.

Doty, R. L., Yousem, D. M., Pham, L. T., Kreshak, A. A., Geckle, R., & Lee, W. W. (1997). Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Archives of neurology*, 54(9), 1131-1140.

Douglas, P. M., & Dillin, A. (2010). Protein homeostasis and aging in neurodegeneration. *Journal of Cell Biology*, 190(5), 719-729.

Dourlen, P., Kilinc, D., Malmanche, N., Chapuis, J., & Lambert, J. C. (2019). The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis?. *Acta neuropathologica*, 138, 221-236.

Doy, R. L., Newhouse, M. G., & Azzalina, J. D. (1985). Internal consistency and short-term test-retest reliability of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chemical Senses*, *10*(3), 297-300.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1118-1127.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*(8), 734-746.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629.

Dubois, B., von Arnim, C. A., Burnie, N., Bozeat, S., & Cummings, J. (2023). Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimer's Research & Therapy*, *15*(1), 175.

Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, *56*(2), 455-463.

Echevarria-Cooper, S. L., Zhou, G., Zelano, C., Pestilli, F., Parrish, T. B., & Kahnt, T. (2022). Mapping the microstructure and striae of the human olfactory tract with diffusion MRI. *Journal of Neuroscience*, *42*(1), 58-68.

Eckert, M. A., Benitez, A., Soler, Z. M., Dubno, J. R., & Schlosser, R. J. (2024, May). Gray matter and episodic memory associations with olfaction in middle-aged to older adults. In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 14, No. 5, pp. 961-971).

Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *bmj*, *315*(7109), 629-634.

Ehrlichman, H., & Bastone, L. (1992). Olfaction and emotion. In *Science of olfaction* (pp. 410-438). New York, NY: Springer New York.

Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Lena, C., Rosati, N., Ottaviano, I., & Fusetti, M. (2005). Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. *Acta otorhinolaryngologica italica*, *25*(1), 18.

Eichenbaum, H. (2007). Comparative cognition, hippocampal function, and recollection. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*, 2.

Eichenbaum, H., & Lipton, P. A. (2008). Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus*, 18(12), 1314-1324.

Ekstrand, J. J., Domroese, M. E., Johnson, D. M., Feig, S. L., Knodel, S. M., Behan, M., et al. (2001). A new subdivision of anterior piriform cortex and associated deep nucleus with novel features of interest for olfaction and epilepsy. *J. Comp. Neurol.* 434, 289–307.

Emmert, N. A., Reiter, K. E., Butts, A., Janecek, J. K., Agarwal, M., Franczak, M., ... & Umfleet, L. G. (2022). Hippocampal volumes in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment types using two common methods of MCI classification. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(4), 391-400.

Enriquez, K., Lehrer, E., & Mullol, J. (2014). The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 22(1), 34-41.

Erikson, E.H. (1950). *Childhood and society*. New York: Norton.

Estudio de las alteraciones del olfato y el gusto [Fotografía], por BAST-24|Bast-24, 2024, (<https://www.bast-24.cat/>).

Farooq, R., Jawad, U., Khan, I., Rehman, M., Irfan, M. S., & Ullah, S. (2022). A Cross-Sectional Study on Behavioral Manifestation in Alzheimer's Disease Patients and their Association with Cognitive Impairment. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(02), 952-952.

Fedoroff, I. C., Stoner, S. A., Andersen, A. E., Doty, R. L., & Rolls, B. J. (1995). Olfactory dysfunction in anorexia and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 18(1), 71-77.

Feldmesser, E., Bercovich, D., Avidan, N., Halbertal, S., Haim, L., Gross-Isseroff, R., ... & Lancet, D. (2007). Mutations in olfactory signal transduction genes are not a major cause of human congenital general anosmia. *Chemical senses*, 32(1), 21-30.

Feng, G., Zhuang, Y., Yao, F., Ye, Y., Wan, Q., & Zhou, W. (2019). Development of the Chinese smell identification test. *Chemical senses*, 44(3), 189-195.

- Feng, Q., Liu, H., Zhang, H., Liu, Y., Zhang, H., Zhou, Y., ... & Han, T. (2021). Objective assessment of Hyposmia in Alzheimer's disease from image and behavior by combining pleasant odor with unpleasant odor. *Frontiers in Neurology*, *12*, 697487.
- Fenólio, G. H., Anselmo-Lima, W. T., Tomazini, G. C., Compagnoni, I. M., do Amaral, M. S., Fantucci, M. Z., ... & Tamashiro, E. (2022). Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, *88*, 725-732.
- Fernández-Ballesteros, R. (2011). *Evaluación psicológica. Conceptos, métodos y estudio de casos*. Madrid. Pirámide.
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, *413*(6852), 211-218.
- Fjaeldstad, A., Kjaergaard, T., Van Hartevelt, T. J., Moeller, A., Kringelbach, M. L., & Ovesen, T. (2015). Olfactory screening: validation of Sniffin'Sticks in Denmark. *Clinical Otolaryngology*, *40*(6), 545-550.
- Fokkens, W. J., & Reitsma, S. (2023). New Innovations and Treatments for Chronic Rhinosinusitis. In *Contemporary Rhinology: Science and Practice* (pp. 277-285). Cham: Springer International Publishing.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., ... & Toppila-Salmi, S. (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, *58*(Suppl S29), 1-464.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189-198.
- Fornazieri, M. A., Prina, D. M. C., Favoreto, J. P. M., Rodrigues e Silva, K., Ueda, D. M., de Rezende Pinna, F., ... & Doty, R. L. (2019). Olfaction during pregnancy and postpartum period. *Chemosensory perception*, *12*, 125-134.
- Fortin, A., Lefebvre, M. B., & Ptito, M. (2010). Traumatic brain injury and olfactory deficits: the tale of two smell tests!. *Brain Injury*, *24*(1), 27-33.
- Fortin, G., & Duprez, T. (2015). Olfactory bulb volume and olfactory function after moderate and severe traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, *123*(6), 1545-1550.

- Fox, N. C., Crum, W. R., Scahill, R. I., Stevens, J. M., Janssen, J. C., & Rossor, M. N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *The Lancet*, 358(9277), 201-205.
- Franceschi, C., Garagnani, P., Morsiani, C., Conte, M., Santoro, A., Grignolio, A., ... & Salvioli, S. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61.
- Frank, C., Albertazzi, A., & Murphy, C. (2024). The effect of the apolipoprotein E ϵ 4 allele and olfactory function on odor identification networks. *Brain and Behavior*, 14(5), e3524.
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 262, 231-235.
- Freedman, M.I., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K.J. & Delis, D.C. (1994). *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford, UK. Oxford University Press.
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2013). Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(1), 37-43.
- Freitas, S., Simoes, M. R., Alves, L., Duro, D., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for frontotemporal dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(3), 146-154.
- Gaines, A. D. (2010, May). Anosmia and hyposmia. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 31, No. 3, p. 185). OceanSide Publications.
- Garcia-Falgueras, A., Junque, C., Giménez, M., Caldú, X., Segovia, S., & Guillamon, A. (2006). Sex differences in the human olfactory system. *Brain Research*, 1116(1), 103-111.
- GC Olfactory Detection Port for GC* [Fotografía], por GL Sciences, 2024, (<https://www.glsiences.eu/html/phaser-about.html>).
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., ... & Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1193-1198.

- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*, 1557-1562.
- Georgiopoulos, C., Buechner, M. A., Falkenburger, B., Engström, M., Hummel, T., & Haehner, A. (2024). Differential connectivity of the posterior piriform cortex in Parkinson's disease and postviral olfactory dysfunction: an fMRI study. *Scientific Reports*, *14*(1), 6256.
- Gheusi, G., Cremer, H., McLean, H., Chazal, G., Vincent, J. D., & Lledo, P. M. (2000). Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(4), 1823-1828.
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., ... & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical infectious diseases*, *71*(15), 889-890.
- Gilbert, A. N., Crouch, M., & Kemp, S. E. (1998). Olfactory and visual mental imagery. *Journal of Mental Imagery*, *22*:137-146.
- Gilewski, M. J., & Zelinski, E. M. (1986). Questionnaire assessment of memory complaints. In L. W. Poon (Ed.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* (pp. 93-107). Washington, DC: American Psychological Association.
- Glachet, O., & El Haj, M. (2019). Emotional and phenomenological properties of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, *9*(6), 135.
- Glennon, S. G., Huedo-Medina, T., Rawal, S., Hoffman, H. J., Litt, M. D., & Duffy, V. B. (2019). Chronic cigarette smoking associates directly and indirectly with self-reported olfactory alterations: analysis of the 2011–2014 national health and nutrition examination survey. *Nicotine and Tobacco Research*, *21*(6), 818-827.
- Gomez-Moreno, S. M., Cuadrado, M. L., Cruz-Orduña, I., Martínez-Acebes, E. M., Gordo-Mañas, R., Fernández-Pérez, C., & García-Ramos, R. (2022). Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment as a screening test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, *37*(9), 726-734.
- Goodman, Y., & Mattson, M. P. (1994). Secreted forms of β -amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid β -peptide-induced oxidative injury. *Experimental neurology*, *128*(1), 1-12.

- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., ... & Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *stroke*, *42*(9), 2672-2713.
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(9), 628-641.
- Gottfried, J. A., & Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Research Reviews*, *50*(2), 287-304.
- Gottfried, J. A., & Zelano, C. (2011). The value of identity: olfactory notes on orbitofrontal cortex function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1239*(1), 138-148.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *22*(24), 10829-10837.
- Gottfried, J. A., Smith, A. P., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2004). Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*, *42*(4), 687-695.
- Green, J. D., Reid, C. A., Kneuer, M. A., & Hedgebeth, M. V. (2023). The proust effect: Scents, food, and nostalgia. *Current Opinion in Psychology*, *50*, 101562.
- Gregory, G. C., & Halliday, G. M. (2005). What is the dominant A β species in human brain tissue? A review. *Neurotoxicity research*, *7*, 29-41.
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(9), 1484-1492.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(13), 4637-4642.
- Gudis, D., Zhao, K. Q., & Cohen, N. A. (2012). Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *26*(1), 1-6.
- Gullette, M. M. (2004). *Aged by culture*. University of Chicago Press.

Günbey, E., Karlı, R., Gökosmanoğlu, F., Düzgün, B., Ayhan, E., Atmaca, H., & Ünal, R. (2015, October). Evaluation of olfactory function in adults with primary hypothyroidism. In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 5, No. 10, pp. 919-922).

Guo, J., Dove, A., Wang, J., Laukka, E. J., Ekström, I., Dunk, M. M., ... & Xu, W. (2023). Trajectories of olfactory identification preceding incident mild cognitive impairment and dementia: a longitudinal study. *EBioMedicine*, 98.

Guo, Y., Zhang, Z., Zhou, B., Wang, P., Yao, H., Yuan, M., ... & Liu, Y. (2014). Grey-matter volume as a potential feature for the classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an exploratory study. *Neuroscience bulletin*, 30, 477-489.

Guttman, L. (1945). A basis for analyzing test-retest reliability. *Psychometrika*, 10(4), 255-282.

Haass, C., & Selkoe, D. J. (1993). Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell*, 75(6), 1039-1042.

Haass, C., Hung, A. Y., & Selkoe, D. J. (1991). Processing of beta-amyloid precursor protein in microglia and astrocytes favors an internal localization over constitutive secretion. *Journal of Neuroscience*, 11(12), 3783-3793.

Haehner, A., Henkel, S., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Reuner, U., Reichmann, H., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with and without temporal lobe resection. *Epilepsy & Behavior*, 25(4), 477-480.

Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., & Reichmann, H. (2009). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(5), 765-767.

Haehner, A., Mayer, A. M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test. *Chemical senses*, 34(8), 705-711.

Hagemeyer, J., Woodward, M. R., Rafique, U. A., Amrutkar, C. V., Bergsland, N., Dwyer, M. G., ... & Szigeti, K. (2016). Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 255, 87-93.

Hamilton, B. E., & Weissman, J. L. (2004). Imaging of chemosensory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1255-1280.

- Hamilton, C. A., Matthews, F. E., Donaghy, P. C., Taylor, J. P., O'Brien, J. T., Barnett, N., ... & Thomas, A. J. (2021). Prospective predictors of decline v. stability in mild cognitive impairment with Lewy bodies or Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, *51*(15), 2590-2598.
- Han, P., Croy, I., Raue, C., Bensafi, M., Larsson, M., Cavazzana, A., & Hummel, T. (2020). Neural processing of odor-associated words: An fMRI study in patients with acquired olfactory loss. *Brain imaging and behavior*, *14*, 1164-1174.
- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L. I., Hughes, G., Sada, S., ... & Zhang, K. (2013). Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Molecular cell*, *49*(2), 359-367.
- Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Jacobs, H. I., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., ... & Johnson, K. (2019). Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study. *JAMA neurology*, *76*(8), 915-924.
- Hardelin, J. P. (2001). Kallmann syndrome: towards molecular pathogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*, *179*(1-2), 75-81.
- Hardy, J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *Journal of Alzheimer's disease*, *9*(s3), 151-153.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184-185.
- Harley, C. B. (1991). Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb?. *Mutation Research/DNAging*, *256*(2-6), 271-282.
- Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, *345*(6274), 458-460.
- Harman, D. (1992). Free radical theory of aging. *Mutation Research/DNAging*, *275*(3-6), 257-266.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of experimental psychology: Learning, memory, and cognition*, *17*(1), 163.
- Havighurst, R. J. (1954). Flexibility and the social roles of the retired. *American journal of sociology*, *59*(4), 309-311.
- Havighurst, R.J. & Albrecht, R. (1953). Older people. *New York: Longmans Green*.
- Hayflick, L. (1985). Theories of biological aging. *Experimental gerontology*, *20*(3-4), 145-159.

- Hayflick, L. (2007). Biological aging is no longer an unsolved problem. *Annals of the New York academy of Sciences*, 1100(1), 1-13.
- He, Z., Guo, J. L., McBride, J. D., Narasimhan, S., Kim, H., Changolkar, L., ... & Lee, V. M. (2018). Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nature medicine*, 24(1), 29-38.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783.
- Hedges, L. V. (1982). Estimation of effect size from a series of independent experiments. *Psychological Bulletin*, 92(2), 490.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32(10), 1062-1067.
- Heilmann, S., Huettnerbrink, K. B., & Hummel, T. (2004). Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *American journal of rhinology*, 18(1), 29-33.
- Hellings, P. W., & Alobid, I. (2014). Allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Similarities and differences. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 22(3), 230-235.
- Henkin, R. I., & Hoye, R. C. (1966). Hyposmia secondary to excision of the olfactory epithelium. The definition of primary and accessory areas of olfaction. *Life Sciences*, 5(4), 331-341.
- Henning, H. (1916). *Der Geruch*. Leipzig (Germany): Johann Ambrosius Barth.
- Hilger, N., & Beauducel, A. (2017). Parallel-forms reliability. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences [Internet]*. Cham: Springer International Publishing, 1-3.
- Hoekman, P. K., Houlton, J. J., & Seiden, A. M. (2014). The utility of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of idiopathic olfactory loss. *The Laryngoscope*, 124(2), 365-368.
- Holden, M. K., Gill, K. M., Magliozzi, M. R., Nathan, J., & Piehl-Baker, L. (1984). Clinical gait assessment in the neurologically impaired: reliability and meaningfulness. *Physical therapy*, 64(1), 35-40.
- Holland, W. P. & Wainer, H. (Eds.) (1993). *Differential item functioning*. Hillsdale. Lawrence Erlbaum Associates.

- Hollocks, M. J., Lawrence, A. J., Brookes, R. L., Barrick, T. R., Morris, R. G., Husain, M., & Markus, H. S. (2015). Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*, *138*(12), 3803-3815.
- Holý, R., Janoušková, K., Vašina, L., Maute, E., Kalfeřt, D., Mamiňák, K., ... & Astl, J. (2023). Olfactory event-related potentials (OERPs) and trigeminal event-related potentials (TERPs)-a pilot study in Czech participants with normal sense of smell. *Journal of Applied Biomedicine*, *21*(4), 167-173.
- Hopper, S., Hammond, N. G., Taler, V., & Stinchcombe, A. (2023). Biopsychosocial correlates of subjective cognitive decline and related worry in the Canadian longitudinal study on aging. *Gerontology*, *69*(1), 84-97.
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, *14*, 1-20.
- Hu, W., Chen, N., Yan, W., Pei, P., Wei, Y., & Zhan, X. (2022). Knowledge mapping of olfactory dysfunction: a bibliometric study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *16*, 904982.
- Hudson, R., & Distel, H. (1998). Induced peripheral sensitivity in the developing vertebrate olfactory system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *855*(1), 109-115.
- Hughes, K. A., & Reynolds, R. M. (2005). Evolutionary and mechanistic theories of aging. *Annu. Rev. Entomol.*, *50*(1), 421-445.
- Hummel, T., & Podlesek, D. (2021). Clinical assessment of olfactory function. *Chemical Senses*, *46*, bjab053.
- Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R., Bogdanov, V., Hopp, P., ... & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology*, *260*, 1004-1008.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. J. E. A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*, 237-243.
- Hummel, T., Landis, B. N., & Hüttenbrink, K. B. (2011). Smell and taste disorders. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, *10*.

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., ... & Welge-Luessen, A. (2017b). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, *54*, 1-30.

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Haehner, A. (2017a). Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, *274*, 2819-2825.

Huntington Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease chromosomes. *Cell*, *72*: 971 – 983.

Huppert, F.A.; Gardener, E. & McWilliams, B. (2006). Cognitive Function. En Banks, J., Breeze, E., Lessof, C. & Nazroo, J. (Eds). *Retirement, Health and Relationships of the Older Population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing (Wave 2)* (pp. 217–242). Tunbridge Wells, UK. Patersons.

Hura, N., Yi, J. S., Lin, S. Y., & Roxbury, C. R. (2022). Magnetic resonance imaging as a diagnostic and research tool in patients with olfactory dysfunction: a systematic review. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *36*(5), 668-683.

Igarashi, K. M., Ieki, N., An, M., Yamaguchi, Y., Nagayama, S., Kobayakawa, K., et al. (2012). Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *J. Neurosci.* *32*, 7970–7985.

Iizuka, N., Masaoka, Y., Kubota, S., Sugiyama, H., Yoshida, M., Yoshikawa, A., ... & Izumizaki, M. (2021). Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline in aged subjects. *Brain and Behavior*, *11*(5), e02115.

Inagawa, Y., Kanetaka, H., Tsugawa, A., Sakurai, S., Serisawa, S., Shimizu, S., ... & Hanyu, H. (2020). Efficacy of olfactory and pareidolia tests compared with that of indicative biomarkers in diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Frontiers in Neurology*, *11*, 540291.

Ingelsson, M., & Hyman, B. T. (2002). Disordered proteins in dementia. *Annals of medicine*, *34*(4), 259-271.

Insausti, R., Tunon, T., Sobreviela, T., Insausti, A. M., & Gonzalo, L. M. (1995). The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *Journal of Comparative Neurology*, *355*(2), 171-198.

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research*, *7*(8), 656-664.

- Iravani, B., Arshamian, A., Ohla, K., Wilson, D. A., & Lundström, J. N. (2020). Non-invasive recording from the human olfactory bulb. *Nature communications*, *11*(1), 648.
- Iravani, B., Arshamian, A., Schaefer, M., Svenningsson, P., & Lundström, J. N. (2021). A non-invasive olfactory bulb measure dissociates Parkinson's patients from healthy controls and discloses disease duration. *npj Parkinson's Disease*, *7*(1), 75.
- Ishimaru, T., Miwa, T., Shimada, T., & Furukawa, M. (2002). Electrically stimulated olfactory evoked potential in olfactory disturbance. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, *111*(6), 518-522.
- Iwema, C. L., Fang, H., Kurtz, D. B., Youngentob, S. L., & Schwob, J. E. (2004). Odorant receptor expression patterns are restored in lesion-recovered rat olfactory epithelium. *The Journal of Neuroscience*, *24*(2), 356-369.
- Jacek, S., Stevenson, R. J., & Miller, L. A. (2007). Olfactory dysfunction in temporal lobe epilepsy: a case of ictus-related parosmia. *Epilepsy & Behavior*, *11*(3), 466-470.
- Jack Jr, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 257-262.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207–216.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128.
- Jack, C. R., Thorneau, T. M., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Knopman, D. S., Vemuri, P., ... & Petersen, R. C. (2019). Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging–Alzheimer's Association research framework. *JAMA neurology*, *76*(10), 1174-1183.
- Jackman, A. H., & Doty, R. L. (2005). Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, *115*(12), 2209-2212.

- Jafari, A., & Holbrook, E. H. (2022). Therapies for olfactory dysfunction—an update. *Current Allergy and Asthma Reports*, 22(3), 21-28.
- Jain, L., Vashisht, N. K., Jadia, S., Nayak, P., & Jain, M. (2020). Alterations in Smell During Pregnancy: Myth or Fact?. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-4.
- James, J., Tsvik, A. M., Chung, S. Y., Usseglio, J., Gudis, D. A., & Overdevest, J. B. (2021, October). Association between social determinants of health and olfactory function: a scoping review. In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 11, No. 10, pp. 1472-1493).
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., ... & Ramírez, M. J. (2021). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(1), 27-37.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., ... & Amyloid Biomarker Study Group. (2018). Association of cerebral amyloid- β aggregation with cognitive functioning in persons without dementia. *JAMA psychiatry*, 75(1), 84-95.
- Jesmanas, S., Gleiznienė, R., Baranauskas, M., Matijošaitis, V., & Rastenytė, D. (2021). Odor identification and regional gray matter atrophy in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and the healthy elderly: a cross-sectional structural MRI study. *Brain sciences*, 11(10), 1296.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., ... & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... & Subjective Cognitive Decline Initiative. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(6), 844-852.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... & Bickel, H. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Jiang, R. S., & Liang, K. L. (2015). A pilot study of the self-administered computerized olfactory testing system. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 29(2), e55-e58.
- Jiang, R. S., Kuo, L. T., Wu, S. H., Su, M. C., & Liang, K. L. (2014). Validation of the applicability of the traditional Chinese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy & Rhinology*, 5(1), ar-2014.

- Jiang, R. S., Twu, C. W., & Liang, K. L. (2017). The effect of olfactory training on the odor threshold in patients with traumatic anosmia. *American journal of rhinology & allergy*, *31*(5), 317-322.
- Jin, J., Zelano, C., Gottfried, J. A., & Mohanty, A. (2015). Human amygdala represents the complete spectrum of subjective valence. *Journal of Neuroscience*, *35*(45), 15145-15156.
- Jin, M., Pelak, V. S., Curran, T., Nandy, R. R., & Cordes, D. (2012). A preliminary study of functional abnormalities in aMCI subjects during different episodic memory tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*(4), 459-470.
- Jin, S. Y., Jeong, H. S., Lee, J. W., Kwon, K. R., Rha, K. S., & Kim, Y. M. (2016). Effects of nutritional status and cognitive ability on olfactory function in geriatric patients. *Auris Nasus Larynx*, *43*(1), 56-61.
- Jobin, B., Boller, B., & Frasnelli, J. (2021b). Volumetry of olfactory structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and a meta-analysis. *Brain Sciences*, *11*(8), 1010.
- Jobin, B., Roy-Côté, F., Frasnelli, J., & Boller, B. (2023). Olfaction and declarative memory in aging: a meta-analysis. *Chemical Senses*, *48*, bjad045.
- Jobin, B., Zahal, R., Bussières, E. L., Frasnelli, J., & Boller, B. (2021a). Olfactory identification in subjective cognitive decline: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *79*(4), 1497-1507.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... & Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(3), 541-555.
- Johnson, D. M., Illig, K. R., Behan, M., & Haberly, L. B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *Journal of Neuroscience*, *20*(18), 6974-6982.
- Jokel, R., Seixas Lima, B., Fernandez, A., & Murphy, K. J. (2019). Language in amnesic mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: Quantitatively or qualitatively different?. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *9*(1), 136-151.
- Jones, B. P., Moskowitz, H. R., & Butters, N. (1975). Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia*, *13*(2), 173-179.

- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International journal of geriatric psychiatry*, *15*(11), 983-991.
- Jönsson, F. U., Møller, P., & Olsson, M. J. (2011). Olfactory working memory: effects of verbalization on the 2-back task. *Memory & cognition*, *39*(6), 1023-1032.
- Joseph, T., Auger, S. D., Peress, L., Rack, D., Cuzick, J., Giovannoni, G., ... & Noyce, A. J. (2019). Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *Journal of neurology*, *266*, 1897-1906.
- Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Barbeau, E. J. (2021). A meta-analysis of semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychology Review*, *31*, 221-232.
- Joussain, P., Bessy, M., Faure, F., Bellil, D., Landis, B. N., Hugentobler, M., ... & Bensafi, M. (2016). Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*, 381-390.
- Jucker, M., & Walker, L. C. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, *501*(7465), 45-51.
- Jucker, M., & Walker, L. C. (2018). Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience*, *21*(10), 1341-1349.
- Jung, H. J., Shin, I. S., & Lee, J. E. (2019). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, *129*(2), 362-369.
- Junquera, A., García-Zamora, E., Olazarán, J., Parra, M. A., & Fernández-Guinea, S. (2020). Role of executive functions in the conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *77*(2), 641-653.
- Kallman, F. J., Schoenfeld, W. A., & Barrera, S. E. (1944). The genetic aspects of primary hypogonadism. *Am J Ment Defic*, *48*, 203-36.
- Kandemirli, S. G., Altundag, A., Yildirim, D., Sanli, D. E. T., & Saatci, O. (2021). Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Academic radiology*, *28*(1), 28-35.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test (BNT)*. Philadelphia, USA. Lea & Febiger.

- Karstensen, H. G., & Tommerup, N. (2012). Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clinical genetics*, *81*(3), 210-215.
- Kato, M., Okumura, T., Tsubo, Y., Honda, J., Sugiyama, M., Touhara, K., & Okamoto, M. (2022). Spatiotemporal dynamics of odor representations in the human brain revealed by EEG decoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(21), e2114966119.
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Tsaroucha, A., Homsoglou, E., & Danielides, V. (2007). Normative values of olfactory function testing using the 'Sniffin'Sticks'. *The Laryngoscope*, *117*(1), 114-120.
- Kay, L. M., Crk, T., & Thorngate, J. (2005). A redefinition of odor mixture quality. *Behavioral Neuroscience*, *119*(3), 726.
- Kay, R. B., & Brunjes, P. C. (2014). Diversity among principal and GABAergic neurons of the anterior olfactory nucleus. *Frontiers in cellular neuroscience*, *8*, 111.
- Kaya, Y., Aki, O. E., Can, U. A., Derle, E., Kibaroglu, S., & Barak, A. (2014). Validation of Montreal Cognitive Assessment and discriminant power of Montreal Cognitive Assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *27*(2), 103-109.
- Kehrer, J. P., Klotz, L. O., & Roberts, S. M. (2015). An Overview of Free Radicals as Causes and Consequences of Toxicity. *Studies on Experimental Toxicology and Pharmacology*, 21-27.
- Kern, D. W., Wroblewski, K. E., Schumm, L. P., Pinto, J. M., Chen, R. C., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory function in wave 2 of the national social life, health, and aging project. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *69*(Suppl_2), S134-S143.
- Kern, D. W., Wroblewski, K. E., Schumm, L. P., Pinto, J. M., Chen, R. C., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory function in wave 2 of the national social life, health, and aging project. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *69*(Suppl_2), S134-S143.
- Khurshid, K., Crow, A. J., Rupert, P. E., Minniti, N. L., Carswell, M. A., Mechanic-Hamilton, D. J., ... & Roalf, D. R. (2019). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in epilepsy. *Neuropsychology review*, *29*, 328-337.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Graham, J. E., Malarkey, W. B., Porter, K., Lemeshow, S., & Glaser, R. (2008). Olfactory influences on mood and autonomic, endocrine, and immune function. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(3), 328-339.

- Kikusui, T., Kajita, M., Otsuka, N., Hattori, T., Kumazawa, K., Watarai, A., ... & Mogi, K. (2018). Sex differences in olfactory-induced neural activation of the amygdala. *Behavioural Brain Research, 346*, 96-104.
- Kim, J., Chakrabarty, P., Hanna, A., March, A., Dickson, D. W., Borchelt, D. R., et al. (2013). Normal cognition in transgenic BRI2-Abeta mice. *Mol. Neurodegener.* 8, 15.
- Kim, J., Onstead, L., Randle, S., Price, R., Smithson, L., Zwizinski, C., et al. (2007). Aβ40 inhibits amyloid deposition *in vivo*. *J. Neurosci.* 27, 627–633.
- Kirkwood, T. B., & Melov, S. (2011). On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Current Biology, 21*(18), R701-R707.
- Kitamura, F., Yokoyama, K., Araki, S., Nishikitani, M., Choi, J. W., Yum, Y. T., ... & Sato, H. (2003). Increase of olfactory threshold in plating factory workers exposed to chromium in Korea. *Industrial health, 41*(3), 279-285.
- Klein, J., Yan, X., Johnson, A., Tomljanovic, Z., Zou, J., Polly, K., ... & Kreisl, W. C. (2021). Olfactory impairment is related to tau pathology and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 80*(3), 1051-1065.
- Klekociuk, S. Z., & Summers, M. J. (2014). The learning profile of persistent mild cognitive impairment (MCI): a potential diagnostic marker of persistent amnesic MCI. *European Journal of Neurology, 21*(3), 470-e24.
- Knaapila, A., Raittola, A., Sandell, M., & Yang, B. (2017). Self-ratings of olfactory performance and odor annoyance are associated with the affective impact of odor, but not with smell test results. *Perception, 46*(3-4), 352-365.
- Knecht, M., & Hummel, T. (2004). Recording of the human electro-olfactogram. *Physiology & behavior, 83*(1), 13-19.
- Knight, J. E., Yoneda, T., Lewis, N. A., Muniz-Terrera, G., Bennett, D. A., & Piccinin, A. M. (2023). Transitions between mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the importance of olfaction. *The Journals of Gerontology: Series A, 78*(7), 1284-1291.
- Kobal, G., Hummel, T. H., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). " Sniffin'sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology, 34*(4), 222-226.

- Kobayashi, M. (2005). The Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J): clinical suitability for patients suffering from olfactory disturbance. *Chemical Senses*, *30*(suppl_1), i216-i217.
- Kobayashi, M., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2007). A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *133*(4), 331-336.
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattnig, S., & Schöpf, V. J. N. C. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, *9*, 401-410.
- Kollndorfer, K., Reichert, J., Braunsteiner, J., & Schöpf, V. (2017). Assessment of olfactory memory in olfactory dysfunction. *Perception*, *46*(3-4), 516-529.
- Kondo, H., Matsuda, T., Hashiba, M., & Baba, S. (1998). A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *American journal of rhinology*, *12*(5), 353-358.
- Kondo, K., Kikuta, S., Ueha, R., Suzukawa, K., & Yamasoba, T. (2020). Age-related olfactory dysfunction: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*, 208.
- Kondo, K., Suzukawa, K., Sakamoto, T., Watanabe, K., Kanaya, K., Ushio, M., ... & Yamasoba, T. (2010). Age-related changes in cell dynamics of the postnatal mouse olfactory neuroepithelium: Cell proliferation, neuronal differentiation, and cell death. *Journal of Comparative Neurology*, *518*(11), 1962-1975.
- Kondo, K., Watanabe, K., Sakamoto, T., Suzukawa, K., Nibu, K. I., Kaga, K., & Yamasoba, T. (2009). Distribution and severity of spontaneous lesions in the neuroepithelium and Bowman's glands in mouse olfactory mucosa: age-related progression. *Cell and tissue research*, *335*(3), 489-503.
- Konstantinidis, I., Printza, A., Genetzaki, S., Mamali, K., Kekes, G., & Constantinidis, J. (2008). Cultural adaptation of an olfactory identification test: the Greek version of Sniffin'Sticks. *Rhinology*, *46*(4), 292.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, *54*(2), 170-175.

- Kopala, L. C., Good, K. P., & Honer, W. G. (1994). Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia research*, 12(3), 205-211.
- Kotecha, A. M., Corrêa, A. D., Fisher, K. M., & Rushworth, J. V. (2018). Olfactory dysfunction as a global biomarker for sniffing out Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Biosensors*, 8(2), 41.
- Kovács, T. (2004). Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 3(2), 215-232.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86(6), 257.
- Krause, M. S. (1972). The implications of convergent and discriminant validity data for instrument validation. *Psychometrika*, 37(2), 179-186.
- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, 13(10), 1064-1071.
- Kringelbach, M. L., Stein, A., & van Hartevelt, T. J. (2012). The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. *Physiology & behavior*, 106(3), 307-316.
- Kuehn, M., Welsch, H., Zahnert, T., & Hummel, T. (2008). Changes of pressure and humidity affect olfactory function. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 265, 299-302.
- La Joie, R., Visani, A. V., Lesman-Segev, O. H., Baker, S. L., Edwards, L., Iaccarino, L., ... & Rabinovici, G. D. (2021). Association of APOE4 and clinical variability in Alzheimer disease with the pattern of tau-and amyloid-PET. *Neurology*, 96(5), e650-e661.
- Laakso, M. P., Hallikainen, M., Hänninen, T., Partanen, K., & Soininen, H. (2000). Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*, 38(5), 579-584.
- Larsson, M., Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2000). Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(5), P304-P310.
- Larsson, M., Hedner, M., Papenberg, G., Seubert, J., Bäckman, L., & Laukka, E. J. (2016). Olfactory memory in the old and very old: relations to episodic and semantic memory and APOE genotype. *Neurobiology of Aging*, 38, 118-126.

- Larsson, M., Lundin, A., & Robins Wahlin, T. B. (2006). Olfactory functions in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 28(8), 1373-1380.
- Lau, H. H., Ingelsson, M., & Watts, J. C. (2021). The existence of A β strains and their potential for driving phenotypic heterogeneity in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 142(1), 17-39.
- Lee, J. S., Cho, S. K., Kim, H. J., Kim, Y. J., Park, K. C., Lockhart, S. N., ... & Seo, S. W. (2018). Prediction models of cognitive trajectories in patients with nonamnesic mild cognitive impairment. *Scientific reports*, 8(1), 10468.
- Lehrner, J., Baumgartner, C., Serles, W., Olbrich, A., Patariaia, E., Bacher, J., ... & Deecke, L. (1997). Olfactory prodromal symptoms and unilateral olfactory dysfunction are associated in patients with right mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 38(9), 1042-1044.
- Lehrner, J., Pusswald, G., Gleiss, A., Auff, E., & Dal-Bianco, P. (2009). Odor identification and self-reported olfactory functioning in patients with subtypes of mild cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(5), 818-830.
- Leopold, D. (2002). Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chemical senses*, 27(7), 611-615.
- Levy, D. A., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2004). Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learning & Memory*, 11(6), 794-796.
- Levy, M. Z., Allsopp, R. C., Futcher, A. B., Greider, C. W., & Harley, C. B. (1992). Telomere end-replication problem and cell aging. *Journal of molecular biology*, 225(4), 951-960.
- Lewkowitz-Shpuntoff, H. M., Hughes, V. A., Plummer, L., Au, M. G., Doty, R. L., Seminara, S. B., ... & Balasubramanian, R. (2012). Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(1), E136-E144.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. Nueva York, NY, USA. Oxford University Press.
- Li, A., Koch, Z., & Ideker, T. (2022). Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. *Journal of internal medicine*, 292(5), 733-744.

- Li, D. W., Li, G. R., Zhang, B. L., Feng, J. J., & Zhao, H. (2016). Damage to dopaminergic neurons is mediated by proliferating cell nuclear antigen through the p53 pathway under conditions of oxidative stress in a cell model of Parkinson's disease. *International journal of molecular medicine*, *37*(2), 429-435.
- Li, J., Jiang, Z., Duan, S., & Zhu, X. (2024). Multiple Early Biomarkers to Predict Cognitive Decline in Dementia-Free Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 08919887241232650.
- Li, M., Zheng, G., Zheng, Y., Xiong, Z., Xia, R., Zhou, W., ... & Chen, L. (2017). Alterations in resting-state functional connectivity of the default mode network in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study. *BMC Medical Imaging*, *17*, 1-8.
- Li, Q., Sun, X., Cui, L., Zhong, Y., Wang, B., Miao, Y., ... & Guo, Q. (2022). Alterations in metamemory capacity and neural correlates in a subtype of subjective cognitive decline. *NeuroImage: Clinical*, *36*, 103255.
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J. D., Parrish, T. B., & Gottfried, J. A. (2010). Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychological science*, *21*(10), 1454-1463.
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., & Gottfried, J. A. (2006). Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, *52*(6), 1097-1108.
- Li, X., Shen, M., Jin, Y., Jia, S., Zhou, Z., Han, Z., ... & Jiao, J. (2021). Validity and reliability of the new Chinese version of the Frontal Assessment Battery-phonemic. *Journal of Alzheimer's Disease*, *80*(1), 371-381.
- Li, X., Wang, F., Liu, X., Cao, D., Cai, L., Jiang, X., ... & Asakawa, T. (2020). Changes in brain function networks in patients with amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Frontiers in Neurology*, *11*, 554032.
- Li, Y., Xu, J., Liu, Y., Zhu, J., Liu, N., Zeng, W.-B., Huang, N., Rasch, M. J., Jiang, H.-F., Gu, X., Li, X., Luo, M.-H., Li, C., Teng, J., Chen, J., Zeng, S., Lin, L., & Zhang, X. (2017). A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning. *Nature Neuroscience*, *20*(4), 559-570.

- Liampas, I., Folia, V., Morfakidou, R., Siokas, V., Yannakoulia, M., Sakka, P., ... & Kosmidis, M. H. (2023). Language differences among individuals with normal cognition, amnesic and non-amnesic MCI, and Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 38(4), 525-536.
- Lim, D. H., & LeDue, J. (2017). What is optogenetics and how can we use it to discover more about the brain. *Frontiers Young Minds*, 5.
- Lin, M. H., Cross, S. N., Laczniak, R. N., & Childers, T. L. (2018). The sniffing effect: Olfactory sensitivity and olfactory imagery in advertising. *Journal of Advertising*, 47(2), 97-111.
- Liu, G., Zong, G., Doty, R. L., & Sun, Q. (2016). Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ open*, 6(11), e013246.
- Liu, S., Luo, X., Chong, J. S. X., Jiaerken, Y., Youn, S. H., Zhang, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Brain structure, amyloid, and behavioral features for predicting clinical progression in subjective cognitive decline. *Human Brain Mapping*, 45(10), e26765.
- Liu, X. Y., Wang, K., Deng, X. H., Wei, Y. H., Guo, R., Liu, S. F., ... & Wen, L. (2023). Amelioration of olfactory dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease via enhancing GABAergic signaling. *Cell & Bioscience*, 13(1), 101.
- Liu, Y., Yu, J. T., Wang, H. F., Han, P. R., Tan, C. C., Wang, C., ... & Tan, L. (2015). APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(2), 127-134.
- Liu, Y., Zeng, Z., Huang, S., Shang, P., Lv, Z., Wang, Y., ... & Chen, Z. (2023). Brain activation during working memory task in amnesic mild cognitive impairment patients and its association with memory and attention. *Journal of Alzheimer's Disease*, 91(2), 863-875.
- Liuzza, M. T., Lindholm, T., Hawley, C., Sendén, M. G., Ekström, I., Olsson, M. J., ... & Olofsson, J. K. (2017). The body odor disgust scale (BODS): development and validation of a novel olfactory disgust assessment. *Chemical senses*, 42(6), 499-508.
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1996). Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22(2), 267.
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1998). The influence of chemical complexity on the perception of multicomponent odor mixtures. *Perception & psychophysics*, 60, 650-661.

- Loevinger, J. (1957). Objective tests as instruments of psychological theory. *Psychological reports*, 3(3), 635-694.
- Lopez-Higes, R., Rubio-Valdehita, S., Prados, J. M., & Galindo, M. (2013). Cognitive reserve and linguistic skills in healthy elderly persons. *Revista de Neurologia*, 57(3), 97-102.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Lötsch, J., Lange, C., & Hummel, T. (2004). A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chemical senses*, 29(4), 311-317.
- Lötsch, J., Utsch, A., & Hummel, T. (2008). How many and which odorants need to be screened in olfactory testing? *Chemical Senses*, 33(5), 307-310.
- Lucassen, E. B., Turel, A., Knehans, A., Huang, X., & Eslinger, P. (2016). Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: a scoping review of the literature. *Multiple sclerosis and related disorders*, 6, 1-9.
- Lund, V. J., Stammberger, H., Nicolai, P., Castelnovo, P., Beal, T., Beham, A., ... & Zanation, A. (2010). European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology. Supplement*, 22, 1-143.
- Lundstrom, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2011). Central processing of the chemical senses: an overview. *ACS chemical neuroscience*, 2(1), 5-16.
- Mackay-Sim, A. D. R. L., & Doty, R. L. (2001). The University of Pennsylvania smell identification test: Normative adjustment for Australian subjects. *Australian Journal of Oto-Laryngology*, 4(3), 174.
- Magerova, H., Vyhnalek, M., Laczo, J., Andel, R., Rektorova, I., Kadlecova, A., ... & Hort, J. (2014). Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 29(8), 762-768.
- Magerova, H., Vyhnalek, M., Laczo, J., Bojar, M., & Hort, J. (2008). Smell perception testing in early diagnosis of neurodegenerative dementia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 71(3), 298-302.
- Mahlknecht, P., Pechlaner, R., Boesveldt, S., Volc, D., Pinter, B., Reiter, E., ... & Seppi, K. (2016). Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(9), 1408-1413.

Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology*, 58(4), 410-412.

Mahmut, M. K., Oelschlägel, A., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). The impact of olfactory training using a nasal clip and extended periods of odor exposure. *Journal of Sensory Studies*, 37(2), e12721.

Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.

Mai, Y., Zhang, X., Li, Z., Wu, X., Zeng, B., Fang, Y., ... & Hummel, T. (2020). Olfaction is a marker of severity but not diagnosis in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 30, 251-266.

Makizako, M., Makizako, H., Doi, T., Uemura, K., Tsutsumimoto, K., Miyaguchi, H., & Shimada, H. (2014). Olfactory identification and cognitive performance in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *Chemical senses*, 39(1), 39-46.

Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5), 713-723.

Manan, H. A., Yahya, N., Han, P., & Hummel, T. (2022). A systematic review of olfactory-related brain structural changes in patients with congenital or acquired anosmia. *Brain Structure and Function*, 1-26.

Mandairon, N., Sacquet, J., Garcia, S., Ravel, N., Jourdan, F., & Didier, A. (2006). Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb. *European journal of neuroscience*, 24(12), 3578-3588.

Mandal, C., Park, J. H., Lee, H. T., Seo, H., Chung, I. Y., Choi, I. G., ... & Chai, Y. G. (2015). Reduction of Nfia gene expression and subsequent target genes by binge alcohol in the fetal brain. *Neuroscience letters*, 598, 73-78.

Marino, J., Wiggins, R. H., Bird, L. M., & Tyszkowski, R. (2010). Olfactory bulb hypoplasia in CHARGE syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(3), 674-675.

Martínez, N. A., Carrillo, G. A., Alvarado, P. S., García, C. M., Monroy, A. V., & Campos, F. V. (2018). Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*, 81(4), 268-275.

- Martínez, N. A., Carrillo, G. A., Alvarado, P. S., García, C. M., Monroy, A. V., & Campos, F. V. (2018). Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*, 81(4), 268-275.
- Martínez-Arias, R., Hernández-Lloreda, M. J., & Hernández-Lloreda, M. V. (2006). *Psicometría*. Madrid. Alianza Editorial.
- Martin-Lopez, E., Vidyadhara, D. J., Liberia, T., Meller, S. J., Harmon, L. E., Hsu, R. M., ... & Greer, C. A. (2023). α -Synuclein Pathology and Reduced Neurogenesis in the Olfactory System Affect Olfaction in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 43(6), 1051-1071.
- Mascagni, P., Consonni, D., Bregante, G., Chiappino, G., & Toffoletto, F. (2003). Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicology*, 24(4-5), 717-724.
- Matsunaga, E., Sugiyama, S., & Murakami, T. (2014). Genetic aspects of holoprosencephaly. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 166(2), 132-138.
- Maurage, P., Rombaux, P., & De Timary, P. (2014). Olfaction in alcohol-dependence: a neglected yet promising research field. *Frontiers in Psychology*, 4, 1007.
- Maziar, A., Critch, T. N., Ghosh, S., Rajani, V., Flynn, C. M., Qin, T., ... & Yuan, Q. (2023). Aging differentially affects LTCC function in hippocampal CA1 and piriform cortex pyramidal neurons. *Cerebral Cortex*, 33(4), 1489-1503.
- McCrae, R. R., Kurtz, J. E., Yamagata, S., & Terracciano, A. (2011). Internal consistency, retest reliability, and their implications for personality scale validity. *Personality and social psychology review*, 15(1), 28-50.
- McGinley, M. J., & Westbrook, G. L. (2011). Membrane and synaptic properties of pyramidal neurons in the anterior olfactory nucleus. *Journal of neurophysiology*, 105(4), 1444-1453.
- McGirr, A., Nathan, S., Ghahremani, M., Gill, S., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2022). Progression to dementia or reversion to normal cognition in mild cognitive impairment as a function of late-onset neuropsychiatric symptoms. *Neurology*, 98(21), e2132-e2139.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-939.
- Meites, J. (1987). Neuroendocrine aspects of aging. In *Modification of Cell to Cell Signals During Normal and Pathological Aging* (pp. 83-99). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Meites, J., Goya, R., & Takahashi, S. (1987). Why the neuroendocrine system is important in aging processes. *Experimental gerontology*, *22*(1), 1-15.
- Melero, H., Borromeo, S., Cristobal-Huerta, A., Manzanedo, E., Luna, G., Toledano, A., & Hernández-Tamames, J. A. (2019). Sex differences in the olfactory system: a functional MRI study. *Chemosensory Perception*, *12*, 50-58.
- Meng, J. H., & Riecke, H. (2020). Structural Spine Plasticity in Olfaction: Memory and Forgetting, Enhanced vs. Reduced Discriminability after Learning. *bioRxiv*, 2020-12.
- Menon, C., Westervelt, H. J., Jahn, D. R., Dressel, J. A., & O'Bryant, S. E. (2013). Normative Performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a Multi-Ethnic Bilingual Cohort: A Project FRONTIER Study. *The Clinical neuropsychologist*, *27*(6), 946.
- Mesholam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of neurology*, *55*(1), 84-90.
- Messick, S. (1993). Foundations of validity: Meaning and consequences in psychological assessment. *ETS Research Report Series*, *1993*(2), i-18.
- Meyers, J.E. & Meyers, R.K. (2009). *RCFT. Test de la Figura Compleja de Rey y Prueba de Reconocimiento*. Madrid, Spain. TEA Ediciones.
- Mi, Y., Ma, X., Du, S., Du, C., Li, X., Tan, H., ... & Tian, Y. (2023). Olfactory function changes and the predictive performance of the Chinese Smell Identification Test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1068708.
- Millar Verneti, P., Perez-Lloret, S., Rossi, M., Cerquetti, D., & Merello, M. (2012). Hyposmia Rating Scale. *Parkinsonism & Related Disorders*.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Centro de Publicaciones.

Mirmosayyeb, O., Ebrahimi, N., Barzegar, M., Afshari-Safavi, A., Bagherieh, S., & Shaygannejad, V. (2022). Olfactory dysfunction in patients with multiple sclerosis; A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *17*(4), e0266492.

Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., ... & Participating CERAD Neuropathologists. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *41*(4), 479-479.

Misra, C., Fan, Y., & Davatzikos, C. (2009). Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage*, *44*(4), 1415-1422.

Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 439-451.

Mitchell, T. W., Mufson, E. J., Schneider, J. A., Cochran, E. J., Nissanov, J., Han, L. Y., ... & Arnold, S. E. (2002). Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *51*(2), 182-189.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100.

Moberg, P. J., Agrin, R., Gur, R. E., Gur, R. C., Turetsky, B. I., & Doty, R. L. (1999). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology*, *21*(3), 325-340.

Moberg, P. J., Doty, R. L., Turetsky, B. I., Arnold, S. E., Mahr, R. N., Gur, R. C., ... & Gur, R. E. (1997). Olfactory identification deficits in schizophrenia: correlation with duration of illness. *American Journal of Psychiatry*, *154*(7), 1016-1018.

- Mobley, A. S., Rodriguez-Gil, D. J., Imamura, F., & Greer, C. A. (2014). Aging in the olfactory system. *Trends in neurosciences*, 37(2), 77-84.
- Mombaerts, P. (2004). Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(4), 263-278.
- Moo, L., & Wityk, R. J. (1999). Olfactory and taste dysfunction after bilateral middle cerebral artery stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 8(5), 353-354.
- Moore, A. B., Paulsen, J. S., & Murphy, C. (1999). A test of odor fluency in patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(3), 341-351.
- Morales, R., Bravo-Alegria, J., Moreno-Gonzalez, I., Duran-Aniotz, C., Gamez, N., Edwards III, G., & Soto, C. (2021). Transmission of cerebral amyloid pathology by peripheral administration of misfolded A β aggregates. *Molecular psychiatry*, 26(10), 5690-5701.
- Morales, R., Duran-Aniotz, C., Bravo-Alegria, J., Estrada, L. D., Shahnawaz, M., Hu, P. P., ... & Soto, C. (2020). Infusion of blood from mice displaying cerebral amyloidosis accelerates amyloid pathology in animal models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 8, 1-16.
- Morales, R., Duran-Aniotz, C., Castilla, J., Estrada, L. D., & Soto, C. (2012). De novo induction of amyloid- β deposition in vivo. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1347-1353.
- Moreno-Grau, S., Rodríguez-Gómez, O., Sanabria, A., Pérez-Cordón, A., Sánchez-Ruiz, D., Abdelnour, C., ... & Vivas, A. (2018). Exploring APOE genotype effects on Alzheimer's disease risk and amyloid β burden in individuals with subjective cognitive decline: The FundacioACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) study baseline results. *Alzheimer's & Dementia*, 14(5), 634-643.
- Mori, K., Manabe, H., Narikiyo, K., & Onisawa, N. (2013). Olfactory consciousness and gamma oscillation couplings across the olfactory bulb, olfactory cortex, and orbitofrontal cortex. *Frontiers in psychology*, 4, 743.
- Mori, K., Nagayama, S., & Yamaguchi, M. (1999). The olfactory bulb: Coding and processing of odor molecule information. *Science*, 286(5440), 711-715.
- Mori, K., Takahashi, Y. K., Igarashi, K. M., & Yamaguchi, M. (2006). Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews*, 86(2), 409-433.

- Morin, P., Aguilar, B. J., Berlowitz, D., Zhang, R., Monfared, A. A. T., Zhang, Q., & Xia, W. (2024). Clinical Characterization of Veterans With Alzheimer Disease by Disease Severity in the United States. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *38*(2), 195-200.
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., ... & De Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of nuclear medicine*, *49*(3), 390-398.
- Moss, A., Miles, C., Elsley, J., & Johnson, A. J. (2019). Olfactory working memory: exploring the differences in n-back memory for high and low verbalisable odorants. *Memory*, *27*(10), 1319-1344.
- Mueller, C., & Renner, B. (2006). A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the "Sniffin' Sticks" identification test kit. *American journal of rhinology*, *20*(1), 113-116.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Quintó, L., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., ... & Marin, C. (2012a). Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ open*, *2*(6), e001256.
- Mullol, J., Mariño-Sánchez, F., Alobid, I., & Georgalas, C. (2012b). Clinical examination and differential diagnosis in rhinology. In *Rhinology and skull base surgery: from the lab to the operating room* (pp. 134-155). Thieme, Stuttgart (Germany).
- Munger, S. D., Leinders-Zufall, T., & Zufall, F. (2009). Subsystem organization of the mammalian sense of smell. *Annual Review of Physiology*, *71*, 115-140.
- Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(1), 11-24.
- Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(1), 11-24.
- Murphy, C., Cerf-Ducastel, B., Calhoun-Haney, R., Gilbert, P. E., & Ferdon, S. (2005). ERP, fMRI and functional connectivity studies of brain response to odor in normal aging and Alzheimer's disease. *Chemical Senses*, *30*(suppl_1), i170-i171.
- Murphy, C., Gilmore, M. M., Seery, C. S., Salmon, D. P., & Lasker, B. R. (1990). Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *11*(4), 465-469.

- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288(18), 2307-2312.
- Nagayama, S., Homma, R., & Imamura, F. (2014). Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 98.
- Najm, R., Jones, E. A., & Huang, Y. (2019). Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14, 1-13.
- Nakamura, A., Cuesta, P., Kato, T., Arahata, Y., Iwata, K., Yamagishi, M., ... & Ito, K. (2017). Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 6517.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., & Hummel, T. (2010b). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity: A structural marker for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 120(12), 2548-2552.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010a). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415-421.
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., ... & Hyman, B. T. (2012). Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: A review of the literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(5), 362-381.
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., ... & Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA neurology*, 74(10), 1178-1189.
- Neuland, C., Bitter, T., Marschner, H., Gudziol, H., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *The Laryngoscope*, 121(4), 867-872.
- Neumann, C., Tsioulos, K., Merkonidis, C., Salam, M., Clark, A., & Philpott, C. (2012). Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication. *Clinical Otolaryngology*, 37(1), 23-27.

- Nguyen, A. D., Shenton, M. E., & Levitt, J. J. (2010). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a review of neuroanatomy and psychophysiological measurements. *Harvard review of psychiatry*, *18*(5), 279-292.
- Nigro, P., Chiappiniello, A., Simoni, S., Paolini Paoletti, F., Cappelletti, G., Chiarini, P., ... & Tambasco, N. (2021). Changes of olfactory tract in Parkinson's disease: a DTI tractography study. *Neuroradiology*, *63*, 235-242.
- Niklassen, A. S., Ovesen, T., Fernandes, H., & Fjaeldstad, A. W. (2018). Danish validation of sniffin'sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. *The Laryngoscope*, *128*(8), 1759-1766.
- Nishida, K., Kobayashi, M., Ogihara, H., Takeo, T., Kitano, M., & Takeuchi, K. (2010). Clinical usefulness of smell identification test card: Open Essence. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, *113*(9), 751-757.
- Nordin, S., Brämerson, A., Lidén, E., & Bende, M. (1998). The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta oto-laryngologica*, *118*(2), 226–234.
- Nordin, S., Nyroos, M., Maunuksela, E., Niskanen, T., & Tuorila, H. (2002). Applicability of the Scandinavian Odor Identification Test: a Finnish-Swedish comparison. *Acta oto-laryngologica*, *122*(3), 294–297.
- Nordin, S., Paulsen, J. S., & Murphy, C. (1995). Sensory-and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*(3), 281-290.
- Noto, T., Zhou, G., Yang, Q., Lane, G., & Zelano, C. (2021). Human primary olfactory amygdala subregions form distinct functional networks, suggesting distinct olfactory functions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *15*, 752320.
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory (3rd ed.)*. New York. McGraw-Hill.
- Nwankwo, U., Fasunla, A. J., Oladokun, A., & Nwaorgu, O. G. (2017). Comparison between olfactory function of pregnant women and non-pregnant women in reproductive age group in Ibadan, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *20*(5), 610-615.
- Okamura, N., & Yanai, K. (2017). Brain imaging: applications of tau PET imaging. *Nat. Rev. Neurol.* *13*, 197–198.

- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Nagren, K., ... & Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*, 73(10), 754-760.
- Okutani, F., Hirose, K., Kobayashi, T., Kaba, H., & Hyodo, M. (2013). Evaluation of “Open Essence” odor-identification test card by application to healthy volunteers. *Auris Nasus Larynx*, 40(1), 76-80.
- Olcay, B. O., & Pehlivan, M. (2023, July). Alzheimer's Disease Diagnosis Using Olfactory Stimulus Evoked Electroencephalography Signals. In *2023 31st Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022). Olfactory training with Aromastics: olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-8.
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7), 1518-1522.
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Haehner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin’Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 276, 719-728.
- Olofsson, J. K., Josefsson, M., Ekström, I., Wilson, D., Nyberg, L., Nordin, S., ... & Larsson, M. (2016). Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE-ε4. *Neuropsychologia*, 85, 1-9.
- Olofsson, J. K., Rönnlund, M., Nordin, S., Nyberg, L., Nilsson, L. G., & Larsson, M. (2009). Odor identification deficit as a predictor of five-year global cognitive change: interactive effects with age and ApoE-ε4. *Behavior genetics*, 39, 496-503.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (1 de octubre 2022). *Envejecimiento y salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Recuperado el 11 de agosto 2024.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (10 de noviembre 2024). *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Recuperado el 15 de noviembre 2024.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (15 de marzo 2023). *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Recuperado el 11 de agosto 2024.

Pacharra, M., Kleinbeck, S., Schäper, M., Hucke, C. I., & van Thriel, C. (2020). Sniffin'sticks and olfactometer-based odor thresholds for n-butanol: Correspondence and validity for indoor air scenarios. *Atmosphere*, *11*(5), 472.

Pacyna, R. R., Han, S. D., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2023). Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(4), 1479-1490.

Paik, S. I., Lehman, M. N., Seiden, A. M., Duncan, H. J., & Smith, D. V. (1992). Human olfactory biopsy: the influence of age and receptor distribution. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *118*(7), 731-738.

Palmiero, M., Di Matteo, R., & Belardinelli, M. O. (2014). The representation of conceptual knowledge: visual, auditory, and olfactory imagery compared with semantic processing. *Cognitive processing*, *15*, 143-157.

Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M. C., Aimé, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., ... & Fadool, D. A. (2012). Olfaction under metabolic influences. *Chemical senses*, *37*(9), 769-797.

Palta, P., Chen, H., Deal, J. A., Sharrett, A. R., Gross, A., Knopman, D., ... & Mosley, T. H. (2018). Olfactory function and neurocognitive outcomes in old age: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(8), 1015-1021.

Pant, H., Bhatki, A. M., Snyderman, C. H., Vescan, A. D., Carrau, R. L., Gardner, P., ... & Kassam, A. B. (2010). Quality of life following endonasal skull base surgery. *Skull Base*, *20*(01), 035-040.

Papadatos, Z., & Phillips, N. A. (2023). Olfactory function reflects episodic memory performance and atrophy in the medial temporal lobe in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *128*, 33-42.

Papazian, E. J., & Pinto, J. M. (2021). Olfactory loss and aging: Connections with health and well-being. *Chemical Senses*, *46*, bjab045.

Park, S. J., Lee, J. E., Lee, K. S., & Kim, J. S. (2018). Comparison of odor identification among amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment, subjective cognitive decline, and early Alzheimer's dementia. *Neurological Sciences*, *39*, 557-564.

- Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K., & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy*, *11*, 1-13.
- Patel, Z. M., DelGaudio, J. M., & Wise, S. K. (2015). Higher body mass index is associated with subjective olfactory dysfunction. *Behavioural neurology*, *2015*(1), 675635.
- Paulsen, A. J., Schubert, C. R., Pinto, A. A., Chappell, R. J., Chen, Y., Cruickshanks, K. J., ... & Merten, N. (2022). Associations of sensory and motor function with blood-based biomarkers of neurodegeneration and Alzheimer's disease in midlife. *Neurobiology of aging*, *120*, 177-188.
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Current neurology and neuroscience reports*, *11*, 474-483.
- Paz, M. D. (1996). Validez. En J. Muñiz (Cord.). *Psicometría* (pp.49-103). Madrid. Editorial Universitas.
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, *129*(8), 1737-1743.
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, *43*(8), 686-693.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., ... & Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of aging*, *25*(3), 303-310.
- Petekkaya, E., Kaptan, Z., Unalmis, D., Burakgazi, G., Kus, B., Melek, I. M., & Arpaci, A. (2020). An investigation of olfactory bulb and entorhinal cortex volumes in both patients with Alzheimer's disease and healthy individuals, and a comparative analysis of neuropeptides. *Med Science*, *9*, 866-871.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, *275*(3), 214-228.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *58*(12), 1985-1992.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308.
- Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., ... & Jack, C. R. (2016). Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA neurology*, *73*(1), 85-92.
- Picillo, M., Iavarone, A., Pellicchia, M. T., Amboni, M., Erro, R., Moccia, M., ... & Barone, P. (2014). Validation of an Italian version of the 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test that is physician administered: our experience on one hundred and thirty-eight healthy subjects. *Clinical Otolaryngology*, *39*(1).
- Pingault, V., Bodereau, V., Baral, V., Marcos, S., Watanabe, Y., Chaoui, A., ... & Bondurand, N. (2013). Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness. *The American Journal of Human Genetics*, *92*(5), 707-724.
- Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS one*, *9*(10), e107541.
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., & Gottfried, J. A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *Journal of Neuroscience*, *28*(20), 5257-5267.
- Poo, C., Agarwal, G., Bonacchi, N., & Mainen, Z. F. (2022). Spatial maps in piriform cortex during olfactory navigation. *Nature*, *601*(7894), 595-599.
- Price, J. L., & Powell, T. P. S. (1970a). The mitral and short axon cells of the olfactory bulb. *Journal of cell science*, *7*(3), 631-651.
- Price, J. L., & Powell, T. S. (1970b). The morphology of the granule cells of the olfactory bulb. *Journal of cell science*, *7*(1), 91-122.
- Price, J. L., Slotnick, B. M., & Revial, M. F. (1991). Olfactory projections to the hypothalamus. *Journal of comparative neurology*, *306*(3), 447-461.
- Qiao, X. F., Wang, G. P., Li, X., Bai, Y. H., & Zheng, W. (2019). Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta otolaryngologica*, *139*(7), 643-646.

- Qin, R., Li, M., Luo, R., Ye, Q., Luo, C., Chen, H., ... & Xu, Y. (2022). The efficacy of gray matter atrophy and cognitive assessment in differentiation of aMCI and naMCI. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(1), 83-89.
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(3), 357-376.
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behavioural brain research*, 231(1), 60-74.
- Rajan, K. B., Weuve, J., Barnes, L. L., McAninch, E. A., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2021). Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimer's & dementia*, 17(12), 1966-1975.
- Ramirez-Gomez, L., Albers, M. W., Baena, A., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Sanchez, J., ... & Quiroz, Y. T. (2022). Olfactory function and markers of brain pathology in non-demented individuals with autosomal dominant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(2), 721-729.
- Rapps, N., Giel, K. E., Söhngen, E., Salini, A., Enck, P., Bischoff, S. C., & Zipfel, S. (2010). Olfactory deficits in patients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 18(5), 385-389.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... & Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
- Rasmussen, J., & Langerman, H. (2019). Alzheimer's disease—why we need early diagnosis. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 123-130.
- Rathore, S., Habes, M., Iftikhar, M. A., Shacklett, A., & Davatzikos, C. (2017). A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage*, 155, 530-548.
- Rawson, N. E., Gomez, G., Cowart, B. J., Kriete, A., Pribitkin, E., & Restrepo, D. (2012). Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiology of aging*, 33(9), 1913-1919.

- Rawson, N. E., Gomez, G., Cowart, B., & Restrepo, D. (1998). The Use of Olfactory Receptor Neurons (ORNs) from Biopsies to Study Changes in Aging and Neurodegenerative Diseases a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1), 701-707.
- Reden, J., Herting, B., Lill, K., Kern, R., & Hummel, T. (2011). Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*, 121(3), 679-682.
- Reden, J., Lill, K., Zahnert, T., Haehner, A., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, 122(9), 1906-1909.
- Reichert, J. L., & Schöpf, V. (2018). Olfactory loss and regain: lessons for neuroplasticity. *The Neuroscientist*, 24(1), 22-35.
- Reid, L. M., & MacLulich, A. M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 22(5-6), 471-485.
- Reilly, J., Finley, A. M., Kelly, A., Zuckerman, B., & Flurie, M. (2021). Olfactory language and semantic processing in anosmia: A neuropsychological case control study. *Neurocase*, 27(1), 86-96.
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008b). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 20(1), 1-16.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., ... & Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... & de Leon, M. J. (2008a). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), S98-S108.
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), 11-24.

- Reitan, R.M. & Wolfson, D. (1986). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. En Wedding, D., Horton, J., MacNeill, A. & Webster, J. (Eds.). *The Neuropsychology Handbook: Behavioral and Clinical Perspectives* (pp. 134–160). Nueva York, NY, USA. Springer.
- Revelle, W., & Condon, D. M. (2019). Reliability from α to ω : A tutorial. *Psychological assessment, 31*(12), 1395.
- Rey, N. L., Wesson, D. W., & Brundin, P. (2018). The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease, 109*, 226-248.
- Ribeiro, J. C., Simões, J., Silva, F., Silva, E. D., Hummel, C., Hummel, T., & Paiva, A. (2016). Cultural adaptation of the Portuguese version of the “Sniffin’Sticks” smell test: reliability, validity, and normative data. *PloS one, 11*(2), e0148937.
- Richard, M. B., Taylor, S. R., & Greer, C. A. (2010). Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 107*(35), 15613-15618.
- Risacher, S. L., Kim, S., Nho, K., Foroud, T., Shen, L., Petersen, R. C., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2015). APOE effect on Alzheimer's disease biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimer's & Dementia, 11*(12), 1417-1429.
- Risacher, S. L., Tallman, E. F., West, J. D., Yoder, K. K., Hutchins, G. D., Fletcher, J. W., ... & Saykin, A. J. (2017). Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: association with tau but not amyloid positron emission tomography. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 9*, 57-66.
- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., & Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 88*(3), 226-232.
- Roberts, R. O., Christianson, T. J., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., ... & Petersen, R. C. (2016). Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA neurology, 73*(1), 93-101.
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... & Petersen, R. C. (2013). Cardiac disease associated with increased risk of nonamnesic cognitive impairment: stronger effect on women. *JAMA neurology, 70*(3), 374-382.

- Rocheffort, C., Gheusi, G., Vincent, J. D., & Lledo, P. M. (2002). Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2679-2689.
- Rolls, E. T. (2006). Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 361, 1123–1136.
- Rolls, E. T. (2015). Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*, 62, 119-157.
- Rolls, E. T. (2019). The orbitofrontal cortex and emotion in health and disease, including depression. *Neuropsychologia*, 128, 14-43.
- Rolls, E. T. (2019). *The orbitofrontal cortex*. Oxford University Press.
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., & De Araujo, I. E. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695-703.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116(3), 436-439.
- Rönkkö, M., & Cho, E. (2022). An updated guideline for assessing discriminant validity. *Organizational Research Methods*, 25(1), 6-14.
- Rose, C. S., Heywood, P. G., & Costanzo, R. M. (1992). Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *Journal of occupational and environmental Medicine*, 34(6), 600-605.
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86(3), 638.
- Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77(13), 1272-1275.
- Rostamzadeh, A., Bohr, L., Wagner, M., Baethge, C., & Jessen, F. (2022). Progression of subjective cognitive decline to MCI or dementia in relation to biomarkers for Alzheimer disease: a meta-analysis. *Neurology*, 99(17), e1866-e1874.

Rouby, C., Thomas-Danguin, T., Vigouroux, M., Ciuperca, G., Jiang, T., Alexanian, J., ... & Sicard, G. (2011). The Lyon clinical olfactory test: validation and measurement of hyposmia and anosmia in healthy and diseased populations. *International Journal of otolaryngology*, 2011.

Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Bars, D. L., ... & Froment, J. C. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *Journal of cognitive neuroscience*, 11(1), 94-109.

Ruan, D., & Sun, L. (2023). Amyloid- β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain and Behavior*, 13(1), e2850.

Rubinsztein, D. C., & Easton, D. F. (1999). Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 10(3), 199-209.

Rugarli, E. I., & Ballabio, A. (1993). Kallmann syndrome: from genetics to neurobiology. *JAMA*, 270(22), 2713-2716.

Ryman, D. C., Acosta-Baena, N., Aisen, P. S., Bird, T., Danek, A., Fox, N. C., ... & Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2014). Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 83(3), 253-260.

Saatci, O., Altundag, A., Duz, O. A., & Hummel, T. (2020). Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277, 2125-2132.

Sadrian, B., & Wilson, D. A. (2015). Optogenetic stimulation of lateral amygdala input to posterior piriform cortex modulates single-unit and ensemble odor processing. *Frontiers in Neural Circuits*, 9, 81.

Sakono, M., & Zako, T. (2010). Amyloid oligomers: formation and toxicity of A β oligomers. *The FEBS journal*, 277(6), 1348-1358.

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403.

Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin?. *Neurobiology of aging*, 30(4), 507-514.

Sánchez-Meca, J., & Botella, J. (2010). Revisiones sistemáticas y meta-análisis: Herramientas para la práctica profesional. *Papeles del psicólogo*, 31(1), 7-17.

- Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *25*(2), 237.
- Savic, I. (2010). *Sex differences in human olfaction*. In *Progress in Brain Research* (Vol. 186, pp. 281-292). Elsevier.
- Savic, I., & Berglund, H. (2004). Passive perception of odors and semantic circuits. *Human Brain Mapping*, *21*(4), 271-278.
- Savic, I., Bookheimer, S. Y., Fried, I., & Engel, J. (1997). Olfactory bedside test: a simple approach to identify temporo-orbitofrontal dysfunction. *Archives of Neurology*, *54*(2), 162-168.
- Schaal, B., & Porter, R. H. (1991). "Microsmatic humans" revisited: the generation and perception of chemical signals. In *Advances in the Study of Behavior* (Vol. 20, pp. 135-199). Academic Press.
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(7), 435-450.
- Scheller, E., Minkova, L., Leitner, M., & Klöppel, S. (2014). Attempted and successful compensation in preclinical and early manifest neurodegeneration—a review of task fMRI studies. *Frontiers in psychiatry*, *5*, 132.
- Schmidt-Wilcke, T., Poljansky, S., Hierlmeier, S., Hausner, J., & Ibach, B. (2009). Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls—a voxel based morphometry study. *Neuroimage*, *47*(4), 1914-1920.
- Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O'neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., et al. (2016). PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron* *89*, 971–982.
- Schriever, V. A., Gudziol, H., & Hummel, T. (2013). Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to disease severity. *Laryngoscope*, *123*(5), 1095-1099.
- Schriever, V. A., Körner, J., Beyer, R., Viana, S., & Seo, H. S. (2011). A computer-controlled olfactometer for a self-administered odor identification test. *European archives of oto-rhino-laryngology*, *268*, 1293-1297.
- Schubert, C. R., Carmichael, L. L., Murphy, C., Klein, B. E., Klein, R., & Cruickshanks, K. J. (2008). Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(8), 1517-1521.

- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G. H., Klein, B. E., Klein, R., ... & Nondahl, D. M. (2012). Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chemical senses*, 37(4), 325-334.
- Schwarz, A. J., Yu, P., Miller, B. B., Shcherbinin, S., Dickson, J., Navitsky, M., et al. (2016). Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 139, 1539–1550.
- Schwob, J. E., & Jang, W. (2006). Neuronal regeneration and the peripheral olfactory system. *Anatomy and Embryology*, 211(1), 57-65.
- Segura, B., Baggio, H. C., Solana, E., Palacios, E. M., Vendrell, P., Bargalló, N., & Junqué, C. (2013). Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behavioural brain research*, 246, 148-153.
- Seiden, A. M. (2004). Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1159-1166.
- Sekiwa, Y., Kubota, K., & Kobayashi, A. (1997). Characteristic flavor components in the brew of cooked clam (*Meretrix lusoria*) and the effect of storage on flavor formation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 45(3), 826-830.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595-608.
- Sempere, L., Rodríguez-Rodríguez, A., Boyero, L., & Egea-Guerrero, J. J. (2019). Principales modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico: de la preclínica a los modelos in vitro. *Medicina intensiva*, 43(6), 362-372.
- Sengoku, R., Matsushima, S., Bono, K., Sakuta, K., Yamazaki, M., Miyagawa, S., ... & Iguchi, Y. (2015). Olfactory function combined with morphology distinguishes Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(7), 771-777.
- Sensonics, Inc.: The Smell Identification Test. Haddon Heights, NJ, Sensonics, Inc., n.d.
- Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J., & Lundström, J. N. (2013b). Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage*, 66, 333-342.

Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2013a). Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2448-2456.

Seubert, J., Laukka, E. J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L., & Larsson, M. (2017). Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: a population-based study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 72(8), 1072-1079.

Shaikh, U. A., & Shinde, S. P. (2024). Alzheimer Disease. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 18(2).

Sharma, P., Srivastava, P., Seth, A., Tripathi, P. N., Banerjee, A. G., & Shrivastava, S. K. (2019). Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Progress in neurobiology*, 174, 53-89.

Shen, J., Kassir, M. A., Wu, J., Zhang, Q., Zhou, S., Xuan, S. Y., ... & Hu, J. (2013). MR volumetric study of piriform-cortical amygdala and orbitofrontal cortices: the aging effect. *PLoS One*, 8(9), e74526.

Shepherd, G. M. (2004). The human sense of smell: Are we better than we think? *PLoS Biology*, 2(5), e146.

Shepherd, G. M. (2006). Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature* 444, 316–321.

Sherman, J. C., Henderson Jr, C. R., Flynn, S., Gair, J. W., & Lust, B. (2021). Language decline characterizes amnesic mild cognitive impairment independent of cognitive decline. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 64(11), 4287-4307.

Shin, W. S., Di, J., Cao, Q., Li, B., Seidler, P. M., Murray, K. A., ... & Jiang, L. (2019). Amyloid β -protein oligomers promote the uptake of tau fibril seeds potentiating intracellular tau aggregation. *Alzheimer's research & therapy*, 11, 1-13.

Shino, M., Furuta, A., Uchida, J., Yokomori, E., Suzaki, E., Ooki, S., ... & Suzaki, H. (2006). The evaluation of the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) in patients with olfactory disturbances. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)*, 45(2), 148-153.

Siegel, G., Gerber, H., Koch, P., Bruestle, O., Fraering, P. C., & Rajendran, L. (2017). The Alzheimer's disease γ -secretase generates higher 42:40 ratios for β -amyloid than for p3 peptides. *Cell reports*, 19(10), 1967-1976.

Siegel, J. K., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2019, September). Olfactory dysfunction persists after smoking cessation and signals increased cardiovascular risk. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 9, No. 9, pp. 977-985).

Sigurdardottir, S., Andelic, N., Skandsen, T., Anke, A., Roe, C., Holthe, O. O., & Wehling, E. (2016). Olfactory identification and its relationship to executive functions, memory, and disability one year after severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 30(1), 98.

Sigurdardottir, S., Jerstad, T., Andelic, N., Roe, C., & Schanke, A. K. (2010). Olfactory dysfunction, gambling task performance and intracranial lesions after traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 24(4), 504.

Silverberg, N. B., Ryan, L. M., Carrillo, M. C., Sperling, R., Petersen, R. C., Posner, H. B., ... & Ferman, T. J. (2011). Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), e60-e76.

Sireci, S. G. (1998). Gathering and analyzing content validity data. *Educational Assessment*, 5(4), 299-321.

Sjölund, S., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J., & Laukka, E. J. (2017). Phantom smells: prevalence and correlates in a population-based sample of older adults. *Chemical senses*, 42(4), 309-318.

Smeets, M. A., Schifferstein, H. N., Boelema, S. R., & Lensvelt-Mulders, G. (2008). The Odor Awareness Scale: A new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chemical senses*, 33(8), 725-734.

Smell Diskettes Olfaction Test [Fotografía], por Novimed, 2024, (<http://www.smelldiskettes.com/es/gebrauchsanweisung.php>).

Smell Identification Test™ (UPSIT®) [Fotografía], por Sensonics, Inc, 2024, (<https://sensonics.com/product/smell-identification-test/>).

Smoliner, C., Fishedick, A., Sieber, C. C., & Wirth, R. (2013). Olfactory function and malnutrition in geriatric patients. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(12), 1582-1588.

- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Rodrigues, M., Taddei, K., Laws, S. M., Lautenschlager, N. T., ... & Martins, R. N. (2009). Olfactory dysfunction is associated with subjective memory complaints in community-dwelling elderly individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, *17*(1), 135-142.
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Weinborn, M. G., Johnston, A. N. B., Bahramian, A., Taddei, K., ... & Martins, R. N. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational psychiatry*, *2*(5), e118-e118.
- Sorokowska, A., Albrecht, E., Haehner, A., & Hummel, T. (2015a). Extended version of the “Sniffin’Sticks” identification test: Test–retest reliability and validity. *Journal of neuroscience methods*, *243*, 111-114.
- Sorokowska, A., Schriever, V. A., Gudziol, V., Hummel, C., Hähner, A., Iannilli, E., ... & Hummel, T. (2015b). Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, *272*, 1937-1944.
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex differences in human olfaction: a meta-analysis. *Frontiers in psychology*, *10*, 242.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 280-292.
- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., ... & Johnson, K. A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer’s disease. *Neuromolecular medicine*, *12*, 27-43.
- Sperling, R. A., Mormino, E. C., Schultz, A. P., Betensky, R. A., Papp, K. V., Amariglio, R. E., ... & Johnson, K. A. (2019). The impact of amyloid-beta and tau on prospective cognitive decline in older individuals. *Annals of neurology*, *85*(2), 181-193.
- Steffener, J., Motter, J. N., Tabert, M. H., & Devanand, D. P. (2021). Odorant-induced brain activation as a function of normal aging and Alzheimer’s disease: A preliminary study. *Behavioural brain research*, *402*, 113078.
- Stein, E., Chern, A., Chen, H., Shiroma, E. J., Devanand, D. P., Gudis, D. A., & Overvest, J. B. (2023, May). Association between social determinants of health and olfactory dysfunction in older

adults: A population-based analysis. In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 13, No. 5, pp. 910-923).

Stein, T. D., Anders, N. J., DeCarli, C., Chan, S. L., Mattson, M. P., & Johnson, J. A. (2004). Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons: support for the amyloid hypothesis. *Journal of Neuroscience*, *24*(35), 7707-7717.

Steinberg, B. A., Bieliauskas, L. A., Smith, G. E., Ivnik, R. J., & Malec, J. F. (2005). Mayo's Older Americans normative studies: Age-and IQ-adjusted norms for the auditory verbal learning test and the visual spatial learning test. *The Clinical Neuropsychologist*, *19*(3-4), 464-523.

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006-1012.

Stettler, D. D., & Axel, R. (2009). Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron*, *63*(6), 854-864.

Stevens, J. C., & Dadarwala, A. D. (1993). Variability of olfactory threshold and its role in assessment of aging. *Perception & Psychophysics*, *54*(3), 296-302.

Stevenson, R. J. & Wilson, D. A. (2007). Odour perception: an object-recognition approach. *Perception*, *36*, 1821–1833.

Stevenson, R. J., & Attuquayefio, T. (2013). Human olfactory consciousness and cognition: its unusual features may not result from unusual functions but from limited neocortical processing resources. *Frontiers in psychology*, *4*, 819.

Storsve, A. B., Fjell, A. M., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Overbye, K., Aasland, H. W., & Walhovd, K. B. (2014). Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *Journal of Neuroscience*, *34*(25), 8488-8498.

Strope, T. A., & Wilkins, H. M. (2024). The reciprocal relationship between amyloid precursor protein and mitochondrial function. *Journal of Neurochemistry*, *168*(9), 2275-2284.

Strout, W. F. (1990). A new item response theory modeling approach with applications to unidimensionality assessment and ability estimation. *Psychometrika*, *55*(2), 293-325.

Su, M. W., Ni, J. N., Cao, T. Y., Wang, S. S., Shi, J., & Tian, J. Z. (2021). The Correlation Between Olfactory Test and Hippocampal Volume in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 755160.

Subramanian, S., Rajamanickam, K., Prakash, J. S., Ramachandran, M., & Disease Neuroimaging Initiative, F. A. S. (2020). Study on structural atrophy changes and functional connectivity measures in Alzheimer's disease. *Journal of Medical Imaging*, *7*(1), 016002-016002.

Sullivan, R. M., Wilson, D. A., Ravel, N., & Mouly, A. M. (2015). Olfactory memory networks: from emotional learning to social behaviors. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *9*, 36.

Summers, M. J., & Saunders, N. L. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *26*(4), 498.

Sun, G. H., Raji, C. A., MacEachern, M. P., & Burke, J. F. (2012). Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *The Laryngoscope*, *122*(7), 1455-1462.

Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*, *61*(5), 654-666.

Swain, S. K., Panda, S., Sahu, A., & Pani, S. R. (2023). Role of topical intranasal corticosteroid for treatment of post-COVID olfactory dysfunction—Our experiences. *Matrix Science Medica*, *7*(1), 16-19.

Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology*, *21*(2), 58-67.

Tabatabaei-Jafari, H., Shaw, M. E., & Cherbuin, N. (2015). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment: a systematic review with meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *1*(4), 487-504.

Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., ... & Devanand, D. P. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *58*(1), 155-160.

Taherkhani, S., Moztarzadeh, F., Mehdizadeh Seraj, J., Hashemi Nazari, S. S., Taherkhani, F., Gharehdaghi, J., ... & Pouraghaei, S. (2015). Iran smell identification test (Iran-SIT): A modified version of the university of pennsylvania smell identification test (UPSIT) for Iranian population. *Chemosensory perception*, *8*, 183-191.

- Takatsuru, Y., Motegi, S., Nishikata, T., Sato, H., & Yonemochi, K. (2022). Frontal medial cortex and angular gyrus functional connectivity is related to sex and age differences in odor sensitivity. *Journal of Neuroimaging*, 32(4), 611-616.
- Talwar, P., Kushwaha, S., Chaturvedi, M., & Mahajan, V. (2021). Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical neuroradiology*, 31(4), 953-967.
- Tanner, J. A., Iaccarino, L., Edwards, L., Asken, B. M., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., ... & Rabinovici, G. D. (2022). Amyloid, tau and metabolic PET correlates of cognition in early and late-onset Alzheimer's disease. *Brain*, 145(12), 4489-4505.
- Tateno, A., Sakayori, T., Kawashima, Y., Higuchi, M., Suhara, T., Mizumura, S., ... & Okubo, Y. (2015). Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F] florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(5), 505-513.
- Tchemerinsky Konieczny, D., Wieck Fjaeldstad, A., & Sandberg, K. (2024). Test-retest reliability and validity of the Importance of Olfaction Questionnaire in Denmark. *Plos one*, 19(1), e0269211.
- Team, R. C. (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- Teipel, S. J., Bokde, A. L., Born, C., Meindl, T., Reiser, M., Möller, H. J., & Hampel, H. (2007). Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain*, 130(7), 1745-1758.
- Tekeli, H., Altundag, A., Salihoğlu, M., Çayönü, M., & Kendirli, M. T. (2013). The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 19, 1221.
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800.
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Seidl, U., Toro, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(1), 213-221.
- Thomas, A. F., & Bessiere, Y. (1989). Limonene. *Natural Product Reports*, 6(3), 291-309.

- Thomas, A. J., Hamilton, C. A., Barker, S., Durcan, R., Lawley, S., Barnett, N., ... & Donaghy, P. C. (2022). Olfactory impairment in mild cognitive impairment with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *34*(6), 585-592.
- Thomas, A., & Papesh, M. H. (2022). Why are we so scent-imental? Studying odor-linked memories. *Frontiers for Young Minds*, *10*, 667792.
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., ... & Dumont, J. P. (2003). Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*, *41*(3), 134-151.
- Tian, Q., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Davatzikos, C., Studenski, S. A., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2023). Associations of olfaction with longitudinal trajectories of brain volumes and neuropsychological function in older adults. *Neurology*, *100*(9), e964-e974.
- Tian, Q., Bilgel, M., Moghekar, A. R., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2022). Olfaction, cognitive impairment, and PET biomarkers in community-dwelling older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, *86*(3), 1275-1285.
- Tolar, M., Hey, J., Power, A., & Abushakra, S. (2021). Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive Alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression. *International journal of molecular sciences*, *22*(12), 6355.
- Tolomeo, E., Masala, C., Aversa, A., Ottaviano, G., Gasperi, F., Menghi, L., ... & Liuzza, M. T. (2024). Psychometric validity of the sum score of the Sniffin'Sticks-Extended Test. *Chemical Senses*, *49*, bjae032.
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(21), 9885-9890.
- Tong, M. T., Peace, S. T., & Cleland, T. A. (2014). Properties and mechanisms of olfactory learning and memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 238.
- Tonstad S., Cowan J. L. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*. 2009; **63**: 1634-1641.
- Torres-Pasillas, G., Chi-Castañeda, D., Carrillo-Castilla, P., Marín, G., Hernández-Aguilar, M. E., Aranda-Abreu, G. E., ... & García, L. I. (2023). Olfactory Dysfunction in Parkinson's Disease, Its Functional and Neuroanatomical Correlates. *NeuroSci*, *4*(2), 134-151.

- Trentin, S., Fraiman de Oliveira, B. S., Ferreira Felloni Borges, Y., & de Mello Rieder, C. R. (2022). Systematic review and meta-analysis of Sniffin Sticks Test performance in Parkinson's disease patients in different countries. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-23.
- Trzepacz, P. T., Hochstetler, H., Wang, S., Walker, B., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC geriatrics*, 15, 1-9.
- Tsai, J. C., Chen, C. W., Chu, H., Yang, H. L., Chung, M. H., Liao, Y. M., & Chou, K. R. (2016). Comparing the sensitivity, specificity, and predictive values of the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination when screening people for mild cognitive impairment and dementia in Chinese population. *Archives of psychiatric nursing*, 30(4), 486-491.
- Tsantali, E., Economidis, D., & Tsolaki, M. (2013). Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer's disease?. *Archives of gerontology and geriatrics*, 57(3), 263-270.
- Tsuboi, Y., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., Cookson, N., & Dickson, D. W. (2003). Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein $\epsilon 4$. *Neuropathology and applied neurobiology*, 29(5), 503-510.
- Tsutsumi, S., Ono, H., & Yasumoto, Y. (2017). Visualization of the olfactory nerve using constructive interference in steady state magnetic resonance imaging. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 39, 315-321.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford University Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1-25.
- Turetsky, B. I., Hahn, C. G., Arnold, S. E., & Moberg, P. J. (2009b). Olfactory receptor neuron dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 767-774.
- Turetsky, B. I., Hahn, C. G., Borgmann-Winter, K., & Moberg, P. J. (2009a). Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(6), 1117-1131.

Vaira, L. A., Salzano, G., Deiana, G., & De Riu, G. (2020). Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope*, *130*(7), 1787-1787.

van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., ... & Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, *91*(4), e300-e312.

Van Regemorter, V., Rombaux, P., Dricot, L., Kupers, R., Grégoire, A. N. A. I. S., Hox, V., & Huart, C. (2022). Functional imaging in olfactory disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*, *10*(4), 421-426.

Velayudhan, L., Pritchard, M., Powell, J. F., Proitsi, P., & Lovestone, S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, *25*(7), 1157-1166.

Velluzzi, F., Deledda, A., Onida, M., Loviselli, A., Crnjar, R., & Sollai, G. (2022). Relationship between olfactory function and BMI in normal weight healthy subjects and patients with overweight or obesity. *Nutrients*, *14*(6), 1262.

Verlinden, V. J., van der Geest, J. N., de Bruijn, R. F., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2016). Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(2), 144-153.

Veyseller, B., Ozucer, B., Karaaltin, A. B., Yildirim, Y., Degirmenci, N., Aksoy, F., & Ozturan, O. (2014). Connecticut (CCCRC) olfactory test: normative values in 426 healthy volunteers. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *66*, 31-34.

Viechtbauer, W. (2005). Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, *30*(3), 261-293.

Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of statistical software*, *36*(3), 1-48.

Villemagne, V. L., Pike, K. E., Che, J., Bourgeat, P., Bedo, J., Salvado, O., ... & Rowe, C. C. (2015). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *69*(1), 181-192.

Viña, J., Borrás, C., & Miquel, J. (2007). Theories of ageing. *IUBMB life*, *59*(4-5), 249-254.

- Vishal, S., Sourabh, A., & Harkirat, S. (2011). Alois Alzheimer (1864–1915) and the Alzheimer syndrome. *Journal of medical biography*, 19(1), 32-33.
- Visser, D., Wolters, E. E., Verfaillie, S. C., Coomans, E. M., Timmers, T., Tuncel, H., ... & van Berckel, B. N. (2020). Tau pathology and relative cerebral blood flow are independently associated with cognition in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47, 3165-3175.
- Visser, L. E., van Ravenswaaij, C. M., Admiraal, R., Hurst, J. A., de Vries, B. B., Janssen, I. M., ... & van Kessel, A. G. (2004). Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature genetics*, 36(9), 955-957.
- Vyhnalek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczko, J., & Hort, J. (2015). Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*, 349(1-2), 179-184.
- Vyhnalek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczko, J., & Hort, J. (2015). Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*, 349(1-2), 179-184.
- Wang, C. S. M., Pai, M. C., Chen, P. L., Hou, N. T., Chien, P. F., & Huang, Y. C. (2013). Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and normal participants in Taiwan. *International psychogeriatrics*, 25(11), 1839-1848.
- Wang, J. J., & Kaufman, A. S. (1993). Changes in fluid and crystallized intelligence across the 20-to 90-year age range on the K-BIT. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 11(1), 29-37.
- Wang, J. Y., Pao, J. B., Lee, C. H., Wang, J. Y., Lee, M. C., & Wu, T. T. (2023). Corticosteroids for COVID-19-induced olfactory dysfunction: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos one*, 18(12), e0289172.
- Wang, J., Eslinger, P. J., Doty, R. L., Zimmerman, E. K., Grunfeld, R., Sun, X., ... & Yang, Q. X. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain research*, 1357, 184-194.
- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of physiology*, 554(1), 236-244.

- Wang, Q., Chen, B., Zhong, X., Zhou, H., Zhang, M., Mai, N., ... & Ning, Y. (2021). Olfactory dysfunction is already present with subjective cognitive decline and deepens with disease severity in the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(2), 585-595.
- Wang, S. S., Mao, X. F., Cai, Z. S., Lin, W., Liu, X. X., Luo, B., ... & Han, F. (2024). Distinct Olfactory Bulb-Cortex Neural Circuits Coordinate Cognitive Function in Parkinson's Disease. *Research*, 7, 0484.
- Wang, T. W., Zhang, H., & Parent, J. M. (2005). Retinoic acid regulates postnatal neurogenesis in the murine subventricular zone-olfactory bulb pathway. *Development*, 132(12): 2721–2732.
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scales-IV*. Upper Saddle River, NJ, USA. Pearson Education.
- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale*. Upper Saddle River, NJ, USA. Pearson Education.
- Wehling, E. I., Wollschlaeger, D., Nordin, S., & Lundervold, A. J. (2016). Longitudinal changes in odor identification performance and neuropsychological measures in aging individuals. *Neuropsychology*, 30(1), 87.
- Weidner, C. I., Lin, Q., Koch, C. M., Eisele, L., Beier, F., Ziegler, P., ... & Wagner, W. (2014). Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome biology*, 15, 1-12.
- Weinstock, R. S., Wright, H. N., & Smith, D. U. (1993). Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*, 53(1), 17-21.
- Weiss, A. H., Mayhew, J. H., Goldrich, A. B., & Russo, J. (2018). The olfactory deficit in Kallmann syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 89(6), 374-380.
- Wernimont, P. F., & Campbell, J. P. (1968). Signs, samples, and criteria. *Journal of Applied Psychology*, 52(5), 372.
- Westervelt, H. J., Ruff, R. M., & Fishman, E. (2014). Neurocognitive correlates of olfactory impairment in traumatic brain injury and stroke. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(3), 512-523.
- Weston, P. S., Nicholas, J. M., Henley, S. M., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., ... & Fox, N. C. (2018). Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 17(2), 123-132.

- Wheeler, P. L., & Murphy, C. (2021). Olfactory measures as predictors of conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, *11*(11), 1391.
- Whitcroft, K. L., Altundag, A., Balungwe, P., Boscolo-Rizzo, P., Douglas, R., Encilla, M. L. B., ... & Hummel, T. (2023). Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Parisi, J. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Josephs, K. A. (2007). Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain*, *130*(4), 1148-1158.
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., ... & Jack Jr, C. R. (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, *70*(7), 512-520.
- Wilson, D. A., & Stevenson, R. J. (2003). Learning to Smell: Olfactory Perception from Neurobiology to Behavior. Johns Hopkins University Press.
- Wilson, D. A., & Stevenson, R. J. (2003). Olfactory perceptual learning: the critical role of memory in odor discrimination. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(4), 307-328.
- Wilson, D. A., Best, A. R., & Sullivan, R. M. (2004). Plasticity in the olfactory system: Lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist*, *12*(5), 482-495.
- Wilson, D. A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y., & Barnes, D. C. (2014). Cortical odor processing in health and disease. *Progress in brain research*, *208*, 275-305.
- Wilson, R. I., & Mainen, Z. F. (2006). Early events in olfactory processing. *Annu. Rev. Neurosci.*, *29*(1), 163-201.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2006). Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology*, *26*(2), 61-67.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of general psychiatry*, *64*(7), 802-808.
- Wilson, R. S., Wang, T., Yu, L., Bennett, D. A., & Boyle, P. A. (2020). Normative cognitive decline in old age. *Annals of neurology*, *87*(6), 816-829.
- Wilson, R. S., Yu, L., Lamar, M., Schneider, J. A., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2019). Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*, *92*(10), e1041-e1050.

- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... & Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240-246.
- Winton, M. J., Kim, S. J., Oh, E. S., & Lin, S. Y. (2020). Predictive value of olfactory impairment for cognitive decline among cognitively normal adults. *The Laryngoscope*, 130(4), 840-847.
- Woodward, M. R., Hafeez, M. U., Qi, Q., Riaz, A., Benedict, R. H., Yan, L., ... & Tilson, J. L. (2018). Odorant item specific olfactory identification deficit may differentiate Alzheimer disease from aging. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(8), 835-846.
- Wrzesniewski, A., McCauley, C., & Rozin, P. (1999). Odor and affect: individual differences in the impact of odor on liking for places, things and people. *Chemical Senses*, 24(6), 713-721.
- Wysocki, C. J., & Gilbert, A. N. (1989). National Geographic Smell Survey: effects of age are heterogenous. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Xiong, W., & Chen, W. R. (2002). Dynamic gating of spike propagation in the mitral cell lateral dendrites. *Neuron*, 34(1), 115-126.
- Xu, C., & Pitteloud, N. (2019). Congenital hypogonadotropic hypogonadism (Isolated GnRH deficiency). *Pituitary Disorders of Childhood: Diagnosis and Clinical Management*, 229-250.
- Xu, G., Ran, Y., Fromholt, S. E., Fu, C., Yachnis, A. T., Golde, T. E., & Borchelt, D. R. (2015). Murine A β over-production produces diffuse and compact Alzheimer-type amyloid deposits. *Acta neuropathologica communications*, 3, 1-15.
- Yaffe, K., Freimer, D., Chen, H., Asao, K., Rosso, A., Rubin, S., ... & Simonsick, E. (2017). Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*, 88(5), 456-462.
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., ... & Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama*, 306(6), 613-619.
- Yan, X. G., Gao, X., Sun, Z. F., Guo, Y. C., Yao, L. Y., Liu, J., ... & Wei, Y. X. (2018). Efficacy and associated factors of olfactory training in the treatment of olfactory dysfunction. *Zhonghua er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 53(11), 815-819.

- Yáñez, D. J., Toledano, A., Serrano, E., Martín de Rosales, A. M., Rodríguez, F. B., & Varona, P. (2012). Characterization of a clinical olfactory test with an artificial nose. *Frontiers in neuroengineering*, 5, 1.
- Yang, Q., Zhou, G., Noto, T., Templer, J. W., Schuele, S. U., Rosenow, J. M., ... & Zelano, C. (2022). Smell-induced gamma oscillations in human olfactory cortex are required for accurate perception of odor identity. *PLoS biology*, 20(1), e3001509.
- Yaniv, E., Oppenheim, D., & Gatot, A. (1991). Nasal histamine challenge: a method to predict the efficiency of antihistamine treatment. *American journal of otolaryngology*, 12(6), 316-319.
- Yee K. K., Pribitkin E. A., Cowart B. J., et al. Smoking-associated squamous metaplasia in olfactory mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Toxicol Pathol.* 2009; **37**: 594-598.
- Yeshurun, Y., & Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annual review of psychology*, 61, 219-241.
- Yildirim, D., Kandemirli, S. G., Sanli, D. E. T., Akinci, O., & Altundag, A. (2022). A comparative olfactory MRI, DTI and fMRI study of COVID-19 related anosmia and post viral olfactory dysfunction. *Academic radiology*, 29(1), 31-41.
- Yonemori, M., Nishijo, H., Uwano, T., Tamura, R., Furuta, I., Kawasaki, M., Takashima, Y. and Ono, T. (2000). Orbital cortex neuronal responses during an odor-based conditioned associative task in rats. *Neuroscience*, 95, 691–703.
- Yoon-Choi, B., Jeong, H., Noh, H., Park, J. Y., Cho, J. H., & Kim, J. K. (2021). Effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory dysfunction. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 14(1), 88-92.
- Yoshitake, M., Maeshima, E., Maeshima, S., Osawa, A., Ito, N., Ueda, I., & Kamiya, M. (2022a). Olfactory identification ability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Physical Therapy Science*, 34(11), 710-714.
- Yoshitake, M., Maeshima, E., Maeshima, S., Sasaki, K., & Osawa, A. (2022b). Association between cognitive function and olfactory identification ability in community-dwelling older individuals. *Journal of Physical Therapy Science*, 34(6), 459-462.
- Youngentob, S. L., & Kent, P. F. (1995). Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain research*, 670(1), 82-88.

- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., Kroger, H., & Doty, R. L. (1999). Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Academic radiology*, *6*(5), 264-272.
- Zaghloul, H., Pallayova, M., Al-Nuaimi, O., Hovis, K. R., & Taheri, S. (2018). Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions. *Diabetic Medicine*, *35*(1), 41-52.
- Zelano, C., Mohanty, A., & Gottfried, J. A. (2011). Olfactory predictive codes and stimulus templates in piriform cortex. *Neuron*, *72*(1), 178-187.
- Zelano, C., Montag, J., Khan, R., & Sobel, N. (2009). A specialized odor memory buffer in primary olfactory cortex. *PloS one*, *4*(3), e4965.
- Zhang, J., Liu, Y., Lan, K., Huang, X., He, Y., Yang, F., ... & Yu, H. (2021). Gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment: a voxel-based meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 627919.
- Zhang, N. K., Zhang, S. K., Zhang, L. I., Tao, H. W., & Zhang, G. W. (2023). Sensory processing deficits and related cortical pathological changes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1213379.
- Zhang, X., Zhu, Y., Lu, J., Chen, Q., Chen, F., Long, C., ... & Zhang, B. (2024). Altered functional connectivity of primary olfactory cortex-hippocampus-frontal cortex in subjective cognitive decline during odor stimulation. *Human Brain Mapping*, *45*(12), e26814.
- Zhang, Y., Schuff, N., Camacho, M., Chao, L. L., Fletcher, T. P., Yaffe, K., ... & Weiner, M. W. (2013). MRI markers for mild cognitive impairment: comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements. *PloS one*, *8*(6), e66367.
- Zhang, Y., Schuff, N., Du, A. T., Rosen, H. J., Kramer, J. H., Gorno-Tempini, M. L., ... & Weiner, M. W. (2009). White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain*, *132*(9), 2579-2592.
- Zhang, Y., Schuff, N., Jahng, G. H., Bayne, W., Mori, S., Schad, L., ... & Weiner, M. W. (2007). Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, *68*(1), 13-19.

- Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., & Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC neurology*, *12*, 1-10.
- Zhou, B., Dou, X., Wang, W., Yao, H., Feng, F., Wang, P., ... & Liu, Y. (2022). Structural and functional connectivity abnormalities of the default mode network in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment within two independent datasets. *Methods*, *205*, 29-38.
- Zhou, R., Yang, G., Guo, X., Zhou, Q., Lei, J., & Shi, Y. (2019). Recognition of the amyloid precursor protein by human γ -secretase. *Science*, *363*(6428), eaaw0930.
- Zhu, B., Li, Q., Xi, Y., Li, X., Yang, Y., & Guo, C. (2023). Local brain network alterations and olfactory impairment in Alzheimer's disease: An fMRI and graph-based study. *Brain Sciences*, *13*(4), 631.
- Zou, L. Q., Linden, L., Cuevas, M., Metasch, M. L., Welge-Lüssen, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2020). Self-reported mini olfactory questionnaire (self-MOQ): a simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, *130*(12), E786-E790.
- Zullo, L., Fenix, B., Rabl, M., Clark, C., & Popp, J. (2023). Subjective cognitive impairment and biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *19*, e073025.
- Zurlo, L., Dal Bò, E., Gentili, C., & Cecchetto, C. (2024). Olfactory Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Disorders: A Comprehensive and Updated Meta-Analysis.