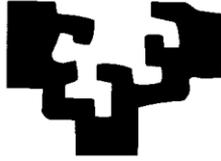


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Análisis de la utilidad de la
Olfatogustometría mediante BAST-24 en la
población diabética y su relación con la
función renal.

M^a Cristina Gascón Rubio

2012

AGRADECIMIENTOS

Llevar a cabo y finalizar esta tesis ha supuesto un gran esfuerzo. Sin embargo, ni el mayor de los esfuerzos habría sido suficiente sin la colaboración de todos aquellos que de forma directa o indirecta participaron en su elaboración y a quienes agradezco su ayuda y dedico este trabajo.

Aunque el hecho de exponer una lista de personas siempre supone un riesgo de olvidar a alguna de ellas, sí quisiera hacer una especial mención de agradecimiento para las siguientes.

A mis Padres y Abuela, a quienes agradezco de todo corazón su cariño, confianza y comprensión.

A mi marido Nacho, por su incondicional amor, compañía y apoyo en todos los proyectos.

A cada uno de los pacientes que prestaron su tiempo y buena disposición para el desarrollo de este trabajo.

A mis directores de tesis, el Dr. Santaolalla y la Dra. Sánchez del Rey que me han prestado su experiencia, tiempo, ideas y consejos.

A José Antonio Salvador, cuya colaboración en el análisis estadístico ha sido decisiva para concluir esta tesis.

A mis compañeros del Hospital Santiago Apóstol, especialmente al Servicio de Medicina Interna, que ha participado directamente en el proyecto, por la ayuda, consejos y apoyo.

En general, quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral.

ABREVIATURAS

AC: Acierto

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AM: Amargo

AMP cíclico: Adenosín Monofosfato Cíclico

AO: Ácido

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.

BAST-24: Barcelona Smell Test 24 o Test de olor Barcelona 24.

BSIT: Brief Smell Identification Test o Test breve de identificación de olores.

CO: Conocido

CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center o Test quimiosensorial del Centro de Investigación clínica de Connecticut.

CSSEP: Potenciales Evocados Quimiosensoriales

D: Dulce

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2.

DM: Diabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil-peptidasa 4

DF: Definición

DT: Detección

EOG: Electroolfatograma

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FG: Filtrado Glomerular

GLP-1: Receptor Del péptido 1 semejante al glucagón.

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

HTA: Hipertensión Arterial

ID: Identificación

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal

JSO: Jet Stream Olfactometer u Olfatómetro de corriente en chorro.

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

LHL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

MCALB: Microalbuminuria

mmHg: Milímetros de mercurio

OBP: Odorante-binding proteins

OD: Odor Discrimination o discriminación de olor

OEP: Potenciales Evocados Olfatorios

OI: Odor Identification o identificación de olor.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSIT-J: Odor Stick Identification Test for Japanese o Test de identificación de olor en barra sólida japonés.

OT: Odor Thresold o detección de olor

PA: Presión Arterial

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

PC:Perímetro cintura

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SA: Salado

SDOIT: San Diego Olor Identification test o test de identificación de olor de San Diego.

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión.

Smell Diskettes Olfaction Test: Test de identificación de discos de olor.

Sniffin Sticks: Tira reactiva Sniffin

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

TA: Tensión Arterial

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test o Test de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.

1. RESEÑA HISTÓRICA DEL SENTIDO DEL OLFATO. Pág. 11
2. OLFACIÓN, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA. Pág.12
 - 2.1 Embriología de la nariz y senos paranasales.
 - 2.2 Anatomía de las fosas nasales y senos paranasales.
 - Anatomía
 - Vascularización arterial
 - Drenaje venoso
 - 2.3 La mucosa olfatoria.
 - 2.4 Las vías olfatorias.
 - 2.5 Fisiología de la olfacción.
3. EXAMEN DE LA FUNCIÓN OLFATORIA. Pág. 23
 - 3.1 Olfatometría.
 - 3.2 Alteraciones del olfato.
4. OLFATO Y DIABETES MELLITUS. Pág. 35
 - 4.1 Definición y clasificación de la Diabetes Mellitus.
 - 4.2 Diagnóstico de la Diabetes Mellitus.
 - 4.3 Tratamiento de la Diabetes Mellitus.
 - 4.4 Nefropatía diabética.
 - 4.5 El olfato y su relación con la Diabetes Mellitus.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO. Pág. 49
2. OBJETIVOS. Pág. 51

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO. Pág. 55

1.1 Características sociodemográficas de los pacientes diabéticos. Pág. 56

1.2 Características antropométricas. Pág. 58

1.3 Hábitos en la población diabética. Pág. 61

1.4 Hipertensión arterial y tratamiento médico. Pág. 61

2. OLFATOGUSTOMETRÍA. Pág. 64

MÉTODOS

1. DISEÑO EXPERIMENTAL DEL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS. Pág. 67

2. VARIABLES DEL ESTUDIO. Pág. 69

2.1 Historia clínica completa y antecedentes de patología ORL. Pág. 69

2.2 Exploración física. Pág. 70

2.3 Hemoglobina glucosilada. Pág.70

2.4 Función renal. Pág. 71

2.4.1 Creatinina.

2.4.2 Microalbuminuria e índice albúmina creatinina.

2.4.3 Filtrado glomerular.

2.5 Exploración del olfato y gusto mediante el test BAST-24. Pág. 74

2.5.1 Exploración del olfato.

2.5.2 Exploración del gusto.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Pág. 83

4. ASPECTOS ÉTICOS. Pág. 85

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES. Pág. 89

1.1 Hemoglobina glicosilada (HbA1c). pág. 89

1.2 Función renal. pág. 90

- 1.2.1 Creatinina.
- 1.2.2 Microalbuminuria y albúmina-creatinina.
- 1.2.3 Filtrado glomerular.
- 1.3 Olfatometría. pág. 92
 - 1.3.1 Alteraciones del olfato.
 - 1.3.2 Primer par craneal: Detección (DT), Identificación (ID), Acierto (AC).
 - 1.3.3 Quinto par craneal: Detección (DT), Identificación (ID), Acierto (AC).
- 1.4 Gustometría. Pág. 98
- 2. RELACIÓN ENTRE VARIABLES. Pág. 99
 - 2.1 Estudio de la relación del Filtrado Glomerular (FG) y la edad. pág. 99
 - 2.2 Estudio de la relación entre la microalbuminuria y la edad. pág. 100
 - 2.3 Estudio de la olfatogustometría y la edad. pág. 101
 - 2.4 Estudio de las alteraciones olfatogustométricas y el sexo. pág. 105
 - 2.5 Estudio de la relación entre la olfatogustometría y el tabaquismo. pág. 107
 - 2.5.1 Estímulo del Nervio Olfatorio (I Par Craneal).
 - 2.5.2 Estímulo del Nervio Trigémino (V Par Craneal).
 - 2.5.3 Sentido del Gusto.
 - 2.6 Estudio de la relación entre el índice de masa corporal y la olfatogustometría. pág. 109
 - 2.7 Estudio de la olfatogustometría y la presión arterial. pág. 110
 - 2.7.1 Estímulo del Nervio Olfatorio (I Par Craneal).
 - 2.7.2 Estímulo del Nervio Trigémino (V Par Craneal).
 - 2.7.3 Sentido del Gusto.
 - 2.8 Estudio de la relación entre la olfatogustometría y HbA1c. pág. 112
 - 2.9 Estudio de la relación entre la olfatogustometría y las cifras de creatinina. pág. 113
 - 2.10 Estudio de la relación entre la albuminuria y la olfatogustometría. pág. 114

- 2.10.1 Estímulo del Nervio Olfatorio (I Par Craneal).
- 2.10.2 Estímulo del Nervio Trigémico (V Par Craneal).
- 2.10.3 Sentido del Gusto.
- 2.11 Estudio de la relación entre la olfatogustometría y el Filtrado Glomerular. pág. 117
 - 2.11.1 Estímulo del Nervio Olfatorio (I Par Craneal).
 - 2.11.2 Estímulo del Nervio Trigémico (V Par Craneal).
 - 2.11.3 Sentido del Gusto.

V. DISCUSIÓN

1. ELECCIÓN DEL TEST DE OLFATO-GUSTO. Pág. 123
 - 1.1 Características del test.
 - 1.2 Tiempo empleado en el desarrollo del test.
 - 1.3 Forma de presentación y realización.
 - 1.4 Variables a estudio.
2. POBLACIÓN A ESTUDIO. Pág 130
3. LA IMPORTANCIA DE LA EDAD EN LOS SENTIDOS DEL OLFATO Y DEL GUSTO. Pág. 131
4. LOS SENTIDOS DEL OLFATO Y DEL GUSTO Y SU RELACIÓN CON EL SEXO DE LOS PACIENTES. Pág. 133
5. TABAQUISMO Y OLFATO. Pág. 135
6. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) Y EL OLFATO. Pág. 136
7. OLFATO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL. Pág. 136
8. OLFATOGUSTOMETRÍA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL. Pág. 137
9. SENTIDOS DEL OLFATO-GUSTO Y FUNCIÓN RENAL. Pág. 139
 - 9.1 Creatinina.
 - 9.2 Microalbuminuria.
 - 9.3 Filtrado glomerular.

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN.

1. RESEÑA HISTÓRICA DEL SENTIDO DEL OLFATO.

Denominamos olfato (del latín *olfactus*) (1) al sentido corporal con el que se perciben aromas y sustancias dispersas y olor (del latín *olor, oloris*) a la impresión que los efluvios producen en el olfato.

El olfato, junto con los otros sentidos posee gran importancia en el hombre, ya que si bien no es fundamental para la supervivencia en los entornos convencionales, tiene unas implicaciones sociales y emocionales considerables.

La historia comienza hace casi 3.500 millones de años con los inicios de la vida en la tierra y las primeras células con capacidad para percibir la información del entorno. Tras esto siguió un desarrollo hasta la separación anatómica del gusto en los anfibios hace 400 millones de años.

El hombre forma parte del grupo de vertebrados denominado microsmático en lo que al tamaño del receptor olfativo se refiere. Lo tiene mucho menos desarrollado que otros animales calificados como macrosmáticos para los cuales el sentido del olfato es imprescindible para su supervivencia.

Para la medicina clásica, el olfato era el sentido olvidado, pero en los últimos 100 años la fisiología y la medicina han dado pasos de gigante.

Todo esto comenzó en 1866 con Mendel y su trabajo de descripción de la herencia en los guisantes (2). Tras esto debieron pasar casi 100 años para que los investigadores J.Watson y F. Crick ganaran el premio Nobel de 1962 por su trabajo de la estructura de la “doble hélice” de ADN. Previo a este Frederik Sanger recibió el Nobel por su secuenciación de proteínas (insulina) en 1958 y repitió en 1980 por su secuenciación del ADN junto a W.Gilbert y P. Berg.

Debieron pasar unos años para que se consiguiera la base de la tecnología del ADN recombinante, la transcriptasa inversa. Esto mereció el Nobel de 1975 de Howard Temin y David Baltimore en base a los descubrimientos de la polimerasa de ADN de Severo Ochoa y Arthur Kornberg. En 1993 Kary Mullis recibe el Nobel por el trabajo desarrollado años atrás con la técnica de la PCR o reacción en cadena de la polimerasa que permitía multiplicar el ADN a partir de mínimas cantidades detectables.

Será necesario un cambio de milenio para conocer el genoma humano. En el año 2001 se publican los avances del Proyecto Genoma Humano que permitieron conocer entre otros los 35.000 genes del Homo Sapiens.

Todos estos avances fueron imprescindibles para conocer el mecanismo real de la olfacción y permitieron el meritorio premio Nobel de Medicina del año 2004 a los investigadores de la familia de genes que codifican los receptores olfatorios, Richard Axel y Linda Buck (3).

Con el objetivo de descubrir el mecanismo del olfato obtuvieron una serie de proteínas con 7 dominios transmembrana similares a otros receptores con gran variabilidad de aminoácidos. Los receptores del olfato presentaban una cascada de eventos intracelulares, desde activación de la proteína G, aumento de los niveles de AMP cíclico y apertura de los canales iónicos para producir la activación de las neuronas olfatorias.

A pesar del esfuerzo de estos grandes investigadores que dedicaron su tiempo al sentido del olfato quedan muchas dudas por resolver y avances por realizar para continuar narrando la historia de este sentido hasta ahora olvidado (4).

2. OLFACIÓN, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA.

2.1 Embriología de la nariz y senos paranasales.

Durante el desarrollo embrionario las fosas nasales se desarrollan a partir de la **placoda ectodérmica** llamada nasal u olfatoria que se sitúa en la región cefálica del embrión a nivel rostralateral (5). La placoda inicia una depresión que constituye las **fóveas nasales**.

Dichas prominencias aumentan su profundidad a expensas de la proliferación del mesénquima circundante y terminan constituyendo los sacos nasales primitivos. Cada **saco nasal** crece dorsalmente y quedan separados de la cavidad bucal por la membrana buconasal.

Las **coanas primitivas** se encuentran detrás del paladar primario, después con el desarrollo del paladar secundario las coanas se localizan en la unión de la cavidad nasal y la nasofaringe. Fig 1

En el transcurso de estos cambios se desarrollan los **cornetes** superior, medio e inferior en ambas fosas a partir de elevaciones de las paredes externas nasales. De

forma simultánea se especializa el epitelio ectodérmico en **epitelio olfatorio** para recubrir el techo de las fosas nasales.

En las últimas semanas del desarrollo fetal se desarrollan los **senos paranasales** maxilares y el resto tras el nacimiento.

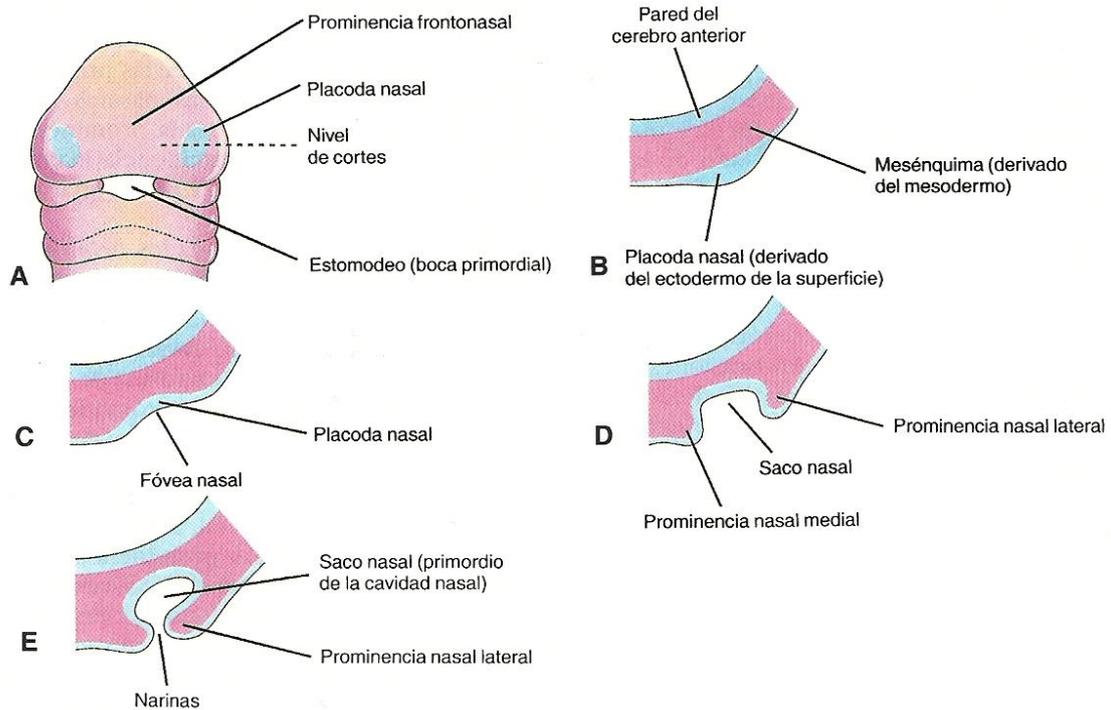
Se forman a partir de evaginaciones o divertículos de las paredes de las cavidades nasales y se constituyen en prolongaciones llenas de aire. Durante la etapa adulta las aberturas originales de los divertículos persisten como orificios de los senos del adulto.

Desde la sexta a octava semana el epitelio nasal se invagina en el tabique nasal, para formar unos divertículos bilaterales que se conocen como órganos vomeronasales (de Jacobson) (6). Estas estructuras vestigiales son sacos ciegos quimiosensoriales con un desarrollo máximo a las 25 semanas de gestación.

Estos órganos se recubren de un epitelio neurosensorial de características muy similares al olfatorio y un nervio se proyecta hacia un bulbo olfatorio accesorio.

Durante el desarrollo fetal se da la involución de estos órganos que suelen desaparecer por completo. Por lo general en los adultos los posibles remanentes son unas pequeñas porciones de cartílago localizadas entre el borde inferior del septum cartilaginoso y el vómer.

Los remanentes de los órganos vomeronasales en una o ambas fosas pueden originar quistes a ambos lados del septum nasal con orificios que se abren al vestíbulo nasal. Estos remanentes de los hombres son órganos bien desarrollados en algunos mamíferos que ayudan al sentido del olfato al funcionar como órganos quimiorreceptores.



1. **Fig 1.** Etapas del desarrollo de un saco nasal humano. (A) vista ventral de un embrión de 28 días. (B–E) cortes transversales a través del lado izquierdo del saco nasal en desarrollo (5). De: Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 6ed. Mexico. McGraw-Hill Interamericana.1999;254-55

2.2 Anatomía de las fosas nasales y senos paranasales.

Anatomía: La base de la arquitectura rinosinusal es el hueso etmoides, hueso impar de la base del cráneo situado en la escotadura etmoidal del hueso frontal constituido por:

- Laberinto etmoidal, con forma cúbica contiene las cavidades aéreas o celdas etmoidales.
- Lámina cribosa que separa la cavidad nasal de la fosa craneal anterior, por encima de ella se proyecta la crista galli.

La cara nasal o medial del laberinto etmoidal contribuyen a formar la pared lateral de las fosas nasales, de esta emergen los cornetes etmoidales superior (concha nasalis superior), cornete medio (concha nasalis media) y el cornete supremo o de Santorini (concha nasalis suprema) inconstante.

Cada uno de los cornetes limita su meato correspondiente. El cornete inferior es un hueso independiente que separa el meato medio del inferior. Se inserta anteriormente con el maxilar y por su cola al hueso palatino.

El complejo ostiomeatal no puede considerarse un elemento anatómico, sino una entidad fisiológica del etmoides anterior donde drenan los senos etmoidal, frontal y maxilar. Al meato superior drenan las celdas etmoidales posteriores. Al meato medio todos los senos anteriores; frontales, etmoidales anteriores y maxilares. En el meato inferior drena el conducto lacrimonasal.

Vascularización arterial:

La fosa nasal tiene una rica vascularización arterial que procede de las arterias carótida externa e interna (7,8,9).

La arteria carótida externa emite arterias que vascularizan las fosas nasales:

- Arteria maxilar interna: cambia su denominación a arteria esfenopalatina cuando atraviesa el agujero esfenopalatino y emite dos arterias:
 - o Arteria del tabique que emite otra arteria dirigida hacia el cornete superior.
 - o Arteria de los cornetes emite la arteria nasal media para el cornete medio y la arteria nasal inferior hacia el cornete inferior.
- Arteria facial: emite la arteria labial superior y arteria del ala nasal.

La arteria del ala pasará distalmente a vascularizar la región lateral de la pirámide nasal.

La arteria carótida interna emite la arteria oftálmica, de ellas procederán

- Arteria etmoidal anterior que vascularizan el tabique nasal y la pituitaria
- Arteria etmoidal posterior que vascularizan la cara anterior y externa de las fosas nasales.

Una zona con vascularización especial es la denominada área de Kiesselbach en la región anteroinferior del septum nasal. Para su vascularización se da la confluencia de ramas de la arteria del tabique, arteria etmoidal anterior y arteria del labio superior.

Drenaje venoso:

El drenaje venoso de las fosas nasales llega a la vena yugular interna, para su drenaje emplean el plexo venoso maxilar interno y tronco tirolinguofacial (10).

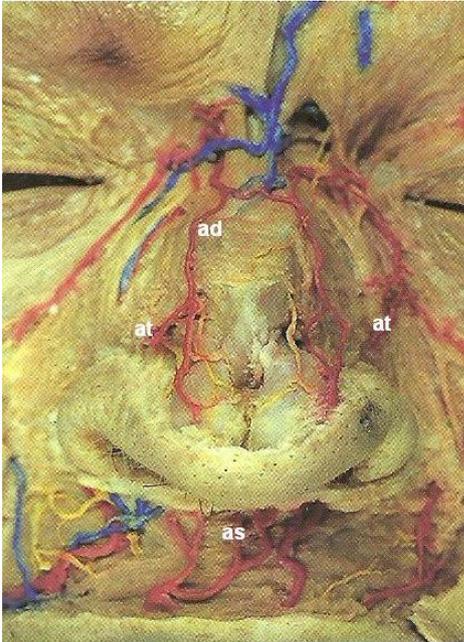


Fig 2. Imagen de los elementos de la pirámide nasal, arteria dorsal de la nariz (ad) junto a arteria transversa de la nariz (at) y arteria del subtabique (as) (10).

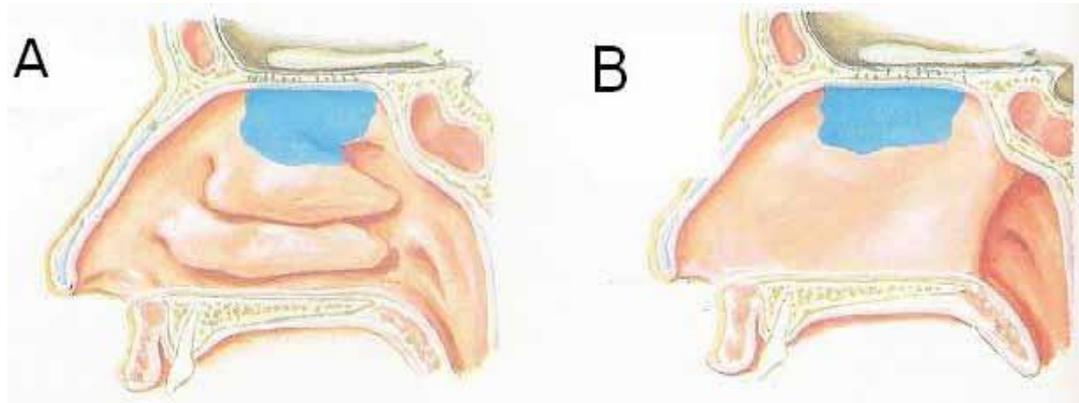
Imagen procedente de Masegur, Monserrat, Fabra, Quer, Sañudo. Anatomía quirúrgica de los senos paranasales, pirámide nasal y septo nasal. Madrid. Panamericana.2003; p11.

2.3 La mucosa olfatoria.

La mucosa olfatoria es una región diferenciada dentro del epitelio que tapiza las fosas nasales. La mucosa sensorial olfatoria se encuentra en la cara inferior de la lámina cribosa del etmoides (tapizando el techo de las fosas nasales), parte media de los cornetes superiores y parte superior del tabique formando un ángulo diedro con el techo de las fosas.

En el hombre, esta área ocupa una superficie de 200 a 300 mm² en cada fosa nasal, siendo estos valores más altos en otros mamíferos. Es el resultado de la involución filogenética de un órgano que es muy extenso en otros mamíferos. En el niño, la distribución de la mucosa olfatoria es más amplia con unos 500 mm² llegando a tapizar el cornete medio (fig.1)

El hombre debido a lo pequeña de su extensión de mucosa olfatoria se encuentra dentro de los vertebrados microsmáticos frente al grupo con mayor extensión de epitelio olfatorio, los macrosmáticos (2).



2. **Fig 3.** Distribución de la mucosa olfatoria (en azul). Pared nasal lateral (A) y septo nasal (B) (11). Tomado de Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. Lámina 38. Barcelona. Masson.1997.

La mucosa olfatoria está formada por un epitelio ciliado pseudoestratificado (neurosensorial) y una lámina propia. Ambas estructuras quedan separadas por una lámina basal. El epitelio contiene la célula neurosensorial olfatoria o primera neurona de la vía olfatoria y la lámina propia es atravesada por los axones de las neuronas que constituirán el primer par craneal (12)

La mucosa olfatoria comprende dos partes:

- Un **epitelio pseudoestratificado** que contiene los cuerpos celulares y prolongación dendrítica de las neuronas receptoras olfatorias.
- **Lámina propia** en donde se agrupan los axones de los neurorreceptores que van a constituir el nervio olfatorio.

Epitelio prismático pseudoestratificado:

1. Células ciliadas neurorreceptoras. Es la más numerosa de las familias de células. Se trata de neuronas bipolares con dos prolongaciones. Es la primera neurona de la vía olfatoria o célula de Schultz.

Una prolongación distal dendrítica en cuyo extremo se encuentra la vesícula olfatoria y de la que se emiten los cilios (13).

Una prolongación proximal sin mielina que penetra en la submucosa y se reagrupa con los demás axones para formar las raíces del nervio olfatorio.

La vesícula olfatoria es el elemento más distal de la prolongación dendrítica. Aflora por la superficie del neuroepitelio y de ella parten cilios gracias a los cuales la superficie membranosa de los neuroreceptores en contacto con el moco es varias veces superior a la superficie total del epitelio.

La dendrita, con un diámetro de $1\ \mu\text{m}$ tiene una longitud variable, esto permite que no todas ellas alcancen el epitelio.

El cuerpo, de un tamaño reducido está casi enteramente ocupado por el núcleo. El polo inferior de la célula termina en un axón amielínico que una vez atraviesan la lámina basal se agrupan en fascículos y alcanzan los glomérulos del bulbo olfatorio.

2. Células de sostén. Son células epiteliales cilíndricas, se disponen en lo que parece un dibujo poligonal que mantiene a los neuroreceptores aislados unos de otros.

La extremidad apical de las células de sostén está habitualmente tapizada de microvellosidades de 2 a $5\ \mu\text{m}$ de longitud. El citoplasma es rico en mitocondrias y contiene el retículo, las vesículas y un aparato de Golgi bien desarrollado. Estas características confieren a las células una función secretora (14).

3. Células basales. Constituyen una capa profunda de pequeñas células repartidas entre las extremidades basales de las células de sostén. Su forma es estrellada conteniendo el citoplasma el retículo endoplasmático y un complejo de Golgi. Su núcleo contiene abundante cromatina.

4. Célula microvillar. Es una pequeña célula con su polo apical abierto a la superficie del epitelio, a la que se asoma por un área cubierta de microvilli; el cuerpo celular se prolonga hacia la lámina basal sin alcanzarla. Se han descrito al menos 5 tipos de células microvillares diferenciadas morfológicamente, su papel en el mecanismo de la olfacción no se ha establecido (15).

La superficie epitelial está recubierta por una capa de moco hidrolipídica, en ella se encuentran inmersas las vesículas olfatorias y los cilios de las células

neurosensoriales y los microvilli de las células sustentaculares. La precisa regulación del contenido iónico que posee la capa de moco permite la creación de ambiente propicio para la transducción sensorial olfatoria (16).

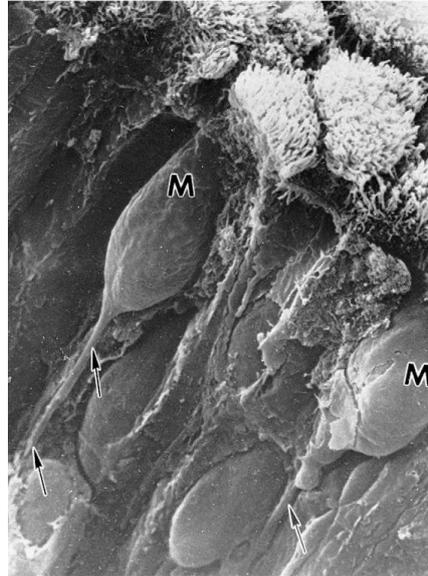


Fig 4. Ampliación del epitelio olfatorio. (M) Células Microvillares; (flechas) axones. Se extienden entre las células de sostén (x3060). (17) Procedente de Cummings otolaryngology: Head and Neck Surgery.2010.p627

Lámina Propia:

Lo constituye el tejido conjuntivo subyacente junto con los axones de los neurorreceptores, las fibras nerviosas procedentes del trigémino, fibras vegetativas, vasos sanguíneos y las glándulas de Bowman.

Las glándulas de Bowman se sitúan en la parte superficial de la lámina propia que está próxima al epitelio. Observamos dos tipos de células glandulares; unas claras y otras con mayor cromatina nuclear de color más oscuro. Esto se puede interpretar como dos etapas funcionales del mismo tipo celular, estando las células claras en reposo y las oscuras en función secretora.

Dichas glándulas segregan el moco que recubre la superficie de la mucosa olfatoria y proporciona a las expansiones periféricas de los neurorreceptores un medio acuoso con las condiciones adecuadas para el acceso de las moléculas olorosas a las células neurorreceptoras. Además cumplen una importante misión al servir como “reservorios de células de repuesto” al emitir elementos que pueden reponer las

células sustentaculares o las células neurosensoriales desaparecidas por lesión o envejecimiento (18).

2.4. Las vías olfatorias.

La inervación del sentido del olfato es compleja debido a la implicación de tres tipos de pares craneales (19). El más conocido o I par craneal o nervio olfatorio, encargado de la percepción de la cualidad olorosa de las sustancias olorosas, el V par craneal o trigémino encargado de la percepción táctil de las sustancias olorosas y las más recientes incorporaciones, el nervio de Jacobson u órgano vomeronasal y el nervio Terminalis, ambos dos vinculados al sistema endocrino.

El Bulbo Olfatorio.

Los axones procedentes del epitelio constituyen el nervio olfatorio, atraviesan la lámina cribosa del etmoides y penetran en el bulbo olfatorio.

El bulbo tiene una estructura de 6 capas y contiene varios tipos de células. Las deutoneuronas (células mitrales y en penacho), las interneuronas, los axones del nervio olfatorio y las fibras centrífugas (20).

La deutoneurona principal es la llamada célula mitral, de forma triangular, emite dos clases de dendritas: Una dendrita primaria apical en dirección periférica llegará a la capa glomerular, allí establecerá sinapsis con los axones de los neurorreceptores, en el interior de las formaciones llamadas “glomérulos” (fig 3). Este es el punto de unión de la primera con la segunda neurona. El axón mielinizado se hunde en dirección caudal hacia el pedúnculo bulbar (21).

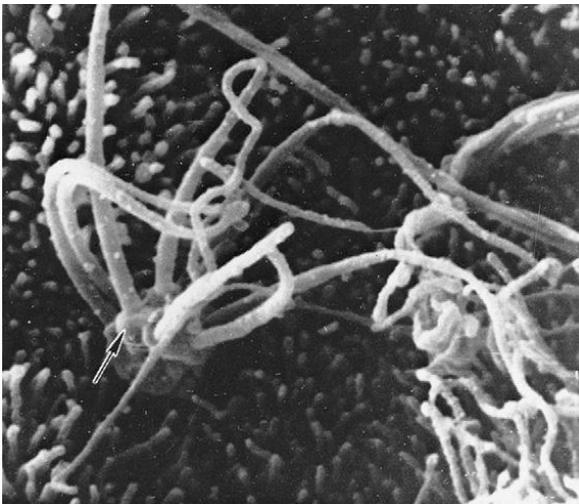


Fig 5. Imagen del bulbo olfatorio, con cilios y glomérulo indicado por una flecha procedente de (17) Cummings otolaryngology: Head and Neck Surgery. 2010.p627.

Proyecciones olfatorias centrales.

El estímulo olfatorio se desplaza desde el bulbo hacia atrás por el tracto olfatorio que se continúa en dirección posterior con el trígono y las estrías olfatorias. El conjunto de los axones de las células mitrales y de las células en penacho se reúnen en su trayecto retrobulbar para formar los *tractos olfatorios*, también llamados *pedúnculos o cintillas olfatorias* en las cuales se encuentra el *núcleo olfatorio anterior*.

Las cintillas olfatorias continúan en una dirección posterior hacia el *trígono olfatorio* o *tubérculo olfatorio*, allí esas cintillas pasan a formar las *estrías olfatorias*.

Las estrías olfatorias son restos embrionarios y filogenéticos de circunvoluciones; hay tres estrías por cada tracto haciendo un total de seis que forman parte del lóbulo olfatorio anterior.

1. Lateral o externa conecta con el córtex olfatorio primario formado a su vez por cinco estructuras diferenciadas: el complejo amigdalino, el córtex piriforme anterior, la corteza entorrinal, el núcleo olfatorio anterior y el tubérculo olfatorio.

2. Medial o interna conecta con el área septal o septum, por tanto con el área subcallosa o paraolfatoria de Broca.

3. Intermedia o media que se dispersa por el espacio perforado anterior.

De esta forma la segunda neurona conecta con distintas partes del cerebro y con el bulbo contralateral.

La tercera neurona de la vía se encuentra en el córtex olfatorio primario, a nivel de la amígdala (regulación olfatoria de la conducta), tubérculo olfatorio (regulación de las emociones), corteza entorrinal (recuerdos), hipocampo (recuerdos a largo plazo), cortex piriforme (inicio del procesamiento de los olores). Desde el córtex frontal los impulsos se dirigen al tálamo e hipotálamo.

El nervio trigémino.

El V par craneal o nervio trigémino forma parte de la olfacción. La rama maxilar superior aporta ramas motoras y sensitivas. Receptores de presión (mecanorreceptores), de temperatura o termorreceptoras, del dolor o nociceptoras y de la posición muscular o propioceptoras (22). Las terminaciones se distribuyen por las mucosas nasosinusales, córnea, conjuntiva ocular y oral.

Colabora en la localización de los olores y genera sensaciones irritantes, lacrimógeas o pungentes.

2.5. Fisiología de la olfacción.

Para que se pueda producir la percepción olfatoria procedente de una sustancia olorosa lo primero que debe ocurrir es la transmisión de las moléculas olorosas hasta el tapiz de moco que reviste el epitelio olfatorio (15,23).

1. Transmisión de las moléculas olorosas hasta el tapiz de moco que reviste el epitelio olfatorio: Las moléculas olorosas deben alcanzar la región olfatoria, para ello deben cumplir algunos requisitos, debe ser volátil, hidrosoluble para diluirse en el moco y liposoluble para ser repelida por los lípidos de la membrana celular.

Las partículas no hidrosolubles pueden interaccionar con proteínas de unión a odorantes (OBP, odorante-binding proteins), que ayudan a su transporte a través del moco.

2. Transducción de energía química en eléctrica. Las moléculas olorosas que se han adherido al moco contactan con los *loci* receptores distribuidos en la membrana olfatoria que recubre la estructura ciliar. Estos receptores, tienen un potencial de reposo por diferencia de potencial en el interior-exterior de la célula. Al entrar en contacto la molécula con el receptor se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana, estableciéndose una entrada de iones que origina una despolarización.

3. Discriminación de las diversas moléculas olorosas. El I par craneal o nervio olfatorio es el encargado de la percepción de la cualidad olorosa de las sustancias, para poder realizar la discriminación de las moléculas es necesario que las células de Schultz o primeras neuronas que expresen una determinada proteína para la recepción. Por tanto cada molécula odorífera activa un determinado receptor. De esta forma se produce la diferenciación de los distintos tipos de olor.

4. Conducción de la energía eléctrica a través del primer par craneal. Actividad en el bulbo olfatorio. Los potenciales eléctricos creados en el epitelio olfatorio llegan a la cara inferior del bulbo.

Cada grupo funcional de primeras neuronas se proyectan sobre pocos y concretos glomérulos del bulbo y conducen la energía eléctrica desde esa primera neurona hasta la llegada al bulbo donde se encuentra la segunda neurona.

En el interior de los glomérulos es donde se produce la unión de primera con segunda neurona, y existe una desproporción entre el número de primeras y segundas neuronas (de 30.000 primeras neuronas a 25 segundas neuronas aproximadamente). Esta desproporción ayuda en la síntesis y concentración de información.

No es hasta la tercera neurona donde se completa el análisis de la información olorosa tanto en intensidad como en su carácter cualitativo. Al bulbo olfatorio llegan conexiones desde el cerebro, muchas de ellas con función inhibitoria. Este sistema permite inhibir determinadas percepciones para aguzar otras así como el fenómeno de la adaptación.

5. Proyecciones olfatorias al neocórtex. Tras esto se establecen conexiones con el tálamo, neocórtex somatogustativo, orbitofrontal y conexiones con el hipocampo.

3 EXAMEN DE LA FUNCIÓN OLFATORIA.

El conjunto de exploraciones que examinan la olfacción permiten comprobar la capacidad olfatoria pudiendo detectar alteraciones cuantitativas y cualitativas.

3.1 Olfatometría.

Se entiende por olfatometría la medición de la olfacción empleando un conjunto de pruebas que permiten estudiar la función olfatoria. Con estas pruebas se valora el umbral de olfacción y a partir de ahí se establecen las alteraciones.

a. Subjetivas: Las pruebas se basan en las apreciaciones del individuo explorado y tienen el inconveniente de poder ser alteradas por factores psíquicos, sensoriales, gustativos entre otros.

Para realizar dichas exploraciones encontramos artículos que hacen referencia a distintos test (24).

- 1. UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test** o Test de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania): Este test utiliza la metodología de rascar y oler ("scratch and sniff"). La prueba consiste en cuatro libretas, cada una con 10 preguntas. Cada una incluye un parche pequeño de

odorífero microencapsulado y una selección de cuatro alimentos, plantas o artículos domésticos comunes. El paciente rasca el parche odorífero, lo huele y selecciona el nombre de una lista de cuatro nombres (25). La puntuación se basa en el número de respuestas correctas de 40 preguntas y presenta dos ventajas:

No requiere personal entrenado para la realización de la prueba

Existen datos de normalidad para varones y mujeres por separado donde se puede apreciar la variación olfatoria por sexo y edad. (26,27).

BSIT (Brief Smell Identification Test o Test breve de identificación de olores): Este test es una adaptación del UPSIT que solamente emplea 12 sustancias olorosas con el mismo método de rascar y oler. Se ha empleado en distintos estudios y se ha realizado una adaptación a población pediátrica que puede estar menos familiarizada con sustancias olorosas como la gasolina.

En su lugar se emplean olores como: flor, limón, plastilina, café, chicle, mantequilla de cacahuete, plátano, menta, pomelo, palomitas de maíz, chocolate y pan.

Para la respuesta forzada se muestran fotos de las sustancias incluidas en el estudio y otras empleadas como distractores (28,29).

2. CCCRC (Conecticut Chemosensory Clinical Research Center o Test quimiosensorial del Centro de investigación clínica de Conecticut): Este test se basa en dos partes (30,31)

- El test del butanol que determina el umbral olfatorio del sujeto
- El test supraliminar que mide la capacidad de discriminar entre distintos olores.

El CCCRC es un test barato y fácil de realizar, pero frente al anterior presenta dos desventajas, debe ser realizado por personal entrenado y necesita mucho tiempo de ejecución.

Prueba del umbral, test del butanol: Está compuesta por una solución madre de 1-butanol al 4 % que progresivamente se va diluyendo a un tercio hasta conseguir ocho diluciones en ocho frascos distintos. El test se presenta en

frascos de 250ml con volumen de dilución de 60ml. El frasco madre lleva el número 0 y el más diluido el ocho. El umbral se determina al dar a oler los envases desde el más diluido al más concentrado y se le pide que refiera cuando nota olor, no tiene que identificarlo. Tras la identificación se da el envase más y menos diluido. La prueba finaliza cuando identifica en tres ocasiones el olor en el mismo envase (32).

La prueba supraliminal se compone de ocho envases con teniendo 5gr de la sustancia en envases de 180ml. Los olores empleados son: café, chocolate, canela, cacahuete, jabón, talco, naftalina y mentol.

El paciente tiene una lista con 20 olores y la puede consultar durante la prueba.

- 3. Sniffin Sticks** o tira reactiva Sniffin: Se basa en 16 olores e incluye detección de olor (OT) "Odor Thresold", discriminación de olor (OD) "Odor Discrimination" e identificación de olor (OI) "Odor Identification" (33,34).

OT. Test de detección de olor: Se realiza con n-butanol, se realizan 16 diluciones de forma geométrica y comenzando por la del 4 %. Al paciente se le presentan tres tiras, sólo una de ellas contiene una dilución de n-butanol, cada 30 segundos se presentan otras tres tiras distintas conteniendo una de ellas n-butanol a otra concentración. El paciente deberá reconocer la tira con n-butanol. La prueba se considera válida con dos reconocimientos sucesivos correctos.

OD. Test de discriminación de olor: En esta parte se presentan la paciente otras tres tiras, dos de ellas contiene el mismo olor y la tercera presenta un olor distinto. El paciente debe reconocer el olor distinto. El intervalo de presentación entre tiras es de aproximadamente tres segundos y entre grupos de 3 tiras de 30 segundos. En total se presentan 16 grupos de 3 tiras.

OI. Test de identificación: Consta de 16 olores que debe identificar de forma individual desde una lista de olores teniendo 4 posibles opciones para cada olor. El intervalo de presentación de olores es de 30 segundos.

- 4. BAST-24 "Barcelona Smell Test 24"** o Test de olor Barcelona-24: Es un test reproducible, y validado ya que ha sido estudiado en la población española sana. Lo componen 24 componentes químicos (sustancias olorosas). (35,36,37).

20 sustancias para el N.Olfatorio o I par craneal: plátano, gasolina, limón, rosa, cebolla, ahumado, anís, coco, vainilla, melón, mandarina, almendra amarga, piña, queso, fresa, seta, vahos, clavo, disolvente y melocotón

4 para el N.Trigémico o V par craneal: formol, vinagre, amoníaco y mostaza.

Las sustancias olorosas están contenidas en recipientes herméticos.

Los pacientes son expuestos durante 5 segundos a cada una de las sustancias olorosas, no pudiendo entrar en contacto con la piel para evitar contaminación.

La sustancia olorosa queda a 1 cm de las narinas.

Para cada una de las sustancias se realizan las siguientes preguntas:

- Para la detección del olor: ¿Huele usted algo?
- Para la identificación del olor ¿Reconoce el olor?
- Respuesta forzada ¿Cuál de estas cuatro sustancias ha oído?

Las primeras dos preguntas tienen dos respuestas posibles sí (1) o no (0), pero la tercera pregunta tiene cuatro posibles respuestas. Estas preguntas se repiten para las 24 sustancias olorosas.

Para las tres características del olfato el total de la puntuación es de 0 a 20 (0-100 %) para el I par craneal y de 0 a 4 (0-100 %) para el quinto par craneal.

Se necesitan aproximadamente 20 minutos para realizar el test de olfato.

5. OSIT-J (Odor Stick Identification Test for Japanese) o Test de identificación de olor en barra sólida japonés: El test OSIT se compone de 13 olores familiares a la población japonesa (38).

Leche condensada, gas empleado para cocinar, curry, madera de ciprés (especie conocida como “hinoki”, tinta india, naranja japonesa, menta, perfume, olor pútrido, ajo tostado, rosa, ropa con olor a sudor o soja fermentada y madera.

Las sustancias olorosas se encuentran microencapsuladas presentadas como barra sólida en lápiz labial. Este preparado se aplica en una hoja de papel de parafina de 5 x 10 cm sobre un círculo de 2 cm de diámetro.

El papel se rompe en dos partes que se frotran entre sí para liberar el olor, este se presenta delante de la nariz de los pacientes que realizan una inspiración suave.

Para cada olor el paciente recibe una ficha con cuatro posibles opciones representadas de forma gráfica. Si no es capaz de reconocer el olor debe contestar, no detecto olor o detecto olor pero no lo reconozco.

La puntuación del test corresponde el número de respuestas correctas expresado en porcentaje.

- 6. Smell Diskettes Olfaction Test** o Test de identificación de discos de olor: La prueba consiste en 8 disquetes de olor, reutilizables, y un cuestionario que puede ser administrado por los mismos pacientes.

Los pacientes no deben comer, beber o fumar los 15 minutos antes de la prueba para evitar que la puedan alterar y pueden realizarla ellos mismos (39,40).

La prueba consta de 8 olores: café, vainilla, melocotón, hierba, piña, rosa, chocolate y pescado.

Para la realización de la prueba se debe abrir el disquete, inspirar y cerrarlo de nuevo. En el cuestionario que se adjunta el paciente tiene 3 opciones de respuesta. Si el paciente no es capaz de reconocer el olor, deberá igualmente indicar de los tres que se ofrecen el olor más probable.

Por cada respuesta correcta se le asigna al paciente un 1 y por cada error un 0.

La puntuación es la suma que oscilará entre 0 para anosmia y 8 para función olfatoria normal.

- 7. Jet Stream Olfactometer** u olfatómetro de corriente en chorro: Este test desarrollado en Japón se realiza mediante un dispositivo que libera en el ambiente un soplo de aire con la cantidad de sustancia olorosa deseada hacia las fosas nasales del sujeto a estudio (41,42)

Este test mide la capacidad de detección e identificación de olores comunes.

Se emplean 5 sustancias olorosas: feniletil alcohol, metil ciclopentanolona, ácido isovalérico, undecalactona y escatol.

Todas estas sustancias se presentan en 8 diluciones seriadas a excepción del metil ciclopentanolona que sólo presenta 7 diluciones debido a que no se puede preparar a la más alta concentración.

Las concentraciones son (-2, -1, 0, +1,+2,+3,+4,+5)

Para cada olor, el 0 representa la medida del umbral medio de concentración determinado por los sujetos control.

Para cada olor el umbral se determina en la concentración a la que el paciente detecta olor.

La medida de dilución a la que el paciente percibe el olor es en la que se realiza la identificación del mismo.

Feniletil alcohol es “rosa”

Metil ciclopentanolona es “olor a quemado”

Ácido isovalérico es “sudor”

Undecalactona es “caramelo o dulce”

Escatol es “olor a heces”

El reconocimiento de estos olores permite establecer la puntuación que da el diagnóstico basándonos en el número de aciertos.

- 8. San Diego Odor Identification Test (SDOIT)** o Test de identificación de olor de San Diego (43): Este test, consiste en 8 sustancias olorosas que resultan familiares a los pacientes. Se le presentan a intervalos de 45 segundos para minimizar la adaptación a los olores.

Las sustancias se conservan en envases opacos. Los pacientes deberán cerrar los ojos para minimizar el impacto visual de las sustancias. Se le muestran ilustraciones de 20 sustancias, 8 que pertenecen a los olores del test y 12 distractores. El paciente deberá elegir una de las 20 ilustraciones. Una vez presentadas las 8 sustancias olorosas se presentarán de nuevo aquellas no reconocidas para aprendizaje por parte del paciente y posible nueva identificación.

La puntuación del test variará de 0 a 8 puntos como máximo, que corresponde al número de sustancias reconocidas tras un máximo de dos presentaciones. La alteración olfatoria se define con una identificación menor de 6 sustancias olfatorias.

Diagnóstico	Puntuación CCCRC	Puntuación JSO
Normal	90,100	≤1.0
Hiposmia leve	70,80	1.1-2,5
Hiposmia moderada	50,60	2,6-4,0
Hiposmia grave	20,30,40	4,1-5,5
Anosmia	0,10	≥5,6

Tabla 1. Muestra el diagnóstico de la función olfatoria comparando los resultados de los test CCCRC y JSO.

CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research
 JSO: Jet Stream Olfactometer



Fig 6. Imagen de diferentes test de olfato. a OSIT-J; b UPSIT test; c Smell diskettes olfaction test; d BAST-24.

b. Objetivas: Las pruebas se basan en la obtención de datos donde no sea necesaria la voluntad del paciente. Dentro de los test de olfatometría, esta modalidad tiene poca difusión y su empleo se da en estudios clínicos.

Se puede emplear cuando se dude de la colaboración del paciente o en el estudio de las funciones cerebrales superiores. Se basan en la aparición de un reflejo que se da en todo sujeto tras la exposición a un olor. Puede ser reflejo olfatosensorial,

olfatopupilar, olfatoparpadeo, olfatorrespiratorio a la piridina, psicogalvánico o de parada electroencefalográfica. Esto se registra en un polígrafo en donde se valoran las modificaciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia y volumen respiratorio, etc. Dichas modificaciones aparecen en cada uno de los canales del polígrafo relacionadas con el momento de aplicación de la sustancia olorosa que se emplea como estímulo.

El estudio de estos reflejos dará seis tipos de olfatometría objetiva que describe Roseburg (44).

Otros métodos son el electroolfatograma (EOG) que muestra los cambios que se dan en las ondas cerebrales tras oler una sustancia.

Para llevarlo a cabo necesitamos un electrodo en la mucosa olfatoria que puede estar en contacto con la piel nasal o insertar un electrodo tubular flexible por la ventana nasal hasta la región olfatoria.

Los registros de EOG en humanos han sido muy limitados, aunque se han valorado similitudes con la señal registrada en animales. No obstante, sigue sin poder practicarse de forma corriente su medida debido a las dificultades para la colocación del electrodo, reacciones locales (moco, estornudo) que implica la introducción de un cuerpo extraño.

La exploración mediante potenciales provocados corticales pueden clasificarse en dos grupos, OEP (Potenciales Evocados Olfatorios) derivados del primer par craneal y CSSEP (Potenciales Evocados Quimiosensoriales) derivados del quinto par craneal. Ambos estudios se basan en el registro de estímulos cerebrales tras la exposición a las distintas sustancias que estimulan de forma específica el primer o quinto par craneal (45).

El problema de los potenciales radica en la gran cantidad de elementos que pueden ocasionar una distorsión como son la respiración, el ruido, la temperatura, colocación errónea,...y lo complicado de su interpretación debido a que todavía no hay evidencias claras que distingan el potencial del I y del V par craneal.

Se ha recomendado la utilización de la vainilla y del sulfuro de hidrógeno como estímulos propiamente olfatorios y la del dióxido de carbono como estímulo del trigémino.

3.2 Alteraciones del olfato.

Se estima que en Estados Unidos existen 2,7 millones de personas con alteraciones del olfato, aproximadamente un 1,4 % de la población total (46).

A pesar de la alta prevalencia no existen estadísticas exactas ni registros de alteraciones del olfato (47). Estas pueden variar desde una leve hiposmia hasta la anosmia (9).

Las alteraciones del olfato, pueden además presentarse como alteraciones cualitativas, parosmias y la alucinación olfatoria frecuente en enfermedades psiquiátricas y neurológicas (48).

1. Anosmia:

Es la pérdida total de la capacidad olfatoria. Esta pérdida puede ser transitoria como las producidas por rinitis o definitivas como las ocasionadas por traumatismos o lesiones tumorales.

Los pacientes que presentan anosmia tienen una pérdida completa para todos los olores, existiendo la posibilidad de presentar anosmia específica donde la pérdida es para un olor en concreto.

Si nos encontramos ante una disminución del sentido del olfato nos encontraremos ante una hiposmia en sus distintos grados (15)

- Anosmia de transmisión o conducción: Disminución o anulación de la capacidad olfatoria por imposibilidad de contactar las moléculas olorosas con el epitelio olfatorio que tiene mantenida su función normal.

La causa más frecuente se encuentra en las infecciones respiratorias de vías altas o poliposis nasal (49,36)

- Anosmia de percepción o neurosensorial: (50)

a. Anosmia epitelial: Es la causada por una lesión del órgano periférico que condiciona la desaparición de las neuronas del epitelio. Se puede producir por causa vírica, metabólica (diabetes), traumáticas, tóxicas (gases, tabaco).

La mayor prevalencia se da en el sexo femenino y en edades comprendidas entre 40 a 70 años. Un tercio de los pacientes recuperan la capacidad de oler.

b. Anosmia retroepitelial: Pérdida del sentido del olfato por lesiones de los fascículos del primer par craneal o primeras capas del bulbo. Se producen por la alteración de la lámina cribosa o sus zonas adyacentes. Son causas iatrogénicas como el abordaje de fosa craneal anterior.

c. Anosmia central: La constituyen aquellas enfermedades que afectan al bulbo olfatorio, tracto olfatorio lateral, áreas paleocorticales, neocórtex olfatorio o sus interconexiones.

d. Anosmia mixta: La causada por la alteración de varias estructuras olfatorias de forma simultánea.

2. Hiperosmia:

Es una disosmia cuantitativa con un aumento de la sensibilidad olfativa con umbrales inferiores a los normales.

3. Parosmia:

Alteraciones cualitativas de la percepción olfatoria. Son interpretaciones alteradas de la realidad olfativa donde un olor agradable se percibe como desagradable.

4. Cacosmia:

Son falsas percepciones del paciente que refiere de forma anómala un olor desagradable que no es ocasionado por partículas olorosas que contacten con el epitelio olfatorio, si no por estímulos olfatorios del interior del organismo.

Las alteraciones olfatorias también se pueden clasificar en primarias del olfato o secundarias.

a. Alteraciones primarias del olfato: Se incluyen en ella las alteraciones de nariz o senos paranasales, infección respiratoria previa, traumatismo craneal e idiopáticas. En estas cuatro categorías se incluyen más del 80 % de las alteraciones primarias del olfato (51).

Enfermedades de la nariz o senos paranasales	15 %
Infección respiratoria previa	26 %
Traumatismo craneal	18 %
Idiopática	22 %
Otras:	
- Exposición a tóxicos	2 %
- Congénita	4,1 %
- Múltiple	4,1 %
- Miscelánea	13 %

Tabla 2. Distribución de las alteraciones primarias del olfato (51) de Deems DA, Doty RL, Settle RG et al. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 1991;117:519-28

b. Alteraciones secundarias del olfato: en ellas podemos incluir:

- Patologías asociadas a hiposmia y anosmia: son diversas patologías que incluyen en su sintomatología las alteraciones del olfato.

- Fármacos que pueden alterar el sentido del olfato: el mecanismo más frecuente para este hecho es por alteración del sistema adenilciclasa.

- Tratamiento de radioterapia en región craneal

TUMORES Intracraneales Meningiomas, Glioma Intranasal Papiloma Adenoma Carcinoma epidermoide Estesioneuroblastoma	TRAUMÁTICAS Nervio olfatorio Bulbo olfatorio Cortex cerebral	ENFERMEDADES HEREDITARIAS Síndrome de Kallmann Albinismo
VASCULAR Aneurisma Hemorragia subaracnoidea Disección Art carótida	ENFERMEDADES SISTÉMICAS Diabetes Mellitus Enfermedad de Refsum Enfermedad de Paget Pseudohipoparatiroidismo Fibrosis Quística Cirrosis Insuficiencia renal Síndrome de Cushing Hipotiroidismo Síndrome de Turner Amenorrea primaria	CIRUGÍA Rinoplastia Cirugía intracraneal Radioterapia
INFECCIONES, INFLAMACIONES ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS Enf de Creutzfeldt-Jakob Encefalitis viral Sífilis Meningitis Rinitis alérgica Sinusitis Coriza Asma bronquial Ozena Hepatitis viral Influenza virus Sdme de Sjögren Lepra Sarcoidosis Dengue	PSIQUIÁTRICAS Histeria Esquizofrenia Depresión	MEDICAMENTOS Anestésicos locales Estreptomina Diltiazem Nifedipino Anfetaminas Codeína Morfina Carbamazol Propiltiouracilo Metimazol Metiltiouracilo Sustancias colinérgicas
	DEFICIENCIAS VITAMÍNICAS Zinc Vitamina B12	OTROS Idiopático Tabaquismo Embarazo Hidrocefalia Inhalación de sustancias tóxicas
	DEGENERATIVAS Degeneración del Cuerpo de Lewi Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Alzheimer Esclerosis múltiple Enfermedad de motoneurona Síndrome de Wolfram	

Tabla 3. Patologías que se asocian con alteraciones del olfato. (52) Tabla modificada de "Disturbances of Smell and taste" de Bradley. Neurology in clinical practice.

4 OLFATO Y DIABETES MELLITUS.

4.1 Definición y clasificación de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica sistémica, caracterizada por una falta absoluta o relativa de insulina. Pertenece al grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por un defecto de secreción de insulina, resistencia a su acción o ambas.

La hiperglucemia crónica de la diabetes va asociada a largo plazo a daño, disfunción o fallo en diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (53,54).

Clasificación de la diabetes:

- Diabetes mellitus tipo I (anteriormente conocida como juvenil o insulino dependiente)

Los pacientes tienen destrucción autoinmune de las células B y una deficiencia absoluta de insulina. Estos pacientes generalmente son más jóvenes, son sensibles a pequeñas cantidades de insulina y tienen tendencia a la cetosis, pero no a la obesidad. El tratamiento es con insulina humana.

- Diabetes mellitus tipo II (anteriormente conocida como del adulto o no insulino dependiente)

Los pacientes presentan resistencia periférica a los efectos de la insulina y requieren niveles altos de insulina para mantener la glucemia, representan el 90 % de todos los diabéticos y generalmente son mayores, obesos y resistentes a la cetosis, pero propensos a las complicaciones hiperosmolares. El tratamiento inicial es con dieta y ejercicio solamente. Los hipoglucemiantes orales y/o la insulina se añaden conforme sean necesarios.

- Otras causas de insuficiencia insulínica relativa o absoluta:

La hiposecreción pancreática se observa en la fibrosis quística, pancreatitis crónica, hemocromatosis y después de cirugía pancreática.

La intolerancia a la glucosa puede producirse por glucagonoma, feocromocitoma, tirotoxicosis, acromegalia o exceso de glucocorticoides

4.2 Diagnóstico de la Diabetes Mellitus.

Los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus son:

- Síntomas de diabetes mellitus (poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin causa atribuible), y concentración de glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Se define casual como cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida.

- O concentración de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Se define ayunas como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.

- O concentración de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Para llevar a cabo la sobrecarga oral de glucosa se debe realizar siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando una cantidad de glucosa equivalente a 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua. Para realizar el diagnóstico de diabetes por SOG, ésta se debe confirmar en al menos 2 ocasiones (55).

En ausencia de hiperglucemia inequívoca o descompensación metabólica aguda, los criterios anteriormente expuestos deben confirmarse y repetirse otro día.

Glucosa plasmática	Normal	Glucemia basal alterada	Intolerancia a la glucosa	Diabetes Mellitus
En ayunas	< 100 mg/dl (5,5mmol/l)	≥ 100 a < 126 mg/dl (5,5 - 7 mmol/l)	< 126 mg/dl (7 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)
A las 2h de sobrecarga oral de glucosa	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	<140 mg/dl (7,8 mmol/l)	140 – 200 mg/dl (7,8 - 11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Tabla 4. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Procedente de las guías de actuación clínica de la diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2006;53(Supl2):7-9

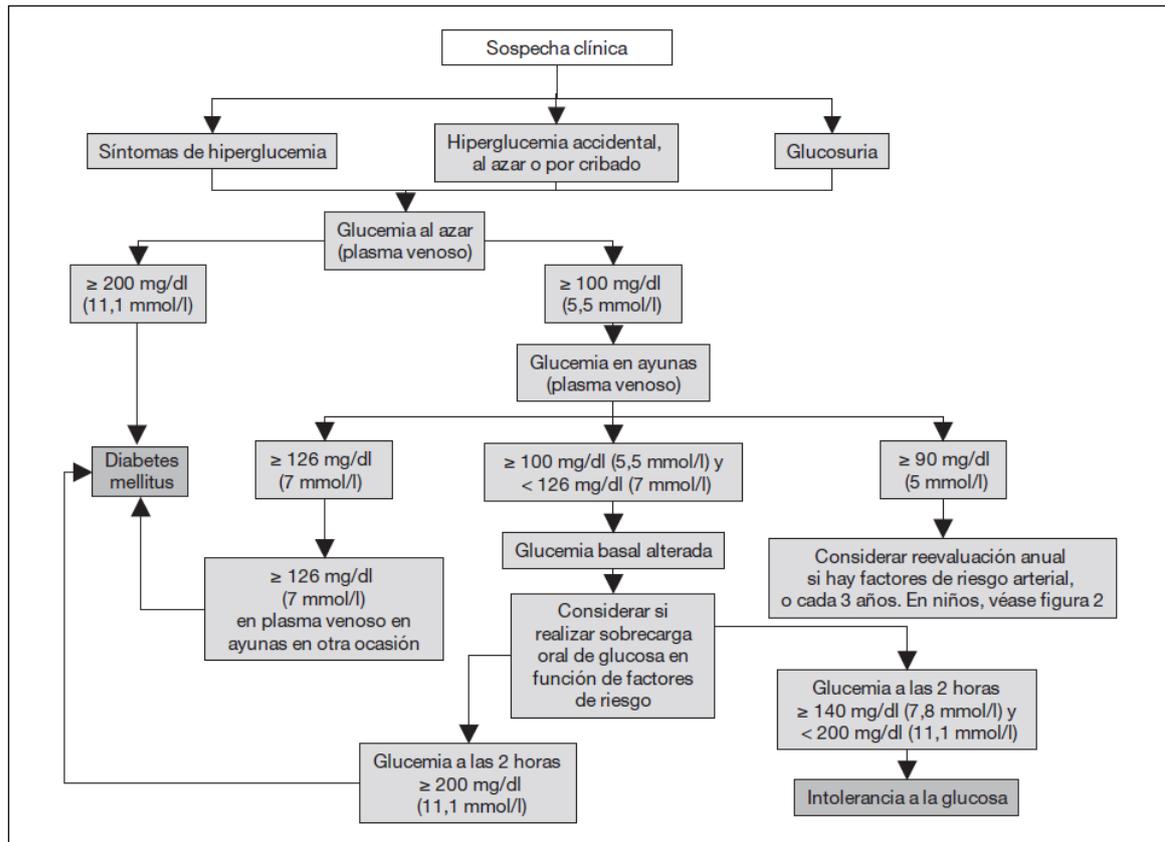


Fig 7. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 procedente de (56) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006; 29(Supl 1):S43-8.

4.3 Tratamiento de la Diabetes Mellitus.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada por una hiperglucemia crónica secundaria a un doble mecanismo patogénico: resistencia a la acción de la insulina asociada a fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina.

La resistencia a la insulínica suele mantenerse a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero puede mejorar con modificaciones en el estilo de vida (terapia nutricional y ejercicio), con la consecución de unas características antropométricas más favorables y con algunos fármacos. El fallo progresivo de la secreción de insulina pancreática aconseja adoptar una actitud precoz y activa en, con un incremento progresivo de la dosis y el número de fármacos para mantener los objetivos de control.

Objetivos de control:

La consecución de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares, tanto en diabetes tipo I como en tipo II.

No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no sólo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede avanzar (57).

Escalonamiento terapéutico:

En la actualidad se dispone de diferentes medicamentos para el tratamiento de la diabetes, como metformina, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), que junto con insulina pueden emplearse en monoterapia o asociación.

El tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros fármacos.

Como podemos apreciar en la figura 6, se inicia habitualmente con un fármaco, planteando un segundo escalón con dos fármacos y finalmente la insulinización o triple terapia si el control glucémico no es adecuado.

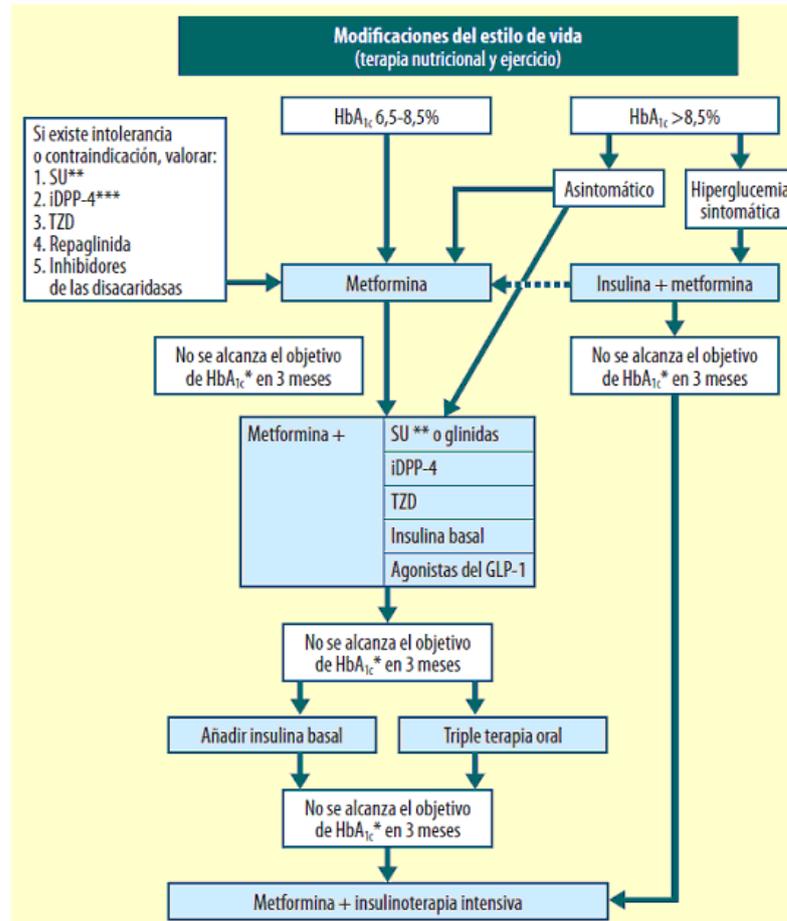


Fig 8. Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo II (58) (Menéndez Torre E et al., 2010).
 *Objetivos de HbA_{1c}: menor de 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución < 6,5 %; mayor de 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución:< 7,5 %. **GLicazida o glimepirida. *** Sitagliptina. SU: Sulfonilureas; iDOO-4: inhibidores de la dipeptidasa4; TZD: tiazolidinonas; GLP1: glucagon-like peptide 1.

4.4. Nefropatía diabética.

El desarrollo de la nefropatía diabética se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Además, es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en el mundo occidental.

La nefropatía diabética en los pacientes con DM2 ha recibido menos atención en el pasado debido a su menor esperanza de vida a causa de la enfermedad cardiovascular. Actualmente existen numerosos datos clínicos y experimentales que han demostrado que el curso de la nefropatía diabética puede alterarse sustancialmente y que el resultado de esta intervención puede ser más eficaz cuanto más tempranos sean el diagnóstico y el momento de su instauración (59).

Evolución natural de la nefropatía diabética:

En la diabetes tipo I cuando se establece el diagnóstico no se detectan alteraciones histológicas, aunque sí anormalidades funcionales con un incremento del flujo plasmático renal y filtración glomerular. En un periodo variable de 3 años, aumenta la matriz mesangial y se engruesa la membrana basal glomerular. Esta lesión progresa en los siguientes 5 años presentando incremento de la excreción de albúmina en la orina, microalbuminuria (excreción de albúmina de 30-300mg/día). En aproximadamente 15 años se convierte en albuminuria (> 300 mg/día), esta fase supone el inicio de la insuficiencia renal, que se manifiesta con un deterioro progresivo de los parámetros de la función renal hasta llegar a la insuficiencia renal terminal de 5 a 9 años tras la detección de la albuminuria.

En la diabetes tipo II la albuminuria es un hallazgo frecuente en el momento del diagnóstico, lo que supone un predictor de enfermedad cardiovascular.

En los últimos años se ha recogido evidencia que demuestra que el riesgo de nefropatía y de enfermedad terminal es similar en ambos tipos de DM.

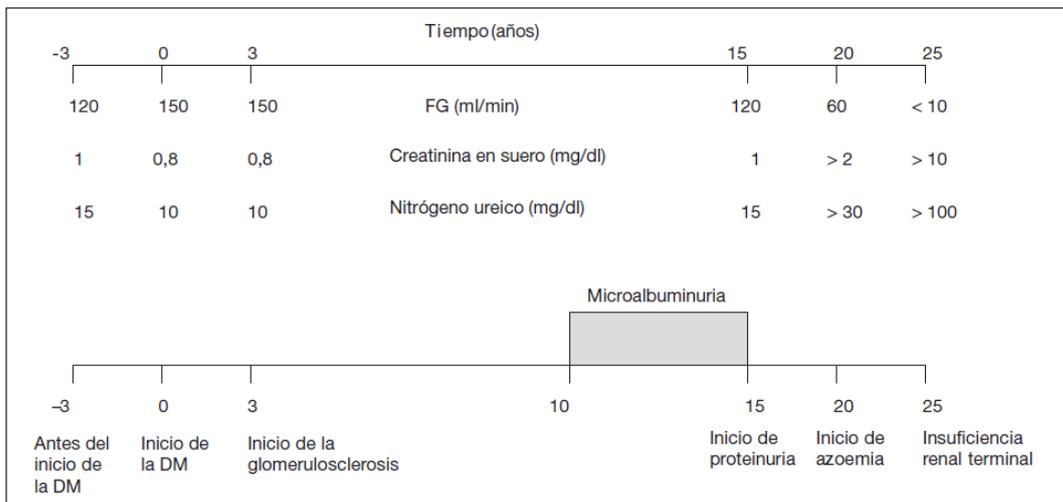


Fig 9. Evolución natural de la nefropatía diabética. DM: Diabetes Mellitus; FG: Filtración Glomerular. Procedente de Algoritmo diagnóstico de la nefropatía diabética. Endocrinol Nutr.2006; 53(Supl 2):27-30.

Detección sistemática de la nefropatía diabética:

Es el elemento fundamental y se centrará en la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina, que se practicará en todos los pacientes con DM tipo I a partir del 5 año tras el diagnóstico y desde el inicio en los DM tipo II (60)

Tras el cribado inicial y en ausencia de microalbuminuria se debe realizar una prueba para detección de albúmina anualmente excepto en mayores de 75 años donde no es preciso.

La detección se puede realizar mediante 3 métodos distintos:

- Índice albúmina-creatinina en muestra de orina aislada.
- Cuantificación de la albuminuria en orina de 24 horas
- Cuantificación de la albuminuria en una muestra de orina minutada.

	Excreción urinaria de albúmina		Proporción
	mg/dL	µg/dL	albúmina/creatinina en orina
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 20
Microalbuminuria	30 - 300	20 - 200	20 - 200
Macroalbuminuria	> 300	> 200	> 200

Tabla 5. Definición de microalbuminuria. Procedente de Algoritmo diagnóstico de la nefropatía diabética. Endocrinol Nutr.2006; 53 (Supl 2):27-30.

En esta medición se debe tener en cuenta las situaciones que pueden producir aumento transitorio de la excreción urinaria de albúmina (ejercicio físico, infecciones urinarias, insuficiencia cardíaca, procesos febriles,...) e intentar evitar realizar la determinación en dichas situaciones.

Debido a la gran variabilidad diaria en la excreción de albúmina, son necesarias al menos 2 de 3 determinaciones consecutivas positivas en un período de 3 a 6 meses para considerar el diagnóstico como positivo.

La medición de la microalbuminuria debe utilizarse también para la valoración de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad renal, según las guías de la American Diabetes Association.

Además se lleva a cabo la cuantificación de la función glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

(Multiplicar por 0,85 si es mujer)

Tabla 6. Fórmula de Cockcroft-GaultClasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública cuya manifestación más grave es la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y prevalencia crecientes desde hace dos décadas.

Recientemente, la *National Kidney Foundation* estadounidense ha propuesto a través de la práctica clínica K/DOQI una definición y una clasificación de la ERC con los objetivos de aunar criterios y facilitar de forma sencilla y práctica el diagnóstico precoz de la enfermedad renal. La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en lugar de biopsia renal, por lo que el diagnóstico de ERC ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73m ²)
-----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal con FG normal [#]	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido [#]	60 - 89
3	FG moderadamente disminuido	30 - 59
4	FG gravemente disminuido	15 - 29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

Tabla 7. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI de la National Kidney Foundation.

FG: Filtrado glomerular

* Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas,

uso de fármacos neurotóxicos, raza afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en España está en estudio en la actualidad. Estudios preliminares y análisis de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de ERC estadios 3,4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73 m²) puede estar, según el método empleado para la estimación de la función renal, entre 7,5 % y el 17,8 % en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45 % en ancianos (61,62).

Medidas de protección renal y cardiovascular (63):

En la nefropatía diabética las medidas tienen como objetivos:

- Control de la Tensión Arterial (TA) < 130/80 mmHg. Si la proteinuria es > 1 gr/24horas 125/75mmHg.
- Reducción de la proteinuria
- Control de glucemia: HbA1c < 7 % e intensificar el tratamiento médico si es > de 8 %.
- Control de la dislipemia: con cifras de LDL (colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad) < 100 mg/dl. LHL (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad) > 45 mg/dl en varones y > 55 mg/dl en mujeres. Triglicéridos < 150 mg/dl.
- Antiagregación plaquetaria
- Cese de tabaquismo
- Control de peso.

Medidas terapéuticas:

- No farmacológicas: Control metabólico, control de peso, ejercicio físico, abstención de tabaco y alcohol, moderada ingesta de sal, restricción de ingesta de proteínas < 0,8 g/Kg/día.

- Farmacológicas: - Fármacos del primer escalón:

- IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) para DM tipo I y ARA II (Antagonistas de los receptores de angiotensina) para DM tipo II. Además de control de valores de creatinina y potasio séricos entre una y dos semanas tras su instauración.

- Fármacos del segundo escalón:

- Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos.
- Diuréticos tiazídicos y caso de insuficiencia renal diuréticos de asa.
- Si no se alcanzan los controles de tensión arterial deseados añadir bloqueadores alfa o beta.

Tratamiento de la nefropatía diabética según la fase de evolución de la enfermedad:

Para la fase de microalbuminuria las medidas higiénico-dietéticas suponen unos de los pilares más importantes del tratamiento, pero además se debe realizar un estricto control de tensión arterial (TA) < 130/80 mmHg y reducir en al menos un 50 % la excreción urinaria de albúmina.

Para ello el tratamiento de elección será un IECA o ARA II y en caso de intolerancia de los anteriores, se empleará un antagonista del calcio no dihidropiridínico o un diurético.

Fase de proteinuria en pacientes con diabetes mellitus tipo I y microalbuminuria y/o insuficiencia renal la elección serán los IECA y en caso de diabetes mellitus tipo II los ARA II.

Para la fase de insuficiencia renal los ARA II han demostrado retrasar la progresión de la nefropatía, además de restricción proteínica y controles de tensión arterial más estrictos < 125/75 mmHg (64).

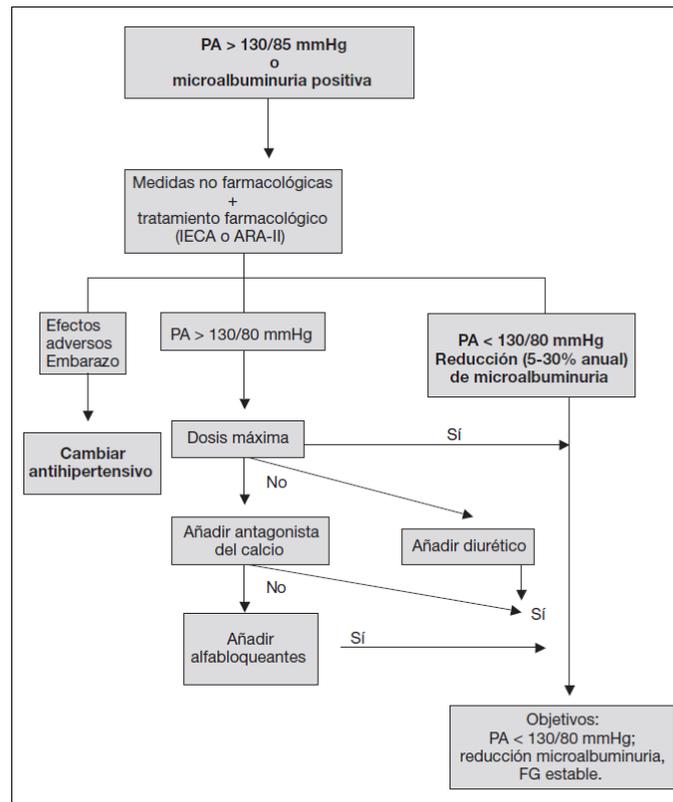


Fig 10. Intervención terapéutica en pacientes diabéticos con microalbuminuria. PA: Presión Arterial, FG: Filtrado Glomerular, Procedente de Algoritmo diagnóstico de la nefropatía diabética. *Endocrinol Nutr.*2006;53(Supl 2):27-30

4.5. El olfato y su relación con la Diabetes Mellitus.

El estudio de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus ha permitido la investigación de los mecanismos fisiológicos relacionados con el procesamiento de la información olfatoria.

Recientes estudios han revelado que la región olfatoria en el cerebro de la rata es rica en receptores de insulina. Debido a esto se plantea la hipótesis de que alteraciones en la función del receptor del área olfatoria puedan expresar alteraciones en el sentido del gusto y del olfato de los pacientes diabéticos (65).

Es conocido que los receptores de insulina de diversos tejidos como hígado, músculo y tejido adiposo decrecen en número y alteran su función en los pacientes con diabetes. Así mismo, dichos receptores aumentan en número y mejoran su función con un buen control de los niveles de glucemia (66).

Esta euglucemia se puede conseguir con dieta, sulfonilureas o insulina. Por lo tanto, es posible que cifras elevadas de glucemia que reflejan un mal control

glucémico puedan estar relacionadas con alteraciones de la olfacción de los pacientes diabéticos.

El estudio de Naka A et al (67) obtuvo importantes conclusiones como la no existencia de diferencias estadísticamente significativas en la función olfatoria de pacientes sanos y diabéticos sin complicaciones macro ni microangiopáticas, dicho estudio ha servido de base para nosotros poder comenzar el nuestro sin necesidad de realizar un estudio en grupo control de pacientes no diabéticos al poder equiparar su sentido del olfato al de los diabéticos con función renal normal (68)

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La patología olfatoria es signo y síntoma de una amplia etiología multidisciplinar y tiene implicaciones en muy distintos aspectos de la vida diaria. De modo que en los últimos años han proliferado distintos sistemas de exploración olfatoria demandados por una sociedad cada vez más preocupada por el bienestar de un sentido que durante años ha permanecido olvidado. Entre estos estudios, el test de olfato-gusto BAST-24 (Barcelona Smell Test -24) (35) ha sido desarrollado y validado en la población española estableciendo los estándares por sexos, grupos de edad, y hábito tabáquico. Este Test es reproducible y útil como método de screening de alteraciones olfatorias en la práctica clínica.

Por otra parte, la Diabetes Mellitus es una patología con una importante prevalencia. Según el *estudio diabet.es de diciembre 2010* se estima que el 12 % de la población española sufre diabetes tipo 2 y un tercio de ella desconoce su diagnóstico. Muchas son las complicaciones que acompañan a esta enfermedad; microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular...)

En éste contexto, diversos estudios han demostrado que se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el sentido del olfato-gusto de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus complicada comparado con la población sana (67). La causa de ello se ha relacionado con la presencia de complicaciones macrovasculares como la vasculopatía que contribuyen a empeorar los resultados olfatométricos sin tener relación el tiempo de evolución de la enfermedad ni los controles glucémicos del paciente (68).

Así, en éste trabajo de investigación nos hemos propuesto estudiar el sentido del olfato en pacientes diabéticos de nuestro entorno y su relación con su función renal. Esto nos permitiría valorar un sentido importante en la vida diaria con uno de los órganos diana de las complicaciones en los diabéticos.

Como hipótesis de trabajo, hemos planteado la comparación de una complicación microvascular como es la nefropatía diabética que se puede medir con una graduación en función del filtrado glomerular con una macrovascular, la olfato-gustometría de pacientes diabéticos. Mediante este trabajo de investigación nos

hemos propuesto analizar si existe una correlación estadísticamente significativa entre las cifras del filtrado glomerular y las de la olfatogustometría, de forma que peores resultados de función renal se correlacionen con peores resultados de olfatometría siendo por tanto similar la evolución de las complicaciones macro y las microvasculares de los pacientes diabéticos.

2. OBJETIVOS.

Partiendo de la hipótesis y según lo anteriormente expuesto; los pacientes diabéticos tienen complicaciones macro y microvasculares en el desarrollo de su enfermedad los objetivos de este trabajo son:

1.- Analizar si existe una correlación estadísticamente significativa entre las cifras del filtrado glomerular y microalbuminuria con las de la olfatogustometría, de forma que peores resultados de función renal se correlacionen con peores resultados de olfatometría siendo por tanto similar la evolución de las complicaciones macro y las microvasculares de los pacientes diabéticos.

2.- Analizar las características de la olfato-gustometría de los pacientes diabéticos, capacidad de detección, definición, conocimiento, identificación y acierto de las sustancias olorosas que se presentan en el test.

3.- Analizar si los resultados son extrapolables y al igual que el fondo de ojo que valora la retinopatía diabética indica la existencia de alteraciones microvasculares la olfatometría puede servir como indicador indirecto de alteraciones macrovasculares en el diabético.

4.- Discutir si nuestros resultados se ajustan a los de otros estudios llevados a cabo en pacientes diabéticos con otro tipo de test olfatorios.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL.

1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Este trabajo de investigación se ha realizado sobre un total de 63 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, atendidos en la consulta del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Santiago Apóstol desde enero del año 2010 hasta diciembre del año 2011.

Los Criterios de inclusión de pacientes fueron los siguientes:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo I o II en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.
- Mayoría de edad.
- Conocer y haber aceptado las características del protocolo, prestando su consentimiento mediante la autorización verbal y lectura de la hoja de información.
- Conocer su función renal, control de glucemia y poder acceder a determinaciones analíticas seriadas.

Los Criterios de exclusión de pacientes del estudio fueron los siguientes:

- No haber podido leer o entender el consentimiento informado
- Historia previa de alteraciones olfatorias tanto temporales como permanentes.
- Cirugías previas que puedan alterar la percepción de los sentidos del gusto y el olfato, como cirugía endoscópica nasosinusal, glosectomía.
- Alteraciones neuropsiquiátricas que impidan comprender, realizar o contestar la prueba olfatogustométrica.
- Tratamientos administrados previamente con quimio, radioterapia u otros que puedan provocar alteraciones en los sentidos del gusto y olfato.
- Tratamientos farmacológicos concomitantes que puedan alterar el sentido del gusto o el olfato.

- Infecciones activas que puedan distorsionar el sentido del gusto o del olfato.

Así, dos pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, disponiendo finalmente una muestra de 61 pacientes.

1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS.

Edad: La edad hace referencia a la que tiene el paciente en el momento de la prueba. Se determina en años y no se tienen en cuenta los meses de edad. La media de edad de nuestros pacientes es de 65,9 años con un rango que oscila entre 18 y 89 años y una desviación típica de 16,8.

La distribución por grupos de edad se presenta en la Tabla 1. Hemos dividido la población en tres grupos de edad; menores de 51 años, de 51 a 70 años y mayores de 70 años. En la tabla se indica la distribución en frecuencia y porcentaje por grupos de edad.

Grupos de edad	n	%
Menores de 51 años	11	18 %
51 a 70 años	22	36,1 %
Más de 70 años	28	45,9 %

Tabla 1. Distribución de la población a estudio en tres grupos de edad

Sexo: En el estudio se incluyeron 61 pacientes, 33 hombres (54,1 %) y 28 mujeres (45,9 %).

Grupos de edad		Hombres	Mujeres
Menores de 50 años	n	6	5
	%	54,5 %	45,5 %
51 a 70 años	n	14	8
	%	63,6 %	36,4 %
Más de 70 años	n	13	15
	%	46,4 %	53,6 %

Tabla 2. Distribución de los pacientes por grupos de edad en ambos sexos.

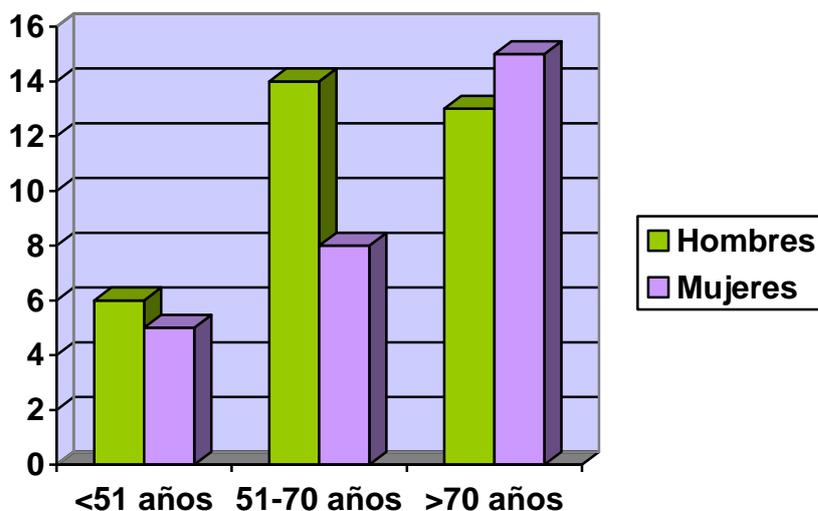


Figura 1. Gráfico de barras adosadas con la distribución por edad y sexo de los pacientes del estudio.

Para realizar el estudio los pacientes se distribuyeron en función del filtrado glomerular de la siguiente forma:

Grupo 1, Pacientes con Filtrado Glomerular ≥ 60 ml/min/1,73m² integrado por 31 pacientes. Su media de edad es de 60,16 años con una desviación típica de 20,5.

De los 31 pacientes del grupo 16 (51,6 %) son hombres y 15 (48,4 %) son mujeres.

La media de edad de los hombres del grupo es de 59,62 años con una desviación típica de 18,9.

La media de edad de las mujeres es de 60,73 años con una desviación típica de 22,8

Grupo 2, Pacientes con Filtrado Glomerular < 60 ml/min/1,73m² formado por 30 pacientes. Dentro de este grupo formamos dos subgrupos, los que presentaban filtrado glomerular entre 14 a 59 ml/min/1,73m² (n=48) y los que presentaban insuficiencia renal en grado de diálisis o filtrado glomerular ≤ 15 ml/min/1,73m² (n=13)

En el grupo 2, la media de edad fue de 71,8 años con una desviación típica de 9,02.

De los 30 pacientes del grupo 17 (56,7 %) son hombres y 13 (43,3 %) son mujeres.

La media de edad de los hombres del grupo es de 70,76 años con una desviación típica de 9,13.

La media de edad de las mujeres es de 73,23 años con una desviación típica de 9,05.

En la Tabla 3 se presenta la distribución de los pacientes por edad dentro de los dos grupos de estudio (1 y 2).

Grupos de edad	Grupo 1 n	Grupo 2 n
Menores de 51 años	11	0
De 51 a 70 años	7	15
Mayores de 70 años	13	15

Tabla 3. Distribución de los pacientes por grupos de edad en los dos grupos que componen el estudio.

1.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS.

A todos los pacientes del estudio se les determinaron algunas medidas antropométricas:

Peso expresado en (Kg) siempre en la misma báscula, por el mismo observador y con los mismos criterios (retirar exclusivamente el calzado y la ropa de abrigo).

Altura expresada en (m) realizado por el mismo observador.

Perímetro cintura (PC) expresado en (cm). Nosotros consideramos como valores de referencia los criterios de Han et al (69) que indican que valores de PC por encima de 80 y 88 cm para las mujeres y por encima de 94 y 102 en los hombres indicaban riesgo aumentado y muy aumentado de complicaciones metabólicas.

Dentro de esta variable debido al intervalo posible y para facilitar la evaluación de los datos tomamos como criterio diagnóstico de obesidad central la determinación de perímetro de la cintura mayor de (70):

- PC > 88 cm en mujeres

- PC > 102 cm en hombres

Debido a la posible variabilidad de la zona exacta de medida de perímetro abdominal consideramos seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

De esta forma se realizó la valoración de PC midiendo el perímetro en el punto medio entre la cresta ilíaca y la última costilla Figura 2.

Siempre realizado con la misma cinta métrica, por el mismo observador y tras la retirada de la vestimenta de la zona (71).

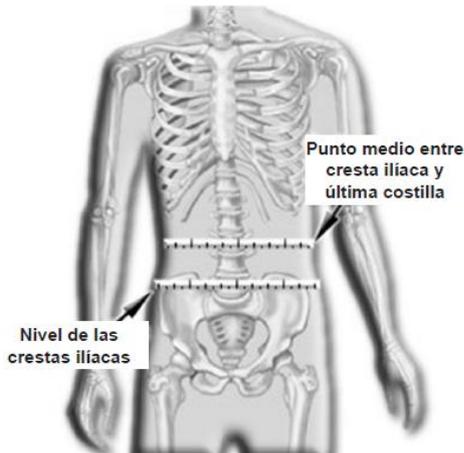


Figura 2. Medición de perímetro cintura en el punto que indica la Organización Mundial de la Salud.

El perímetro cintura presentó una media de 102,8 cm con una desviación típica de 22,02 cm y un rango que oscila entre 63 y 196 cm.

Un total de 37 pacientes (60,7 %) cumplen criterio de obesidad central, y 24 pacientes (39,3) no lo cumplen.

Con estos datos además calculamos el **Índice de Masa Corporal (IMC)** Según la fórmula (72):

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

El IMC nos sirve para valorar y clasificar el sobrepeso y la obesidad. En el año 2000 se realizó un consenso para evaluar el sobrepeso y la obesidad y de esta forma poder establecer criterios terapéuticos. En el estudio, hemos clasificado a los pacientes en cinco grupos en función del IMC y siguiendo el Consenso Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad (SEEDO)-2000 (73,74).

	IMC	Grupo Estudio
Bajo peso	< 18,5	0
Normal	18,5 - 24,9	1
Sobrepeso	25,0 - 29,9	2
Obesidad I	30,0 - 34,9	3
Obesidad II	35,0 - 39,9	4
Obesidad III (Extrema)	≥ 40	5

Tabla 4. Clasificación del sobrepeso y la obesidad en función del IMC. Consenso Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad (SEEDO)-2000.

El IMC presentó una media de 27,9 con una desviación típica de 6 y un rango entre 16 y 45. En nuestro estudio el mayor número de pacientes se encuentran en el grupo de sobrepeso con 19 (31,1 %) pacientes.

IMC	rango	n	%
Bajo peso	< 18,5	3	4,9 %
Normal	18,5 - 24,9	16	26,2 %
Sobrepeso	25,0 - 29,9	19	31,1 %
Obesidad I	30,0 - 34,9	15	24,6 %
Obesidad II	35,0 - 39,9	6	9,8 %
Obesidad III	≥ 40	2	3,3 %

Tabla 5. Clasificación de los pacientes en función de su Índice de Masa Corporal (IMC).

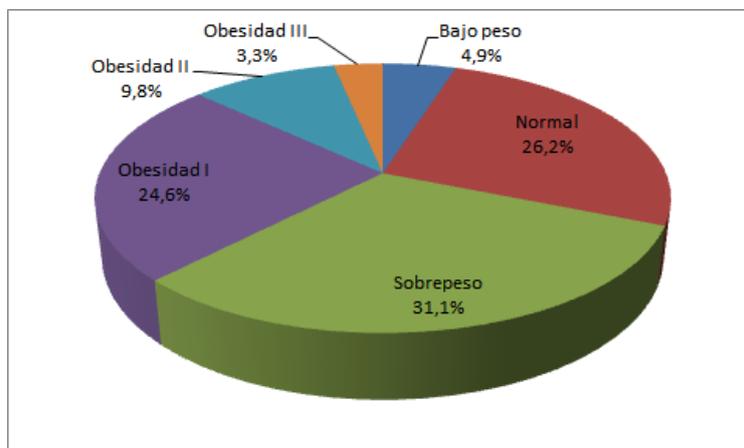


Figura 3. Gráfico de sectores de la distribución de los pacientes en función de su Índice de Masa Corporal (IMC).

1.3 HÁBITOS EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA.

Se ha recogido de forma detallada el antecedente de **tabaquismo** de todos los pacientes del estudio.

Para ello se realizan las siguientes preguntas:

- ¿Fuma usted actualmente? No se tiene en consideración a los exfumadores.
- ¿Desde hace cuanto tiempo? Expresado en años.
- ¿Cuántos cigarrillos al día fuma usted?
- Nosotros calculamos en nº de paquetes de tabaco al año según la fórmula (42,75).

$$\text{Nº Paquetes/año} = \frac{\text{Nº Cigarrillos/día} \times \text{Nº años fumando}}{20}$$

Esta fórmula es mucho más exacta y presenta gran utilidad en la evaluación de un paciente con riesgo de padecer enfermedades asociadas al tabaquismo.

La distribución del tabaquismo dentro de la población del estudio muestra 17 pacientes fumadores (27,9 %) y 44 pacientes no fumadores o exfumadores (72,1 %).

Si valoramos el Nº Paquetes/año, la media es de 33,3 con una desviación típica de 35,8 y un rango entre 2 y 150.

1.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO MÉDICO.

En el estudio se ha recogido una **medida de Presión Arterial (PA)** realizada según las indicaciones de la Guía Española de Hipertensión Arterial (76):

- Medición realizada por un médico y siempre el mismo observador.
- Esfingomanómetro de mercurio ocluyendo la arteria braquial con un manguito y auscultando los ruidos de Korotkoff.

La cifra se expresa de la siguiente forma: PA sistólica / PA diastólica.

En los pacientes diabéticos se realiza un estricto control sobre la tensión arterial, los últimos trabajos consideran que las cifras óptimas se encuentran en 130/80 mmHg. (77). Mediciones por encima de estas cifras indican hipertensión arterial mal controlada.

Todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, incluyendo la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal están más fuertemente relacionadas con la PA sistólica que con la diastólica en ambos sexos.

Además, el aumento desproporcionado de la PA sistólica conlleva un aumento de la presión de pulso que también se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.

Por ello, en el estudio hemos recogido los datos de PA y además los hemos clasificado en 5 grupos en función de sus valores siguiendo la clasificación de la Tensión Arterial en adultos promulgada por las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología y asumida por la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión (SEH-LELHA).

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Grupo
Normal	≤130	≤80	0
Normal Alta	130-139	85-89	1
HTA 1 (leve)	140-159	90-99	2
HTA 2 (moderada)	160-179	100-109	3
HTA 3 (grave)	≥180	≥110	4

Tabla 5. Clasificación de la Presión Arterial según la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión.

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAD: Presión Arterial Diastólica

mmHg: Milímetros de mercurio

De los 61 pacientes del estudio, 47 pacientes (77 %) presentaban el diagnóstico de Hipertensión arterial (HTA), y 14 (23 %) pacientes no presentaban criterios de HTA.

Presión Arterial	n	%
Normal	18	29,5 %
Normal Alta	11	18 %
HTA Leve	16	26,2 %
HTA Moderada	13	21,3 %
HTA Grave	3	4,9 %

Tabla 6. Clasificación de los pacientes del estudio en función de los resultados de Presión Arterial

Además se ha recogido el **diagnóstico de HTA** en los pacientes estudiados, caso de ser afirmativa la respuesta se analizan dos variables más (78):

- **Tiempo desde el diagnóstico de Hipertensión arterial** medido en años.
- **Tratamiento medicamentoso** que sigue habitualmente, con dos opciones de respuesta:
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
 - Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Solamente recogemos estas dos opciones porque recientemente se ha comprobado que la enfermedad renal crónica es, desde sus estadios iniciales, un factor de riesgo añadido donde la asociación de IECA y ARA II podría ocasionar un beneficio añadido.

Además, múltiples evidencias apoyan la idea de que un fármaco bloqueador del sistema renina-angiotensina como los IECA deben estar presentes en el primer escalón terapéutico de los pacientes diabéticos e hipertensos.

Por este motivo hemos recogido estos dos tipos de fármacos, ya que según lo dispuesto anteriormente deberán ser los mas empleados (79).

En el estudio, 18 pacientes (29,5 %) seguían tratamiento con IECA, 19 pacientes (31,1 %) seguían tratamiento con ARA II y 16 pacientes (26,2 %) seguían tratamiento con otros antihipertensivos.

2. OLFATOGUSTOMETRIA.

Los sentidos del olfato y gusto se valoran mediante el Barcelona Smell Test -24 (BAST-24) compuesto por 29 envases que contienen sustancias olorosas adaptadas a la población española (35). Es un test reproducible, y validado ya que ha sido estudiado en la población española sana. Lo componen 24 componentes químicos (sustancias olorosas) y 5 sustancias para el sentido del gusto.

Las sustancias se presentan aisladas en envases individuales cerrados herméticamente siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Otorrinolaringología. Se presentan en un maletín con capacidad para todos los envases y que permite su correcta colocación para una adecuada conservación en la posición correcta que pueda evitar alteración de sus características (80).

Estas sustancias exploran diversos pares craneales en función de las características del olor. Podemos explorar el primer par craneal, el quinto par craneal o el sentido del gusto.

- Exploración del primer par craneal (N. Olfatorio): 20 sustancias
- Exploración del quinto par craneal (N. Trigémico): 4 sustancias olores
- Exploración del gusto, pares craneales V, VII, IX, X: 5 sustancias.

(V par craneal o N. Trigémico, VII par craneal o N. Facial, IX par craneal o N. Glossofaríngeo, X par craneal o N. Vago)

Para la exploración del sentido del gusto, el maletín también contiene 5 sustancias que contienen los productos gustatorios (81,82) para administrar en la lengua. El envase A contiene sabor dulce, el B salado, C ácido, D amargo y E umami (que corresponde a un sabor que el paciente identifica como ácido-amargo).

Para la realización de la prueba nosotros hemos aplicado cada uno de los sabores en la zona lingual que corresponde topográficamente al reconocimiento del sabor a estudio.

La distribución de la superficie lingual en función del reconocimiento del sabor se detalla en la Figura 4 (83).

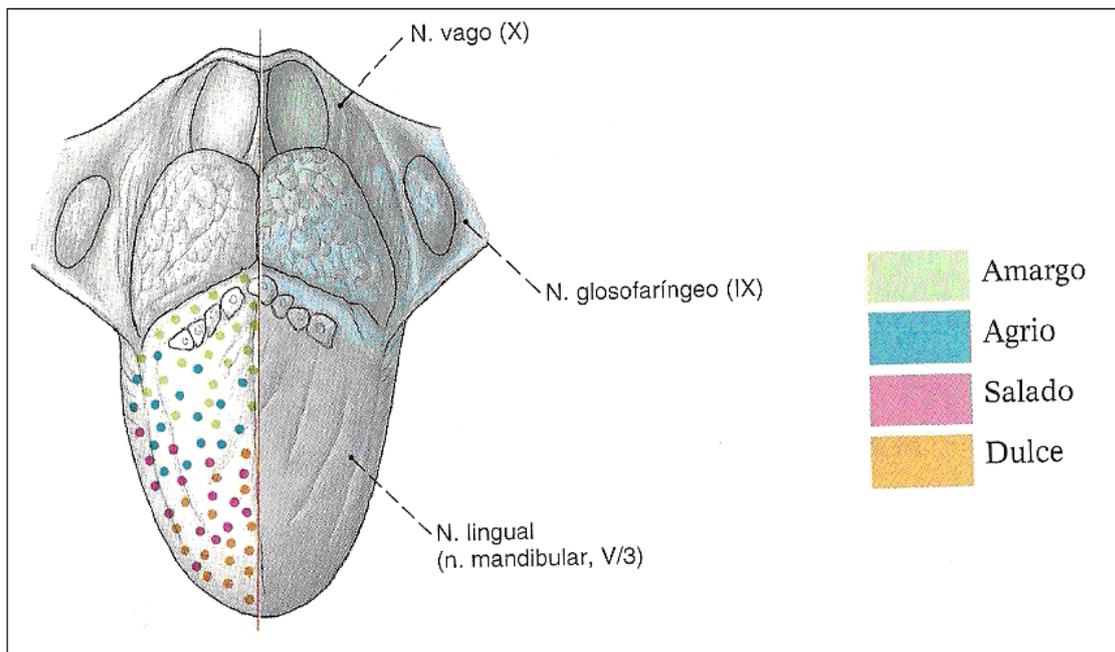


Figura 4. Imagen procedente de Putz R, Pabst R. Atlas de Anatomía Sobotta. 20ª ed. Madrid. Panamericana. 1993. Tomo I. p.104.

MÉTODOS.**1. DISEÑO EXPERIMENTAL DEL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.**

Hemos realizado un estudio descriptivo observacional con una valoración de los pacientes diabéticos de sus sentidos del olfato y gusto.

Gracias a la colaboración del Servicio de Medicina Interna del Hospital, hemos tenido acceso a los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus controlados en sus consultas externas y hemos podido obtener los datos necesarios para valoración de la función renal. Tras esto, los pacientes fueron incluidos en el estudio si aceptaban de forma voluntaria su inclusión en el mismo, cumplían los criterios de inclusión, no presentaban ninguno de los criterios de exclusión y su exploración física del área otorrinolaringológica se encontraba dentro de la normalidad.

En una única sesión para cada paciente se toman las medidas antropométricas y se revisan las determinaciones analíticas necesarias de la historia clínica.

Se valoraron el sentido del olfato:

- I par craneal: Detección de olor, Definición del olor, Conocimiento del olor, Identificación del olor y Acierto de la sustancia olorosa.
- V par craneal: Detección, Definición, Conocimiento, Identificación y Acierto del olor.

Para ello, creamos un documento escrito con información expresada de forma clara para una mayor comprensión de la realización de la prueba, así como beneficios, riesgos, confidencialidad de la información personal y voluntariedad del estudio como se refleja en la Figura 1.



Hospital Comarcal
"Santiago Apóstol"

INFORMACIÓN PARA PACIENTES:

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES OLFATORIAS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.

Sede del Estudio: Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Comarcal Santiago Apóstol Miranda de Ebro. Burgos.

Investigador Principal: Dra. Gascón Rubio

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

- Valorar el sentido del olfato de los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus.
- Valorar complicaciones de la Diabetes Mellitus sobre otros órganos diana como riñón
- Ver si existe relación entre las alteraciones del olfato y alteraciones de la función renal.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

Con este estudio conocerá de manera clara su sentido del olfato. Su capacidad para detectar olores y la identificación de los mismos.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido para saber posibles alteraciones en el sentido del olfato debidas a su enfermedad o al tratamiento que se puede administrar.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:

- Se le van a dar a oler 24 envases para las fosas nasales y 5 sustancias en la lengua para valorar el sentido del gusto.

RIESGOS ASOCIADOS:

- La realización de la Prueba NO implica ningún tipo de riesgo o efecto adverso.

ACLARACIONES:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted si no acepta la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio ni recibirá pago.
- La información obtenida durante el estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Usted también tiene acceso a la Comisión de Docencia del Hospital Santiago Apóstol sobre sus derechos en el estudio: Ctra. De Orón, s/n 09200 Miranda de Ebro (Burgos). Teléfono: 947349000.

Figura 1: Información a los pacientes de la realización del estudio

CALENDARIO.

El estudio se inició en enero de 2010 finalizando la recogida de datos en diciembre de 2011.

2. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Para poder llevar a cabo la inclusión de los pacientes según los criterios citados, a todos los pacientes candidatos a formar parte del estudio se les valoraron las siguientes variables, que aparecen reflejadas en la Tabla 1:

Exploración física	Alteraciones olfato previas	Patología ORL	Exploración ORL	
Características Sociodemográficas	Sexo	Edad		
Características Antropométricas	Peso	Talla	Perímetro abdominal	IMC
Hábitos tóxicos	Fumador	Paquetes año		
Presión Arterial	Hipertensión Arterial	Tratamiento: ARAII o IECA		
Control glucémico	HbA1c			
Valoración función renal	Tres medidas microalbuminuria	Albúmina-creatinina	Creatinina	Filtrado Glomerular
Olfatometría	I Par craneal DT, DF, CO, ID, AC	V Par craneal DT, DF, ID, AC		

Tabla 1. Variables determinadas en los pacientes del estudio.

Leyenda: IMC Índice de masa corporal, HbA1c hemoglobina glicosilada, ARA II Antagonista de los Receptores de Angiotensina II, IECA Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, DT detección de olor, DF definición del olor, Co conocimiento del olor, ID identificación del olor, AC acierto del olor.

La descripción más detallada de las variables registradas es la siguiente:

2.1 HISTORIA CLÍNICA COMPLETA Y ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA ORL.

En cada uno de los pacientes de la muestra se ha analizado la existencia o no de antecedentes personales de alteraciones del olfato en sus distintos grados (desde leve hiposmia a anosmia) mediante la realización de una exhaustiva historia clínica que incluía alteraciones olfatorias previas, cirugías previas, alteraciones neuropsiquiátricas, intoxicaciones y tratamientos previos (84,85).

2.2 EXPLORACIÓN FÍSICA.

En todos los pacientes a estudio se llevó a cabo una exploración que incluía:

- Nasofibroendoscopia flexible por ambas fosas nasales hasta cavum.
- Exploración de orofaringe.
- Palpación cervical.

Cualquier alteración en la exploración que pudiera alterar el sentido del olfato como una poliposis nasal se consideró un criterio de exclusión del estudio.

Esto permitió la exclusión de 2 pacientes del estudio. Su participación hubiera generado un sesgo debido a la existencia de patología que podría modificar las medidas olfatogustométricas.

Las dos exclusiones fueron:

- Diagnóstico de poliposis nasal no conocida durante la realización de la nasofibroendoscopia.
- Rinosinusitis aguda en la realización de la prueba olfatogustométrica.

Los restantes pacientes no presentaron patología nasal u oral que potencialmente pudiera interferir en el sentido del gusto o el olfato.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los diabéticos que voluntariamente aceptaron participar en el estudio se realizó la inclusión de 63 pacientes, dos de los cuales fueron excluidos.

2.3 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

La hemoglobina glicada HbA1c es un término referido a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea.

Constituye el 97 % de la hemoglobina total y su contacto permanente con azúcares como la glucosa hace que se incorpore a la estructura molecular proporcionalmente a la concentración de glucemia en el torrente sanguíneo durante el lapso de vida de la célula (aproximadamente 120 días) (86).

La consecución de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo II. La hiperglucemia es un importante factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes (87).

Por ello hemos incluido en la recogida de datos la medición de **hemoglobina glucosilada (HbA1c)** medida en % encontrándose dentro de la normalidad para nuestro laboratorio en los valores entre **4 a 6 %** y que nos aporta información del control glucémico en las 4 a 6 últimas semanas (55).

Se considera que en las primeras fases de la diabetes el control debe ser estricto y presentar cifras de HbA1c < 6,5 %.

La cifra asciende a HbA1c < 7,5 % si:

- Paciente es mayor de 70 años o
- Presenta complicaciones avanzadas micro ni macrovasculares en el momento del diagnóstico o
- Presenta patologías asociadas que aconsejen evitar las hipoglucemias.

2.4 FUNCIÓN RENAL.

El desarrollo de la nefropatía diabética se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Además, es la causa mas frecuente de insuficiencia renal crónica en el mundo occidental. En la actualidad, el aumento en la prevalencia de la DM2, con una edad más temprana de inicio y unas mejores medidas de detección y protección de la enfermedad cardiovascular, ha hecho que el impacto de la enfermedad renal sea mayor.

2.4.1 CREATININA.

En el estudio hemos recogido una determinación de creatinina de los pacientes para valorar su función renal en conjunto con el resto de determinaciones (88).

Para nuestro laboratorio la determinación de creatinina se mide en mg/dL y los rangos de normalidad son de 0,7 a 1,2 mg/dL.

2.4.2 MICROALBUMINURIA E ÍNDICE ALBÚMINA CREATININA.

Es el elemento fundamental en la detección sistemática de la nefropatía diabética. Se basa en cuantificar la excreción urinaria de albúmina y que se practica de forma rutinaria en todos los diabéticos tipo II desde el diagnóstico.

Esta determinación se puede realizar mediante los siguientes métodos:

- **Índice albúmina/Creatinina** en una muestra de orina aislada (el más sencillo).
- Cuantificación de **albuminuria en una muestra de orina minutada**.

En el estudio hemos recogido como indican las guías, tres mediciones de microalbuminuria MCALB 1,2,3 y una medición de índice albúmina creatinina (Albcre).

	Excreción urinaria de albúmina		Índice albúmina-creatinina en orina
	mg/dL	µg/dL	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 20
Microalbuminuria	30 - 300	20 - 200	20 - 200
Macroalbuminuria	> 300	> 200	> 200

Tabla 2. Valores para la clasificación de albuminuria e Índice albúmina-creatinina

Para nuestro laboratorio los valores de referencia son:

- MCALB: mg/L (Normal 0-20).
- Índice Albúmina/Creatinina: mg/g (Normal 0.7-1.2).

Dentro de las determinaciones de microalbuminuria y albúmina-creatinina hemos clasificado a los pacientes dentro de tres grupos en función de donde se encuentre la media de los parámetros.

Clasificación	Microalbuminuria	Albúmina-creatinina	Grupo
Normoalbuminuria	0 - 20	0 - 30	0
Microalbuminuria	20 - 200	30 - 300	1
Macroalbuminuria	> 200	> 300	2

Tabla 3. Distribución en grupos de los pacientes del estudio en función de su albuminuria e índice albúmina-creatinina.

2.4.3 FILTRADO GLOMERULAR.

En el estudio hemos realizado la determinación del filtrado glomerular de los pacientes diabéticos al ser uno de los criterios que determinan la enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una disminución de la función renal, expresado por:

- Filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73m² o
- Presencia de daño renal diagnosticado de forma directa (biopsia renal) o de forma indirecta (microalbuminuria).

Estadio	Filtrado glomerular ml/min/1,73m ²	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60 - 89	Daño renal con ligero descenso FG
3	30 - 59	Descenso moderado FG
4	15 - 29	Descenso grave FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis o diálisis

Tabla 4. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DQOI 2002 de la National Kidney Foundation.

En éste estudio, mediante el registro de los datos de Filtrado Glomerular (FG), hemos clasificado a los pacientes en dos grupos que nos indican el diagnóstico precoz de la enfermedad renal:

Grupo 1, Filtrado Glomerular ≥ 60 ml/min/1,73m² integrado por 31 pacientes, 50,8 % de los pacientes del estudio. Formado, por tanto, por pacientes con función renal dentro de la normalidad

Grupo 2, Filtrado Glomerular < 60 ml/min/1,73m² formado por 30 pacientes, 49,2 %. Que representa el grupo de pacientes con función renal alterada. Dentro de este segundo grupo encontramos 13 pacientes con filtrado glomerular menor de 15 (esto indica insuficiencia renal que requiere diálisis) y representa un 21,3 % de total de los pacientes.

Esta distinción por grupos permite la comparación de la función renal y el olfato en estos dos grupos para identificar si hay una correlación entre olfatometría y la función renal.

2.5 EXPLORACIÓN DEL OLFATO Y GUSTO MEDIANTE EL TEST BAST-24.

Los sentidos del olfato y gusto se valoran mediante el Barcelona Smell Test -24 (BAST-24) compuesto por 29 envases que contienen sustancias olorosas adaptadas a la población española (35). Es un test reproducible, y validado ya que ha sido estudiado en la población española sana. Lo componen 24 componentes químicos (sustancias olorosas).

Las sustancias se presentan aisladas en envases individuales cerrados herméticamente siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Otorrinolaringología. Se presentan en un maletín con capacidad para todos los envases y que permite su correcta colocación para una adecuada conservación en la posición correcta que pueda evitar alteración de sus características (80)

Estas sustancias exploran diversos pares craneales en función de las características del olor. Podemos explorar el primer par craneal, el quinto par craneal o el sentido del gusto.

- Exploración del primer par craneal (N. Olfatorio): 20 sustancias
- Exploración del quinto par craneal (N. Trigémino): 4 sustancias olores
- Exploración del gusto, pares craneales V, VII, IX, X: 5 sustancias.

(V par craneal o N. Trigémino, VII par craneal o N. Facial, IX par craneal o N. Glossofaríngeo, X par craneal o N. Vago)

Para la exploración del sentido del gusto, el maletín también contiene 5 sustancias para administrar en la lengua. El envase A contiene sabor dulce, el B salado, C ácido, D amargo y E umami (que corresponde a un sabor que el paciente identifica como ácido-amargo).

2.5.1 EXPLORACIÓN DEL OLFATO.

Para la exploración del olfato se emplean **esencias olorosas** que siguen el patrón de la industria de la alimentación y perfumería (66)

- 20 olores para el I par craneal (Nervio Olfatorio): Anís, Coco, Limón, Vainilla, Ahumado, Melón, Plátano, Mandarina, Almendras Amargas, Gasolina, Piña, Queso, Cebolla, Rosa, Fresa, Seta, Vahos, Clavo, Disolvente y Melocotón.
- 4 olores para el V par craneal (Nervio Trigémico): Sin olor, vinagre, sin olor y mostaza.

La prueba se realiza siempre siguiendo la misma **metodología exploratoria** y en las condiciones que detallamos (24,89):

1. Lugar bien ventilado y silencioso.
2. Ni el paciente ni el explorador emplean cremas o perfumes el día de la prueba.
3. Contenedores herméticos para evitar la emanación incontrolada de olores.
4. Temperatura y humedad constantes.
5. Se pide a los pacientes que inspiren suavemente, evitando las inspiraciones exageradas que dificultan la detección, valoración e interpretación de un olor.
6. Se coloca el envase a unos 2 cm de las fosas nasales del paciente, evitando el contacto con la piel y su posible impregnación.
7. Se obliga a contestar exclusivamente con “sí” o “no” a las preguntas que se le realizan.
8. Se realizan las siguientes preguntas con todos los envases de sustancias olorosas (90):

- | | |
|--|--------------------------|
| • ¿Percibe, nota o siente olor? | DETECTA “ DT ” |
| • ¿Es un olor fuerte? | INTENSO “ IN ” |
| • ¿Le molesta? | IRRITANTE “ IR ” |
| • ¿Es refrescante? | FRESCO “ FR ” |
| • ¿Le resulta agradable? | AGRADABLE “ AG ” |
| • ¿Puede definir el olor? | DEFINICIÓN “ DF ” |
| • ¿Lo había oído previamente? | CONOCE “ CO ” |
| • ¿Podría decir que está oliendo? | IDENTIFICA “ ID ” |
| • Escoja una de las cuatro respuestas que le propongo, una de ellas es correcta. | ACIERTO “ AC ” |

Durante la realización de la prueba rellenamos un formulario en una tabla Excel 2003. Con cada sustancia olorosa que se le da al paciente se realizan las preguntas previamente descritas. Las respuestas afirmativas o aciertos corresponden a un “1” en la tabla, las respuestas negativas o fallos corresponden a un “0”. La misma dinámica se realiza para los 24 olores de los dos pares craneales (20 para el I par craneal y 4 para el V par craneal) Tabla 5.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
DT	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
IN	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1
IR	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
FR	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0
AG	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
DF	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1
CO	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1
ID	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
AC	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1

Tabla 5. Tabla Excell con los errores o respuestas negativas que corresponden a un “0” y los aciertos o respuestas positivas que corresponden a un “1”.

Para la fila de ACIERTOS “AC” la dinámica es diferente. Se dan cuatro posibles opciones de sustancias olorosas. El paciente debe elegir una de ellas sabiendo que la correcta se encuentra siempre entre las opciones que se le presentan. Si la respuesta es correcta en el gráfico se registra un “1” si por el contrario no lo es se registra un “0”.

Durante la prueba no se puede orientar al paciente acerca de las características del olor ni ayudarle en el descarte de sustancias olorosas. En el caso de las cuatro opciones el paciente debe dar siempre una respuesta de las cuatro que se le presentan a pesar de que considere que el olor no corresponde a ninguna de ellas.

Las opciones que se proponen a los pacientes para cada uno de los envases en la opción de aciertos se detallan a continuación.

El color morado corresponde a los olores que exploran el primer par craneal y en verde la exploración del quinto par craneal.

Con los datos introducidos en la tabla durante la exploración, podremos generar una gráfica donde valoremos la detección, definición, conocimiento, identificación y aciertos de las sustancias olorosas.

Envase 1	Envase 2	Envase 3	Envase 4	Envase 5
Piña	Plátano	Cebolla	Almendra amarga	Cereza
Seta	Queso	Mandarina	Vainilla	Fresa
Anís	Vahos	Clavo	Rosa	Ahumado
Melón	Coco	Limón	Aguarrás	Limón
Envase 6	Envase 7	Envase 8	Envase 9	Envase 10
Coco	Rosa	Queso	Anís	Anís
Limón	Cebolla	Seta	Plátano	Fresa
Melón	Piña	Clavo	Almendra amarga	Coco
Vainilla	Plátano	Mandarina	Mandarina	Gasolina
Envase 11	Envase 12	Envase 13	Envase 14	Envase 15
Piña	Queso	Rosa	Limón	Cereza
Plátano	Aguarrás	Piña	Almendra amarga	Fresa
Limón	Clavo	Cebolla	Rosa	Anís
Vainilla	Mandarina	Queso	Anís	Melón
Envase 16	Envase 17	Envase 18	Envase 19	Envase 20
Aguarrás	Vahos	Cebolla	Rosa	Anís
Seta	Ahumado	Clavo	Vainilla	Melón
Melón	Melocotón	Mandarina	Aguarrás	Fresa
Coco	Gasolina	Vainilla	Plátano	Melocotón

Tabla 6. Opciones que se dan a los pacientes para las 20 sustancias olorosas del I par craneal, señalada en color la opción correcta para cada envase.

Envase 21	Envase 22	Envase 23	Envase 24
Vinagre	Mostaza	Nada	Formol
Amoniaco	Vinagre	Formol	Mostaza
Nada	Formol	Vinagre	Amoniaco
Mostaza	Amoniaco	Mostaza	Vinagre

Tabla 7. Opciones que se dan a los pacientes para las sustancias olorosas que estimulan el V par craneal.

Primer par craneal (I), Nervio Olfatorio construimos una gráfica donde el eje (Y) u ordenadas corresponde al número de aciertos o respuestas positivas para los 20 olores del Primer par craneal (I). El máximo corresponde al acierto o respuesta positiva de las 20 sustancias y el 0 a ningún acierto o respuesta positiva.

En el eje (X) o de abscisas se representan las distintas preguntas que hemos realizado al paciente para cada una de las sustancias.

Primer Par Craneal				
DT	DF	CO	ID	AC
19	14	14	12	4

Tabla 8. Tabla de registro de los resultados de la Prueba BAST-24 para la exploración del I par craneal.

- DT:** Detección de olor
- DF:** Definición del olor
- CO:** Olor conocido o no
- ID:** Identifica que es el olor
- AC:** Acierta el olor

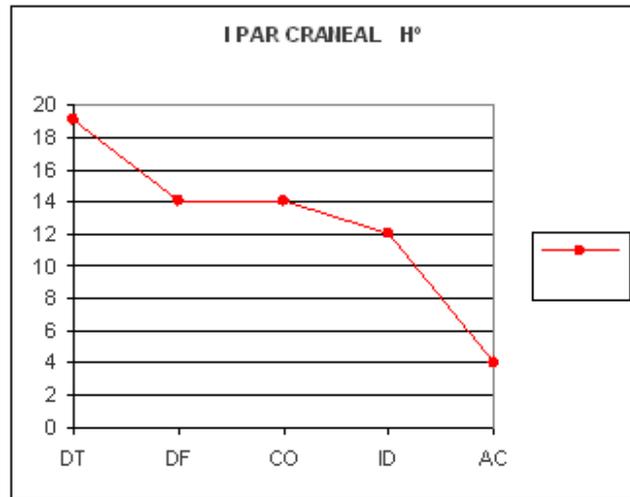


Tabla 9. Gráfico que representa los aciertos en las distintas categorías (DT, DF, CO, ID, AC) para el I par craneal.

Quinto par craneal (V) o Nervio trigémino: Realizamos la misma representación gráfica con la salvedad de ser exclusivamente 4 olores, los olores correspondientes a los números del 20 al 24.

Los envases 21 y 23 no contienen olor y por tanto deben ser identificados como sin olor o “nada”. Por el contrario 22 corresponde a **Vinagre** y 24 a **Mostaza**.

Esta exploración se debe realizar con mayor precaución debido a que las sustancias son progresivamente más irritantes, por ello se deben acercar cuidadosamente a las fosas nasales y evitar como en el resto de exploraciones el contacto de la piel con las sustancias.

La exploración del V par sirve para el estudio de las lesiones sensitivas, anestesia de la mucosa de las fosas nasales.

De nuevo en el eje de Ordenadas (Y) se coloca el máximo número de aciertos que corresponde a dos debido a que los otros dos envases no contienen olor. En Abscisas o (X) las cuatro categorías que se valoran de cada una de las sustancias, DT o detección de olor, DF o definición de olor, ID o identificación del olor y AC o acierto de las opciones que se le presentan.

Quinto Par Craneal			
DT	DF	ID	AC
2	0	0	0

Tabla 10. Tabla de registro de los resultados de la Prueba BAST-24 para la exploración del V par craneal.

DT: Detección de olor
DF: Definición del olor
CO: Olor conocido o no
ID: Identifica que es el olor
AC: Acierta el olor

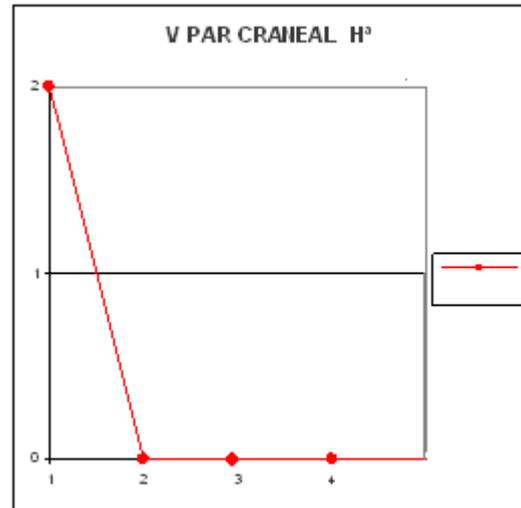


Tabla 11. Gráfico que representa los aciertos en las distintas categorías (DT, DF, CO, ID, AC) para el V par craneal.

2.5.2 EXPLORACIÓN DEL GUSTO.

Para realizar la exploración empleamos bastoncillos con punta de material no absorbente. Introducimos el bastoncillo en cada uno de los envases para realizar el test colocándolo sobre el dorso lingual en las zonas antes indicadas (91,92).

Previamente en las recomendaciones para realizar la prueba se indica no comer, beber o fumar en las horas previas a la prueba olfatogustométrica.

Le pedimos al paciente que responda si la sensación gustativa es dulce, salada, ácida, amarga o umami, que el paciente puede identificar como ácido-amargo.

Si al paciente le resulta muy fuerte alguno de los sabores se le puede dar agua para una mejor colaboración en la prueba.

Para la realización de la prueba se ha seguido la secuencia:

- Punta de la lengua para el sabor **dulce**
- Borde externo anterior para el sabor **salado**
- Borde externo posterior para el sabor **ácido**
- Detrás de la "V" lingual para el sabor **amargo**
- Área central para el sabor **umami**.

Los resultados se incluyen en la tabla 4 donde “0” corresponde a no detección del sabor o no identificación correcta del mismo y “1” es acierto y detección del sabor de forma correcta.

Debido a que el sabor umami es igual a ácido-amargo no se considera para la realización de la gráfica.

Gustometría V, VII, IX, X pares Craneales			
Amargo	Ácido	Salado	Dulce
0	0	0	0

Tabla 12. Tabla de registro de los resultados de la Prueba BAST-24 para la exploración del sentido del gusto.

AM: Amargo

AO: Ácido

SA: Salado

D: Dulce

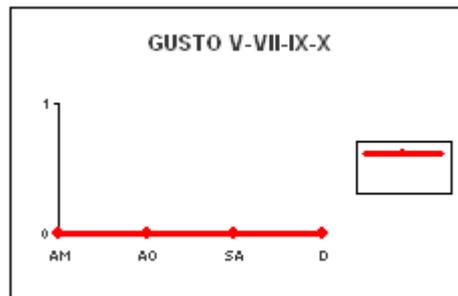


Tabla 13. Gráfico que representa los aciertos en la exploración del sentido del gusto (AM, AO, SA, D).

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA



Número Estudio: Fecha:

Alt Olfato previas: Pat. ORL: Expl. ORL:

Sexo: Edad:

OLFATO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
DT																									
IN																									
IR																									
FR																									
AG																									
DF																									
CO																									
ID																									
AC																									

GUSTO

	D	S	A	AM	UM
UM					
AM					
A					
S					
D					

Peso: Talla: Perímetro abdominal: IMC:

Fumador: Desde: Paquetes/Año:

HTA: Desde: TA:

IECA: ARA II: Otros:

HbA1c:

MCALB1: MCALB2: MCALB3:

Albcre:

Creatinina: Filtrado glomerular: mL/minuto/1,73m2 IR Grado:

I P CRANEAL

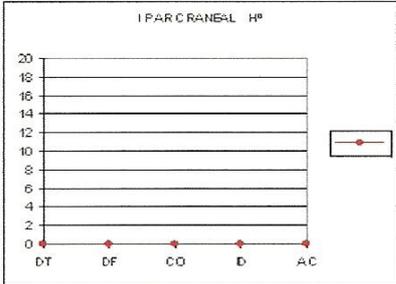
DT	DF	CO	ID	AC
0	0	0	0	0

V P CRANEAL

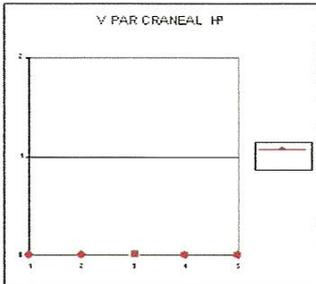
DT	DF	ID	AC
0	0	0	0

UM	0
AM	0
AO	0
SA	0
D	0
	0

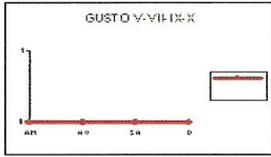
I PAR CRANEAL H^º



V PAR CRANEAL H^º



GUSTO Y-VII IX-X



I P CRANEAL % Capacidad Nariz; OLFATOMETRÍA

DETECCIÓN %

ACIERTOS %

V P CRANEAL % Capacidad Gusto; GUSTOMETRÍA

DETECCIÓN %

ACIERTOS %

Eficacia global para el Primer Par craneal 0 % Eficacia global gusto 0 %

Figura 2. Hoja empleada para la recogida de datos, variables del estudio y Test Olfatogustométrico.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 15.0. Según la presentación de los datos se han aplicado los siguientes métodos estadísticos:

- 1.- Estudio descriptivo
- 2.- Contraste de hipótesis para medias
- 3.- Contraste de hipótesis para proporciones
- 4.- Correlación

1.- Estudio descriptivo básico: Se realiza una estadística descriptiva de las variables con el objeto de describir la distribución de los datos. Las medidas que se dan son:

- En las variables cuantitativas: en las variables que siguen una distribución normal, la media (como medida de tendencia central) y la desviación estándar (como medida de dispersión) En las variables que no siguen una distribución normal, la mediana y el rango intercuartílico.
- En las variables cualitativas: Frecuencias absolutas y porcentajes, que describen la distribución de los casos en las diferentes categorías de las variables.

2.- Contraste de hipótesis para medias: El contraste de hipótesis para medias indica si existen diferencias significativas entre dos o varios grupos, o si por el contrario, las diferencias observadas pueden atribuirse al azar. En todos los casos la hipótesis nula (H_0) indica que no existen diferencias significativas entre los grupos, mientras que la hipótesis alternativa (H_1) indica que existen diferencias.

- **Comparación de dos muestras independientes: Test de la t de Student.** Esta prueba se utiliza cuando se cumplen las condiciones de normalidad y de homogeneidad de varianzas entre los dos grupos que se van a comparar, o cuando los grupos contienen más de 30 casos, ya que según el teorema central del límite se dice que a partir de este número las variables aleatorias continuas siguen aproximadamente una distribución normal. La hipótesis de igualdad de varianzas en los dos grupos se verifica con el test de Levene. Cuando las varianzas no

eran homogéneas, se ha utilizado el test de Welch (t de Student modificada).

- **Comparación de más de dos muestras independientes: Análisis de la varianza paramétrico.** Se aplica cuando se comparan más de dos grupos, calculándose el estadístico F a partir del análisis de la variabilidad entre grupos y dentro de los grupos. Cuando es significativo, se han aplicado tests de comparación múltiple que determinan entre qué grupos residen las diferencias. Cuando las varianzas son iguales, se ha utilizado el test de Tukey, y cuando las varianzas son desiguales, el test de Games-Howell.

3.- Contraste de hipótesis para proporciones: Se construyen tablas de contingencia en las que se analiza si existe asociación o independencia entre las variables que se estudian, observando si la distribución es homogénea o no en los diferentes grupos. En las tablas 2 X 2, cuando se han cumplido las condiciones de aplicación del Chi cuadrado se ha elegido la corrección de continuidad de Yates, y cuando no se han cumplido el test exacto de Fisher. En las tablas de contingencia $n \times n$, se ha elegido el estadístico Chi cuadrado de Pearson.

4.- Correlación: Se ha analizado la asociación entre dos variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

4. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial que asienta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, material humano o información identificable. Se basa en el deber del médico para proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano (93).

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales cuando sea oportuno. Así, el estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del hospital. Previamente a su inclusión, todos los pacientes dieron su consentimiento verbal y fueron extensamente informados acerca del estudio.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS.

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.

1.1 HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c).

La media de la hemoglobina glicosilada o HbA1c en los pacientes de nuestro estudio fue de 7,2 %, con una desviación típica de 1,8 % y un rango de 4,1 a 13,6 %.

La HbA1c tiene unas cifras de normalidad en nuestro laboratorio de entre el 4 y el 6 %, de modo que clasificamos a los pacientes en tres grupos en función de sus cifras de hemoglobina glicosilada: la hemoglobina glicosilada o HbA1c entre 4-6 % corresponde a cifras dentro de la normalidad; cifras entre 6,1-9 % indican una mal control glucémico y > 9 % que revelan un muy mal control glucémico.

Grupo		HbA1c (4-6)	HbA1c (6-9)	HbA1c (> 9)
Grupo 1	n	6	20	5
	%	19,4 %	64,5 %	16,1 %
Grupo 2	n	4	23	3
	%	13,3 %	76,7 %	10 %

Tabla 1. Distribución del control glucémico mediante HbA1c en los pacientes del estudio (grupos 1 y 2).

La tabla 1 nos muestra la distribución del control glucémico de los pacientes del estudio. Los hemos dividido en dos grupos en función del Filtrado Glomerular (FG). El Grupo 1 corresponde a pacientes con Filtrado Glomerular cuyas cifras se encuentran dentro de la normalidad y el Grupo 2 lo constituyen aquellos pacientes que presentan Filtrado Glomerular alterado.

Encontramos que tanto en el Grupo 1 como el 2 el mayor porcentaje de pacientes presenta cifras de HbA1c de 6 a 9 %, o lo que es lo mismo, el 64,5 % de los pacientes del Grupo 1 y el 76,7 % del Grupo 2 presentan un mal control glucémico.

El resto de pacientes de ambos grupos se distribuyen entre control glucémico normal, el 19,4 % de los pacientes del Grupo 1 y el 13,3 % del Grupo 2 y muy mal control glucémico, el 16,1 % de los pacientes del Grupo 1 y el 10 % de los que forman el Grupo 2.

En la Figura 1 podemos apreciar la distribución antes descrita de los pacientes del estudio (divididos en dos grupos por su Filtrado Glomerular) y las cifras de HbA1c que presentan (en tres grupos en función de su control).

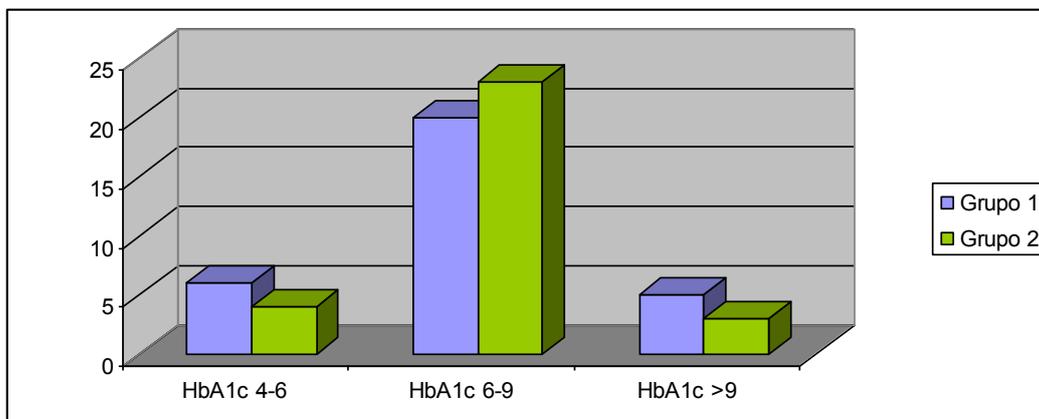


Figura 1. Distribución de la HbA1c entre ambos grupos del estudio en función de su control

1.2 FUNCIÓN RENAL.

1.2.1 Creatinina.

A todos los pacientes del estudio se les realizó una determinación de creatinina plasmática expresada en mg/dL. Los rangos de normalidad para nuestro laboratorio son de 0,7 a 1,2 mg/dL. La media de las cifras de creatinina fue de 2,4 mg/dL, con una mediana de 1,08 y una desviación típica de 3,8. El rango intercuartílico se encontraba entre 0,59 y 28,39.

1.2.2 Microalbuminuria y albúmina-creatinina.

En el estudio hemos recogido tres determinaciones de albuminuria en cada uno de los pacientes expresados en mg/L. Los pacientes se han clasificado en tres grupos en función de las cifras de excreción urinaria de albúmina.

Consideramos Normoalbuminuria entre 0-20mg/L, Microalbuminuria para resultados entre 20-200 mg/L y Macroalbuminuria para determinaciones > 200 mg/L. La Tabla 2 nos indica la clasificación de los pacientes del estudio en los tres grupos en función de su albuminuria.

Albuminuria	n	%
Normoalbuminuria	22	36,1%
Microalbuminuria	18	29,5%
Macroalbuminuria	21	34,4%

Tabla 2. Distribución de los pacientes del estudio por su albuminuria.

Otra de las determinaciones que indica la función renal es el Índice Albúmina/Creatinina, expresado en mg/g y cuyo rango de normalidad para nuestro laboratorio es de 0.7-1.2 mg/g. La media de los pacientes fue de 243,6 con una desviación de 457 y un rango intercuartílico de 245,7.

La Tabla 3 nos indica la media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico de las tres determinaciones de Albuminuria y de Albúmina/Creatinina. En la tabla se denomina Microalbuminuria a lo que realmente se debería llamar albuminuria, esto es debido a que es el nombre que el laboratorio de análisis y los artículos publicados dan a la determinación de albúmina en orina de forma genérica tanto si la cifra resultante indica normo, micro o microalbuminuria.

	Microalbu 1	Microalbu 2	Microalbu 3	Albúmina-creatinina
Media	344,1	316,1	342,7	243,6
Mediana	32,1	34,0	42,3	62,7
Desv. Típica	690,7	592,4	649,9	457,0
Rango intercuartílico	304,05	420,90	456,35	245,70

Tabla 3. Refleja la media, mediana, desviación típica y rango de microalbuminuria e índice albúmina-creatinina.

1.2.3 Filtrado glomerular.

Hemos valorado en el estudio de investigación el filtrado glomerular (FG) de los pacientes diabéticos expresado en ml/minuto/1,73m². Para su cálculo seguimos la fórmula de Cockcroft-Gault que nos indica la figura 2. Para su cálculo se tienen en cuenta cuatro variables: Edad, Peso, Creatinina sérica y Sexo.

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

(Multiplicar por 0,85 si es mujer)

Figura 2. Fórmula de Cockcroft-Gault

La media de filtrado glomerular en los pacientes del estudio era de 43,8 ml/minuto/1,73m². La mediana era de 60, siendo la desviación típica de 21,7 con un rango entre 3 y 60.

1.3 OLFATOMETRÍA.

1.3.1 Primer par craneal o Nervio Olfatorio: Detección (DT) de sustancias olorosas.

Se determinó el número de sustancias olorosas que detectaban los pacientes del estudio. Dentro del test de olfato BAST-24 encontramos 20 sustancias que estimulan el Nervio Olfatorio y 4 que estimulan el trigémino.

Por tanto la máxima puntuación de Detección (DT) de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio es 20, que indica detección completa. En nuestro trabajo, el 37,7% de los pacientes detectaron los 20 olores, que corresponde a 23 de los 61 pacientes, de los cuales 10 eran hombres y 13 eran mujeres.

Cuantos menos olores detecten los pacientes peores resultados de Detección (DT) y por tanto mayor alteración del olfato. Podemos clasificar a los pacientes en función de los olores que detecten en: Olfato completo (detectar los 20 olores), excelente (18 o 19 olores), muy bueno (de 15 a 17 olores), bueno (de 13 a 14), hiposmia leve (11 o 12), hiposmia moderada (de 8 a 10 olores), hiposmia grave (de 5 a 7 olores), hiposmia muy grave (de 1 a 4) y anosmia (no detectan ninguno de los 20 olores).

La figura 3 muestra la clasificación de los pacientes del estudio en función del número de olores que fueron capaces de detectar. En este gráfico no encontramos las categorías Hiposmia muy grave ni Anosmia debido a que ninguno de los pacientes del estudio detectó tan sólo de 1 a 4 olores que corresponde a la Hiposmia muy grave o bien 0 olores que corresponde a la Anosmia.

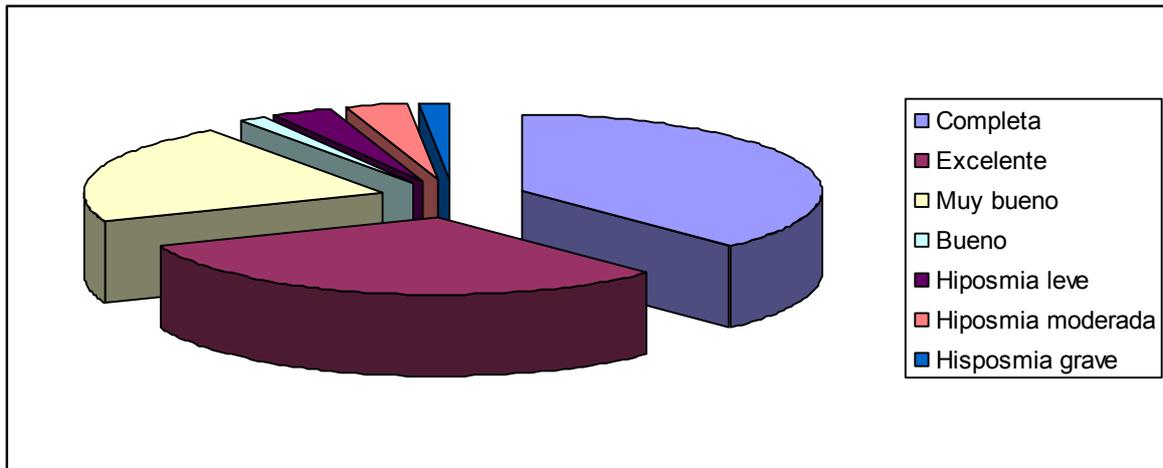


Figura 3. Distribución de las alteraciones del olfato en los pacientes del estudio.

La Tabla 4 nos muestra la distribución de los pacientes según el número de sustancias olorosas detectadas por los pacientes del estudio. La columna de la izquierda “olores” indica el número de olores detectados; “% sustancias olorosas” indica igualmente los olores detectados expresado en %; los grados de alteración olfatoria indican el grupo en el que podríamos incluir al paciente debido a su alteración olfatoria. Como hemos indicado, el 37,7 % de los pacientes presentó un olfato completo, el 31,1 % un olfato excelente, el 21,3 % un olfato muy bueno, el 1,6 % un olfato bueno, el 3,3 % tanto hiposmia leve como moderada y finalmente el 1,6 % hiposmia grave. Además podemos ver la distribución por sexos en cada una de las categorías.

También estudiamos la distribución del sentido del olfato en función de la edad de los pacientes, para ello los divididos en tres grupos: menores de 51 años; de 51 a 70 años y mayores de 70 años.

La clasificación de detección de olores distribuida por grupos de edad se muestra en la Tabla 5. En el grupo de < 51 años encontramos 11 pacientes, cuyas alteraciones olfatorias suponen el 18 % del total. De ellos, 6 pacientes presentaban un olfato completo con 20 olores detectados, 4 pacientes un olfato excelente con 18-19 sustancias olorosas y un paciente con buen olfato, de 13 a 14 olores detectados.

Olores	% sustancias olorosas	Grados de alteración olfatoria	Hombres- mujeres	% aciertos
20 olores	100 %	Completo	10	37,7 %
			13	
18 - 19 olores	90 - 95 %	Excelente	13	31,1 %
			6	
15 - 17 olores	75 - 85 %	Muy Bueno	7	21,3 %
			6	
13 - 14 olores	65 - 70 %	Bueno	1	1,6 %
			0	
11 - 12 olores	55 - 60 %	Hiposmia leve	2	3,3 %
			0	
8 - 10 olores	40 - 50 %	Hiposmia moderada	0	3,3 %
			2	
5 - 7 olores	25 - 35 %	Hiposmia grave	0	1,6 %
			1	
1 - 4 olores	5 - 20 %	Hiposmia muy grave	0	0,0 %
0 olores	0 %	Anosmia	0	0,0 %

Tabla 4. Clasificación de las alteraciones del olfato por los aciertos del test BAST-24. Distribución en los pacientes del estudio.

El grupo de 51 a 70 años lo constituyen 22 pacientes, cuyas alteraciones del olfato suponen un 36,1 % del total. Encontramos 9 pacientes con olfato completo, 5 con olfato excelente y 6 con olfato muy bueno. Finalmente 2 pacientes presentaban alteraciones del olfato, hiposmia leve y moderada.

El grupo de pacientes > 70 años lo constituyen 28 pacientes, cuyas alteraciones olfatorias representan el 45,9% del total. En dicho grupo la distribución era de 10 pacientes con olfato excelente, 8 con olfato completo, 7 muy bueno y 3 con alteraciones olfatorias; hiposmia leve, moderada e hiposmia grave.

Alteración olfativa		< 51 años	51 a 70 años	> 70 años
	Completo	n	6	9
Alt. Olfativa %		26,1 %	39,1 %	34,8 %
Excelente	n	4	5	10
	Alt. Olfativa %	21,1 %	26,3 %	52,6 %
Muy bueno	n	0	6	7
	Alt. Olfativa %	0 %	46,2 %	53,8 %
Bueno	n	1	0	0
	Alt. Olfativa %	100 %	0 %	0 %
Hiposmia leve	n	0	1	1
	Alt. Olfativa %	0 %	50 %	50 %
Hiposmia moderada	n	0	1	1
	Alt. Olfativa %	0 %	50 %	50 %
Hiposmia grave	n	0	0	1
	Alt. Olfativa %	0 %	0 %	100 %
Total	n	11	22	28
	Alt. Olfativa %	18 %	36,1 %	45,9 %

Tabla 5. Distribución de las alteraciones del olfato por grupos de edad; < 50 años, de 51 a 70 años y mayores de 70 años.

1.3.2 Primer par craneal o Nervio Olfatorio: Detección (DT), Identificación (ID) y Acierto (AC) de sustancias olorosas.

En la realización del test BAST-24 de cada sustancia olorosa que se presenta la paciente se valora: Si detecta el olor, Detección (DT); si es capaz de identificar lo que huele, Identificación (ID) y finalmente se le dan cuatro opciones de posibles olores a elegir una (en las opciones siempre se encuentra la opción correcta), Acierto (AC).

La capacidad para detectar el olor (DT) presentó la mayor de las medias de la exploración del nervio olfatorio, siendo de 17,85 olores detectados. La capacidad de Identificar (ID) dichos olores tenía una media de 7,52 sustancias olorosas y los aciertos (AC) una media de 9,57 sustancias olorosas. La Tabla 6 nos indica la media y desviación típica para las tres categorías del Nervio Olfatorio.

	I par DT	I par ID	I par AC
Media	17,85	7,52	9,57
Desviación típica	2,98	3,52	3,77

Tabla 6. Media y desviación típica de la detección (DT), identificación (ID) y acierto (AC) del estudio del I par craneal

En los dos grupos del estudio, 1 y 2 en función del filtrado glomerular valoramos la detección (DT), Identificación (ID) y % acierto (AC) de los olores que estimulaban el I par craneal. Para las tres categorías el grupo 1 (de filtrado glomerular normal) alcanzaba mayor número de sustancias olorosas detectadas, identificadas y acertadas. Estos datos quedan reflejados en la Tabla 7.

En el caso del Grupo 1 la Detección de olores del I par o Nervio Olfatorio era de 18,38 sustancias con una desviación típica de 3,15. La Identificación de 8,4 olores con una desviación típica de 3,35. En el % de Aciertos de olores, la media era de 54,8 % con una desviación típica de 20,59 %

En el Grupo 2 la Detección era de 17,3 sustancias con una desviación típica de 2,7. La Identificación 6,5 olores con una desviación típica de 3,47. En el % de Aciertos de olores, la media era de 40,6 % y la desviación típica de 13,94 %.

	Grupo	n	Media	Desviación típica
I par DT	Grupo 1	31	18,38	3,15
	Grupo 2	30	17,3	2,7
I par ID	Grupo 1	31	8,4	3,35
	Grupo 2	30	6,5	3,47
I par AC%	Grupo 1	31	54,8 %	20,59 %
	Grupo 2	30	40,6 %	13,94 %

Tabla 7. Distribución de detección (DT), identificación (ID) y acierto (AC) de las sustancias olorosas que estimulaban el I par craneal en los dos grupos de estudio.

1.3.3 Quinto par craneal o Nervio Trigémico: Detección (DT), Identificación (ID) y Acierto (AC) de sustancias olorosas.

El Test BAST-24 incluye 4 sustancias para la exploración del V par craneal o Nervio Trigémico. Al igual que para el Nervio Olfatorio estudiamos la detección (DT), Identificación (ID) y acierto (AC) de olores para el Nervio Trigémico en los pacientes del estudio. La tabla 8 muestra la media y desviación típica de los resultados del estudio.

La media de detección era de 2,01 olores siendo mayor que la media de la identificación (ID) con 0,78 olores y de acierto (AC) con 0,98 sustancias olorosas.

	V par DT	V par ID	V par AC
Media	2,01	0,78	0,98
Desviación típica	0,34	0,79	0,61

Tabla 8. Media y desviación típica de la detección (DT), identificación (ID) y acierto (AC) del estudio del V par craneal

Dividimos a los pacientes del estudio en dos grupos en función del Filtrado Glomerular. La tabla 9 refleja los resultados en la Detección (DT), Identificación (ID) y Acierto (AC) de los olores que estimulan el Nervio Trigémico.

	Grupo	n	Media	Desviación típica
V par DT	Grupo 1	31	2,03	0,40
	Grupo 2	30	2	0,26
V par ID	Grupo 1	31	0,70	0,73
	Grupo 2	30	0,86	0,86
V par AC%	Grupo 1	31	46,7 %	25,6 %
	Grupo 2	30	51,6 %	35,9 %

Tabla 9. Distribución de detección (DT), identificación (ID) y acierto (AC) de las sustancias olorosas que estimulan el V par craneal en los dos grupos de estudio.

Grupo 1: La media de detección era de 2,03 sustancias olorosas con una desviación típica de 0,40. La media en la Identificación era de 0,70 olores con una desviación típica de 0,73. El % de Aciertos presentaba una media de 46,7 % con una desviación típica de 25,6 %

Grupo 2: La media de Detección era de 2 sustancias olorosas con una desviación típica de 0,26. En la Identificación, la media era de 0,86 sustancias olorosas de las 4 que se le presentan con una desviación típica de 0,86. En el caso del % de Aciertos la media fue de 51,6 % con una desviación típica de 35,9 %.

1.4 GUSTOMETRÍA.

La Tabla 10 y la figura 4 indican el reconocimiento de sabores en los pacientes del estudio. De los 61 pacientes incluidos, 30 pacientes fueron capaces de reconocer las cuatro sustancias gustativas o sabores, lo que supone el 49,2 % de los pacientes; 14 pacientes reconocieron tres sabores y 13 de los pacientes reconocieron dos sabores. Tan sólo cuatro pacientes, el 6,6 % reconocieron sólo una de las sustancias aplicadas. No encontramos en el estudio ningún paciente no reconociera alguno de los sabores.

AC Gusto	n	%
1 sustancia	4	6,6 %
2 sustancias	13	21,3 %
3 sustancias	14	23,0 %
4 sustancias	30	49,2 %

Tabla 10. Distribución del acierto (AC) de sustancias gustativas en los pacientes del estudio.

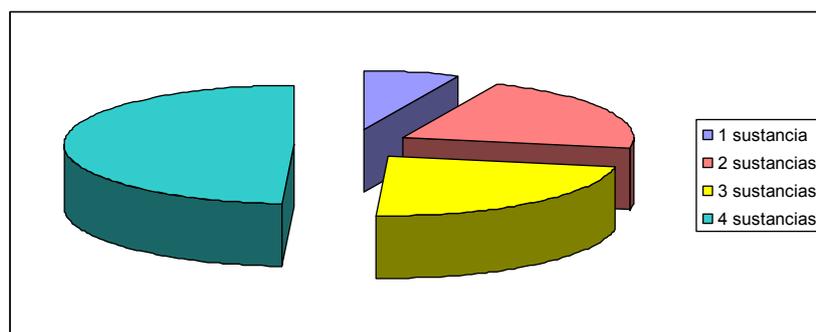


Figura 4. Aciertos en el sentido del gusto de los pacientes del estudio

La Tabla 11 nos muestra la media y la desviación típica de los sabores que reconocieron los pacientes del estudio. La media de aciertos en el sentido del gusto era de 3,14 sabores con una desviación típica de 0,98.

Si dividimos los pacientes en dos grupos en función del Filtrado Glomerular observamos que para el grupo 1, la media de sabores acertados fue de 3,19 sustancias con una desviación típica de 0,98 y para el grupo 2 de 3,10 sabores acertados con una desviación típica de 0,99.

	Grupo	n	Media	Desviación típica
Gusto AC	Total Pacientes	61	3,14	0,98
	Grupo 1	31	3,19	0,98
	Grupo 2	30	3,10	0,99

Tabla 11. Media y desviación típica de los aciertos del sentido del gusto en ambos grupos.

2. RELACIÓN ENTRE VARIABLES.

2.1 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL FILTRADO GLOMERULAR (FG) Y LA EDAD DE LOS PACIENTES.

En el estudio recogimos el Filtrado Glomerular (FG) de los pacientes medido en ml/min/1,73m² y la edad recogida en años. Valoramos si existe relación entre la edad de los pacientes y su FG de forma que a mayor edad los pacientes empeoren su Filtrado Glomerular.

La Tabla 12 nos muestra la relación existente entre edad y FG, para ello incluimos en el Grupo 1 a los pacientes con Filtrado Glomerular normal y en el Grupo 2 a aquellos con Filtrado alterado. Encontramos una relación estadísticamente significativa con una p de 0.006 en la edad entre ambos grupos del estudio con una diferencia de 2,8 años y un intervalo de confianza entre 3,48 y 19,8 años.

	n	Media ± D.E.	Diferencia (I.C 95%)
Grupo 1	31	60,1±20,5	2,8 (3,48-19,8) p=0,006
Grupo 2	30	71,8±9,02	

Tabla 12. Relación de la edad y el filtrado glomerular (grupos 1 y 2 del estudio).

2.2 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA MICROALBUMINURIA Y LA EDAD DE LOS PACIENTES.

Recogimos en el estudio la albuminuria de los pacientes clasificados en tres grupos en función de los resultados: normo, micro y microalbuminuria. De igual forma dividimos a los pacientes en tres grupos por la edad: menores de 51 años, de 51 a 70 años y mayores de 70 años.

La Tabla 13 y la Figura 4 nos muestran la distribución de los pacientes por edades y albuminuria.

En el Grupo de Menores de 51 años el 63,6 % presentan normoalbuminuria, el 27,3 % micro y el 9,1 % microalbuminuria.

En edad comprendida entre 51 a 70 años, el 50 % presentan microalbuminuria, el 31,8 % normo y el 18,2 % microalbuminuria.

Por último, en el grupo de mayores de 70 años, el 39,3 % presenta microalbuminuria, el 32,1 % macro y el 28,6 normoalbuminuria.

Edad		Normo	Micro	Macro
Menores 51 años	n	7	3	1
	%	63,6 %	27,3 %	9,1 %
De 51 a 70 años	n	7	4	11
	%	31,8 %	18,2 %	50 %
Más de 70 años	n	8	11	9
	%	28,6 %	39,3 %	32,1 %
Total	n	22	18	21

Tabla 13. Distribución de los pacientes por edades en las tres categorías por albuminuria.

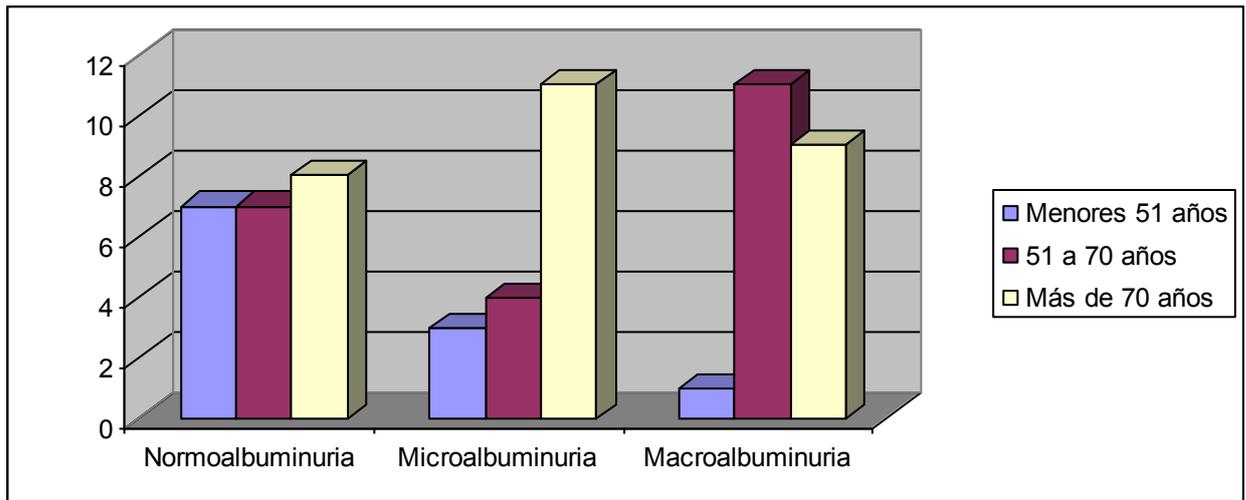


Figura 4. Distribución de la albuminuria en los tres grupos de edad.

Realizamos el análisis estadístico para encontrar la relación entre la edad y la albuminuria, la Tabla 14 nos muestra esa relación. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de albuminuria y los grupos de edad de los pacientes del estudio, puesto que la p es de 0.103

	Albuminuria	n	Media edad ± D.E	p
Edad	Normo	22	59,7 ± 19,86	0,103
	Micro	18	69,3 ± 17,23	
	Macro	21	69,3 ± 11,10	

Tabla 14. Relación entre los niveles de albuminuria y los grupos de edad.

2.3 ESTUDIO DE LA RELACION ENTRE LA OLFATOGUSTOMETRÍA Y LA EDAD DE LOS PACIENTES.

Realizamos el test BAST-24 a los 61 pacientes del estudio y los dividimos en tres grupos en función de la edad. Valoramos para cada uno de los grupos de edad los resultados del test olfatogustométrico.

La distribución por grupos de edad era de 11 pacientes menores de 51 años, 22 pacientes con edades comprendidas entre 51 y 70 años y 28 pacientes mayores de 70

años. Para cada uno de los grupos de edad valoramos los resultados en Detección de olores, Identificación y Aciertos de sustancias olorosas. Para ello empleamos 20 sustancias para explorar el Nervio Olfatorio y cuatro para explorar el Nervio Trigémino. Además empleamos cuatro sabores para estudiar el sentido del gusto. Buscamos la relación entre la edad y los resultados del test. Para ello analizamos si existían diferencias estadísticamente significativas en el número de olores detectados, el número de olores identificados y el porcentaje de olores acertados en función de la edad.

La Tabla 15 nos muestra la media de sustancias olorosas detectadas, identificadas y acertadas para cada par craneal y su desviación típica por grupos de edad. En el caso de la Identificación de sustancias por el Nervio Olfatorio, el grupo de < 51 años presentaba una media de 10,9 olores con un intervalo de confianza entre 8,7 y 13,10. En el grupo de 51 a 70 años, la media era de 7,5 olores con un intervalo de confianza entre 6,19 y 8,98. En el grupo de > 70 años, la media de identificación de olores fue de 6,14 con un intervalo de confianza entre 4,95 y 7,32.

En el % de Aciertos de olores por el Nervio Olfatorio, el grupo de < 51 años presentaba una media de 60,9 % de sustancias olorosas acertadas con un intervalo de confianza de 52,9 % a 68,83 %. En el grupo de 51 a 70 años, la media de % de aciertos era de 51,3% con un intervalo de confianza de 43,9 % a 58,6 %. Finalmente, en el grupo de > 70 años, la media fue de 40 % con un intervalo de confianza de 32,42 a 47,5 %.

En el sentido del gusto, la media del % de sabores acertados en el grupo de < 51 años era de 3,54% con un intervalo de confianza de 2,91 % a 4,17 %. En el grupo de 51 a 70 años, la media era de 3,36 y el intervalo de confianza de 3,01 % a 3,71 %. En el caso del grupo de > 70 años, la media fue de 2,82 y el intervalo de confianza de 2,41 a 3,23

En esa misma tabla, podemos observar que existía una relación estadísticamente significativa en la Identificación de olores por el Nervio Olfatorio en relación a los distintos grupos de edad, con una p de 0.001. Esto nos indica que a mayor edad peor Identificación de olores. Al haber creado tres grupos de edad, no conocemos entre cuales se da esta relación estadísticamente significativa y por ello deberemos realizar un análisis más pormenorizado que indicaremos más adelante en la Tabla 16.

También observamos que existía una relación estadísticamente significativa en los Aciertos de olores en la exploración del Nervio Olfatorio entre los distintos grupos de edad con una p de 0.003. Esto significa que a mayor edad menos aciertos de olores en la olfatometría. Al igual que en el caso anterior, al haber creado tres grupos de edad, este análisis estadístico sólo nos dice que existe una relación estadísticamente significativa, pero no exactamente entre qué grupos de los tres. Por ello deberemos completarlo con los resultados de la Tabla 16.

	Edad	n	Media \pm D.E	I.C 95%	p
I par DT	< 51 años	11	19,00 \pm 1,78	17,70 - 20,20	
	51 - 70 años	22	17,86 \pm 3,02	16,52 - 19,20	
	> 70 años	28	17,39 \pm 3,28	16,12 - 18,66	
I par ID	< 51 años	11	10,90 \pm 3,20	8,70 - 13,10	p = 0,001
	51 - 70 años	22	7,50 \pm 3,14	6,19 - 8,98	
	> 70 años	28	6,14 \pm 3,05	4,95 - 7,32	
I par AC %	< 51 años	11	60,9 % \pm 11,7 %	52,9 % - 68,83 %	p = 0,003
	51 - 70 años	22	51,3 % \pm 16,7 %	43,9 % - 58,76 %	
	> 70 años	28	40,0 % \pm 19,5 %	32,42 % - 47,5 %	
V par DT	<51 años	11	2,18 \pm 0,60	1,77 - 2,58	
	51 - 70 años	22	2,00 \pm 0,10	2,00 - 2,00	
	> 70 años	28	1,90 \pm 0,33	1,83 - 2,09	
V par ID	< 51 años	11	0,72 \pm 0,78	0,19 - 1,25	
	51 - 70 años	22	0,81 \pm 0,85	0,44 - 1,19	
	> 70 años	28	0,78 \pm 0,78	0,48 - 1,09	
V par AC %	< 51 años	11	54,5 % \pm 26,9 %	36,4 % - 72,66 %	
	51 - 70 años	22	50,0 % \pm 34,5 %	34,7 % - 65,29 %	
	> 70 años	28	46,4 % \pm 30,2 %	34,7 % - 58,14 %	
Gusto AC	< 51 años	11	3,54 \pm 0,93	2,91 - 4,17	p = 0,048
	51 - 70 años	22	3,36 \pm 0,78	3,01 - 3,71	
	> 70 años	28	2,82 \pm 1,05	2,41 - 3,23	

Tabla 15. Distribución de la olfagotometría en los tres grupos de edad.

Por último, encontramos en el sentido del gusto una relación estadísticamente significativa, en los Aciertos de sabores entre los grupos de edades con una p de 0.048. Esto nos indica que a mayor edad peor sentido del gusto, con una relación estadísticamente significativa. También deberemos complementar nuestros resultados con la Tabla 16 para conocer entre qué grupos de edad se da esta relación.

En la tabla 16 describimos de forma pormenorizada la relación estadísticamente significativa entre grupos de edad para los resultados olfatogustométricos. De esta forma podemos valorar entre qué grupos de los 3 existentes se da la relación por la olfatogustometría.

En la **Identificación de olores por el Nervio Olfatorio** se presentan 20 olores y se valora cuantos es capaz de identificar el paciente. Encontramos una relación estadísticamente significativa entre la capacidad de Identificar olores y la edad de los pacientes. La Tabla 16 nos indica entre que grupos se da esa relación.

Encontramos una relación estadísticamente significativa en la Identificación de olores con una p de 0.015 entre los menores de 51 años y el grupo de 51 a 70 años con una diferencia de medias de 3,31 sustancias olorosas identificadas y un intervalo de confianza entre 0,54 y 6,09.

La relación también era estadísticamente significativa con una p de 0.001 para la Identificación de olores entre los menores de 51 años y los mayores de 70 años; con una diferencia de medias de 4,76 olores y un intervalo de confianza entre 2,09 y 7,43.

En el **Porcentaje de Aciertos de olores por el Nervio Olfatorio**, encontramos una relación estadísticamente significativa con una p de 0.004 entre los menores de 51 años y los mayores de 70 años con una diferencia entre medias de 20,90 % de sustancias olorosas acertadas y un intervalo de confianza de 6,02 a 35,79.

Para el sentido del Gusto, al realizar el análisis entre los tres grupos encontramos una relación que al desglosarla entre grupos de edad no es estadísticamente significativa. La mejor relación se establece como indica la Tabla 16 entre los menores de 51 años y los mayores de 70 años, a mayor edad menos reconocimiento de sabor pero la relación no es estadísticamente significativa al se la p de 0.089

	Grupos de edad		Diferencia de medias	(I.C.95%)
I par ID	Menores de 51 años	51 a 70 años	3,31	0,54 - 6,09 p=0,015
		Más de 70 años	4,76	2,09 - 7,43 p=0,001
I par AC %	Menores de 51 años	Más de 70 años	20,90 %	6,02 - 35,79 p=0,004
Gusto AC	Menores de 51 años	Más de 70 años	0,72	p=0,089

Tabla 16. Relación entre grupos de edad para la Identificación (ID) y Aciertos (AC) del I par craneal.

2.4 ESTUDIO DE LA RELACION ENTRE LA OLFATOGUSTOMÉTRIA Y EL SEXO DE LOS PACIENTES.

Nuestro trabajo de investigación lo componen 61 pacientes de los cuales 33 son hombres y 28 son mujeres. Estudiamos el número de sustancias olorosas que son capaces de detectar, identificar y acertar y exponemos los datos separados por sexos.

Para el estudio del gusto valoramos los aciertos sobre los cuatro sabores que se dan a los pacientes. Igualmente estudiamos los resultados por separado para ambos sexos.

La Tabla 17 nos muestra los resultados con media, desviación típica para ambos sexos. En el caso del sexo masculino, la media de olores Detectados por el Nervio Olfatorio fue de 18, con una desviación estándar de 2,37. La Identificación media fue de 7,12 olores con una desviación típica de 3,54 y el porcentaje de Acierto medio fue de 48,3 % con una desviación de 15,64 %.

En el sexo femenino, la media de olores Detectados por el Nervio Olfatorio fue de 17,67 sustancias olorosas con una desviación estándar de 3,62. La Identificación media fue de 8 olores con una desviación típica de 3,5 y el porcentaje medio de Aciertos de olores fue de 47,3 % con una desviación de 22,4 %. En el sentido del gusto la media en el caso de los hombres fue de 3,06 sabores, con una desviación típica de 0,99 y en el caso de las mujeres de 3,25 sabores con una desviación de 0,96.

Con respecto al V par craneal o Nervio Trigémico, la Detección media de olores en hombres fue de 2,06 sustancias de las 4 que se presentan, con una desviación típica de 0,34. La media de olores Identificados fue de 0,72 olores con una desviación

de 0,80. En caso del porcentaje de aciertos, la media fue de 46,4% con una desviación de 30,2 %.

En el sexo femenino, la media de olores Detectados por el Nervio Trigémino fue de 1,9 sustancias con una desviación típica de 0,33. La media de Identificación de olores fue de 0,85, con una desviación de 0,80. El porcentaje medio de olores acertados fue de 46,4 %, con una desviación de 30,2 %.

Par craneal	Sexo	n		Estadístico p
I par DT	Masculino	33	18 ± 2,37	0,32 p = 0.67
	Femenino	28	17,67 ± 3,62	
I par ID	Masculino	33	7,12 ± 3,54	0,8 p = 0.33
	Femenino	28	8 ± 3,5	
I par AC %	Masculino	33	48,3 % ± 15,64 %	1,01 p = 0.83
	Femenino	28	47,3 % ± 22,40 %	
V par DT	Masculino	33	2,06 ± 0,34	0,96 p = 0.27
	Femenino	28	1,9 ± 0,33	
V par ID	Masculino	33	0,72 ± 0,80	0,12 p = 0.53
	Femenino	28	0,85 ± 0,80	
V par AC%	Masculino	33	51,5 % ± 31,8 %	5,08 p = 0.52
	Femenino	28	46,4 % ± 30,2 %	
Gusto AC	Masculino	33	3,06 ± 0,99	0,18 p = 0.45
	Femenino	28	3,25 ± 0,96	

Tabla 17. Relación de la olfatogustometría (para el I y V pares craneales) entre sexos.

Realizamos el análisis estadístico para valorar la relación del olfato entre ambos sexos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al ser la $p >$ de 0.05 en el sentido del olfato y gusto entre ambos sexos. La Tabla 17 nos indica la relación no significativa entre ambos sexos para las distintas categorías del test (Detectar, Identificar y Acertar los olores propuestos).

2.5 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OLFATOGUSTOMETRÍA Y EL CONSUMO DE TABACO.

Para estudiar el hábito tabáquico en nuestro trabajo de investigación, dividimos a los pacientes en dos grupos: fumadores 17 pacientes (27,9 %) y no fumadores 44 pacientes (72,1 %). Realizamos para cada uno de los grupos el estudio olfatogustométrico mediante BAST-24. En la tabla 18 indicamos por grupos de fumadores y no fumadores la media y desviación típica de olores detectados, Identificados y Acertados por ambos pares craneales.

2.5.1 Estímulo del Nervio Olfatorio (I par craneal).

El Grupo de no fumadores presentó una media de 17,38 olores detectados con una desviación típica de 3,27; frente a los 19,05 olores detectados de media por los fumadores con una desviación típica de 1,59.

La media de olores Identificados por los no fumadores fue de 6,93 con una desviación típica de 3,55. Para el grupo de fumadores, la media fue de 9,05 y la desviación típica de 3,03.

Par craneal	Grupo	n	Media ± D.E	Estadístico p
I par DT	No fumador	44	17,38 ± 3,27	1,67 p = 0.189
	Fumador	17	19,05 ± 1,59	
I par ID	No fumador	44	6,93 ± 3,55	2,12 p = 0.800
	Fumador	17	9,05 ± 3,03	
I par AC%	No fumador	44	43,97 % ± 19,27 %	13,9 p = 0.230
	Fumador	17	57,94 % ± 13,81 %	
V par DT	No fumador	44	1,97 ± 0,26	0,14 p = 0.520
	Fumador	17	2,11 ± 0,48	
V par ID	No fumador	44	0,81 ± 0,81	0,11 p = 0.690
	Fumador	17	0,70 ± 0,77	
V par AC%	No fumador	44	48,86 % ± 31,41 %	1,13 p = 0.650
	Fumador	17	50,00 % ± 30,61 %	
Gusto AC	No fumador	44	3,02 ± 0,97	0,440 p = 0.634
	Fumador	17	3,47 ± 0,94	

Tabla 18. Distribución olfatogustométrica en las poblaciones fumadora y no fumadora.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los no fumadores fue de 43,97 % con una desviación típica de 19,27 %. En el caso de los fumadores, la media fue de 57,94 % con una desviación típica de 13,81 %.

2.5.2. Estímulo del Nervio Trigémino (V par craneal).

El Grupo de no fumadores presentó una media de 1,97 olores detectados con una desviación típica de 0,26; frente a los 2,11 olores detectados de media por los fumadores con una desviación típica de 0,48.

La media de olores Identificados por los no fumadores fue de 0,81 con una desviación típica de 0,81. Para el grupo de fumadores, la media fue de 0,70 y la desviación típica de 0,77.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los no fumadores era de 48,86 % con una desviación típica de 31,41 %. En el caso de los fumadores, la media era de 50 % con una desviación típica de 30,61 %.

2.5.3. Sentido del Gusto.

La media de sabores acertados por los no fumadores fue de 3,02 con una desviación típica de 0,97 frente a los 3,47 de media de los fumadores y una desviación típica de 0,94

Realizamos el análisis estadístico para valorar si la relación encontrada en el sentido del olfato-gusto entre fumadores y no fumadores es estadísticamente significativa. En ninguno de los casos la p es $<$ de 0.05 (Detección, Identificación y Acierto) por lo que en los pacientes de nuestro estudio la relación entre el olfato-gusto y el tabaco no es estadísticamente.

Para buscar justificación a nuestros resultados estudiamos la edad de los pacientes de ambos grupos, fumadores y no fumadores.

La Tabla 19 nos muestra la edad media y desviación típica de los pacientes de ambos grupos. El grupo de fumadores presenta una edad media de 51,17 años, con una desviación típica de 19,9. En los no fumadores, la edad media es de 71,5 años con una desviación típica de 11,46.

Tabaquismo	n	Media edad \pm D.E	Diferencia (IC 95%)	Estadístico p
No	44	71,59 \pm 11,46	5,01 (12,26 - 28,56)	0.001
Sí	17	51,17 \pm 19,92		

Tabla 19. Distribución de la edad de los pacientes por hábito tabáquico

Al estudiar si existe relación estadísticamente entre la edad de los pacientes y el hábito tabaquito, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa con una p de 0.001 en la edad de los pacientes en función del hábito tabáquico. Es decir, es estadísticamente significativo que los fumadores son más jóvenes que los no fumadores o lo que es lo mismo, que cuanto mayor edad menos fumadores.

2.6 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA OLFATOGUSTOMETRÍA.

En el estudio de investigación hemos valorado el Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes. Esto nos ha permitido valorar su obesidad y clasificar la población del estudio.

Como muestra la Tabla 20, hemos analizado si existe una correlación entre el IMC de los pacientes del estudio y las cifras del estudio olfatógustométrico, Detección, Identificación de olores por los Nervios Olfatorio y Trigémino, así como el reconocimiento de sabores de la gustometría.

En ninguno de los casos existía una correlación que resulte estadísticamente significativa. El coeficiente de Pearson era de 0,24 en el caso de la identificación de olores por el Nervio Trigémino, siendo esta la mayor relación del olfato con el IMC. En el caso de la detección de olores por el Nervio Trigémino, el coeficiente era de -0,098, que tampoco resulta estadísticamente significativo.

IMC	Ipar DT	I par ID	Vpar DT	V par ID	Gusto AC
Correl.Pearson	0,173	0,175	-0,098	0,248	0,205
Sig	0,182	0,178	0,451	0,054	0,113

Tabla 20. Correlación de Pearson entre creatinina y resultados olfatógustométricos.

2.7 ESTUDIO DE LA RELACION ENTRE LA OLFATOGUSTOMETRÍA Y LA PRESIÓN ARTERIAL.

Estudiamos la relación entre la Hipertensión Arterial (HTA) y los resultados olfatogustométricos. Dividimos la población según su diagnóstico o no de HTA. Encontramos de los 61 pacientes del estudio, 47 con diagnóstico de HTA y 14 pacientes sin HTA. En la tabla 21 indicamos la distribución en ambos grupos de la prueba olfatogustométrica realizada con su media de sustancias olorosas y la desviación típica.

2.7.1. Estímulo del Nervio Olfatorio (I par craneal).

El Grupo de pacientes no hipertensos presentó una media de 19,07 olores detectados con una desviación típica de 1,63; frente a los 17,48 olores detectados de media por los hipertensos con una desviación típica de 3,20.

La media de olores Identificados por los no hipertensos fue de 9,35 con una desviación típica de 4,25. Para el grupo de hipertensos, la media fue de 6,97 y la desviación típica de 3,12.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los no hipertensos era de 60,71 % con una desviación típica de 12,5 %. En el caso de los hipertensos, la media era de 44,04% con una desviación típica de 18,8 %.

2.7.2. Estímulo del Nervio Trigémino (V par craneal).

El Grupo de no hipertensos presentó una media de 2,14 olores detectados con una desviación típica de 0,53; frente a los 2,19 olores detectados de media por los hipertensos con una desviación típica de 0,25.

La media de olores Identificados por los no hipertensos fue de 0,71 con una desviación típica de 0,72. Para el grupo de hipertensos, la media fue de 0,80 y la desviación típica de 0,82.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los no hipertensos era de 53,5 % con una desviación típica de 23,7 %. En el caso de los hipertensos, la media era de 47,8 % con una desviación típica de 32,8 %.

2.7.3. Sentido del Gusto.

La media de sabores acertados por los no hipertensos fue de 3,35 con una desviación típica de 0,92 frente a los 3,08 de media de los fumadores y una desviación típica de 0,99.

Par craneal	Grupo	n	Media ± D.E	Diferencia (I.C 95%)
I par DT	No HTA	14	19,07 ± 1,63	1,58 p = 0.080
	HTA	47	17,48 ± 3,20	
I par ID	No HTA	14	9,35 ± 4,25	0,09 (0,3 - 4,4) p = 0.025
	HTA	47	6,97 ± 3,12	
I par AC %	No HTA	14	60,71 % ± 12,5 %	16,6 % (5,9 - 27,4) p = 0.003
	HTA	47	44,04 % ± 18,8 %	
V par DT	No HTA	14	2,14 ± 0,53	0,16 p = 0.115
	HTA	47	2,19 ± 0,25	
V par ID	No HTA	14	0,71 ± 0,72	0,09 p = 0.700
	HTA	47	0,80 ± 0,82	
V par AC %	No HTA	14	53,5 % ± 23,7 %	5,69 p = 0.550
	HTA	47	47,8 % ± 32,8 %	
Gusto AC	No HTA	14	3,35 ± 0,92	0,27 p = 0.360
	HTA	47	3,08 ± 0,99	

Tabla 21. Distribución de la prueba olfatogustométrica en la población con diagnóstico de HTA y no HTA.

Realizamos el análisis estadístico para estudiar la relación entre el sentido del olfato-gusto y la hipertensión arterial.

En la **Identificación de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio**, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre los hipertensos y los pacientes no hipertensos, con una p de 0.025. Esto nos indica peor Identificación de olores por los pacientes hipertensos con respecto a los no hipertensos, con una relación que es estadísticamente significativa.

También encontramos diferencias estadísticamente significativas en los **Aciertos de olores por el Nervio Olfatorio** entre los pacientes sin diagnóstico de Hipertensión Arterial y aquellos con diagnóstico de HTA. El intervalo de confianza se situaba entre

5,9 y 27,4 con una p de 0.003. Esto indica un mayor acierto de olores por parte de los pacientes no hipertensos en comparación con los hipertensos con una relación que resulta estadísticamente significativa.

Debido a la importancia de la edad en el sentido del olfato, y al igual que hicimos en el Índice de Masa Corporal, la Tabla 22 nos muestra la relación de la edad entre los hipertensos y no hipertensos.

HTA	n	Media edad \pm D.E	Diferencia (IC 95 %)	Estadístico p
No	14	50,35 \pm 21,30	4,5	0.001
Sí	47	70,53 \pm 12,17	(29,12 - 11,22)	

Tabla 22. Distribución de la edad en los grupos de pacientes por diagnóstico de HTA.

La media de edad de los pacientes hipertensos es de 70,53 años, con una desviación típica de 12,17. En el caso de los no hipertensos, la edad media es de 50,35 años, con una desviación típica de 21,30. Estudiamos si existe una relación entre la edad de ambos grupos. Como muestra la Tabla 22, existe una relación estadísticamente significativa en la edad de los pacientes de ambos grupos con una p de 0.001. Lo que indica que los pacientes no hipertensos son más jóvenes que los hipertensos y que esta relación es estadísticamente significativa.

2.8 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OLFATOGUSTOMÉTRIA Y HbA1c.

Estudiamos la relación entre los resultados del Test Olfatogustométrico y las cifras de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).

Para su estudio, realizamos una correlación de Pearson entre las cifras que obtuvimos de Hemoglobina glicosilada HbA1c y capacidad de Detección e Identificación por el I y V pares craneales. Además valoramos el porcentaje de sabores reconocidos por el sentido del gusto. En la tabla 23 vemos el coeficiente de correlación de Pearson y su significación estadística. Para las variables comparadas, no encontramos correlación que resulte estadísticamente significativa.

HbA1c	lpar DT	l par ID	Vpar DT	V par ID	Gusto AC
Correl.Pearson	0,120	0,003	0,228	0,137	-0,062
Sig	0,355	0,98	0,078	0,292	0,637

Tabla 23. Correlación de Pearson entre HbA1c y resultados olfatógustométricos.

En ninguno de los casos existía una correlación que resulte estadísticamente significativa. El coeficiente de Pearson era de 0,22 en el caso de la detección de olores por el Nervio Trigémico, siendo esta la mayor relación del olfato con la Hemoglobina glicosilada. En el caso del reconocimiento de sabores, el coeficiente era de -0,062, que tampoco resulta estadísticamente significativo.

2.9 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OLFATOGUSTOMÉTRÍA Y LAS CIFRAS DE CREATININA.

Del mismo modo que realizamos en el caso previo valoramos si existe una correlación entre las cifras de creatinina de los pacientes del estudio y la Detección, e Identificación de olores por los Nervios Olfatorio y Trigémico. También valoramos los sabores reconocidos en el estímulo del gusto. En la tabla 24 vemos el coeficiente de correlación de Pearson y su significación estadística. Para las variables comparadas, no encontramos correlación que resulte estadísticamente significativa.

Creatinina	lpar DT	l par ID	Vpar DT	V par ID	Gusto AC
Correl.Pearson	-0,062	-0,176	-0,040	-0,103	-0,211
Sig	0,638	0,174	0,758	0,432	0,102

Tabla 24. Correlación de Pearson entre creatinina y resultados olfatógustométricos.

En ninguno de los casos existía una correlación que resulte estadísticamente significativa. El coeficiente de Pearson era de -0,21 en el caso del reconocimiento de sabores por el gusto. En el caso de la Identificación de olores por el Nervio Olfatorio, el coeficiente era de -0,176 que tampoco resulta estadísticamente significativo.

2.10 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA ALBUMINURIA Y LA OLFATOGUSTOMETRÍA.

Estudiamos la relación entre la albuminuria en sus tres grados: normo, micro y macroalbuminuria con los resultados olfatógustométricos que obtenemos con el test BAST-24.

Siguiendo esta distribución, de los 61 pacientes del estudio, encontramos 22 pacientes con normoalbuminuria, 18 con microalbuminuria y 21 con macroalbuminuria. En la Tabla 25 describimos la media y desviación típica de la Detección, Identificación y Acierto de olores para los Nervios Olfatorio y Trigémico y el sentido del gusto.

2.10.1. Estímulo del Nervio Olfatorio (I par craneal).

El Grupo de pacientes con normoalbuminuria presentó una media de 18,63 olores Detectados con una desviación típica de 3,23; frente a los 17,05 olores detectados de media por los pacientes con microalbuminuria con una desviación típica de 3,33. En los pacientes con macroalbuminuria, la media de olores detectados era de 17,71 con una desviación típica de 2,26.

La media de olores Identificados por los pacientes con normoalbuminuria era de 8,77 con una desviación típica de 3,47. Para el grupo de pacientes con microalbuminuria, la media era de 6,33 olores y la desviación típica de 3,18. En los pacientes con macroalbuminuria, la media de olores identificados era de 7,23 con una desviación típica de 3,59.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los pacientes con normoalbuminuria era de 58,4 % con una desviación típica de 20,6 %. En el caso de los pacientes con microalbuminuria, la media era de 43,6 % con una desviación típica de 16,3 %. Para los pacientes con macroalbuminuria, el porcentaje medio de aciertos era de 40,4 % con una desviación típica de 14,2 %

2.10.2. Estímulo del Nervio Trigémico (V par craneal).

El Grupo de pacientes con normoalbuminuria presentaba una media de 2,09 olores Detectados con una desviación típica de 0,42; frente a los 2 olores detectados de media por los pacientes con microalbuminuria con una desviación típica de 0,34. En el caso de los pacientes con macroalbuminuria, la media de olores detectados fue de 1,9 con una desviación típica de 0,21.

La media de olores Identificados por los pacientes con normoalbuminuria fue de 0,63 con una desviación típica de 0,72. Para el grupo de pacientes con microalbuminuria, la media era de 0,94 y la desviación típica de 0,87. Finalmente en los pacientes que presentaban macroalbuminuria, la media de olores identificados fue de 0,80 con una desviación típica de 0,81.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los pacientes con normoalbuminuria fue de 40,9 % con una desviación típica de 19,7 %. En el caso de los pacientes con microalbuminuria la media fue de 52,7 % con una desviación típica de 36,2 %. En aquellos pacientes que presentaban macroalbuminuria, el porcentaje medio de aciertos fue de 54,7 % con una desviación típica de 35 %.

Par craneal	Albuminuria	n	Media \pm D.E	I.C 95 %	p
I par DT	Normo	22	18,63 \pm 3,23	17,20 - 20,06	p = 0.24
	Micro	18	17,05 \pm 3,33	15,39 - 18,71	
	Macro	21	17,71 \pm 2,26	16,60 - 18,70	
I par ID	Normo	22	8,77 \pm 3,47	7,2 - 10,3	p = 0.08
	Micro	18	6,33 \pm 3,18	4,7 - 7,9	
	Macro	21	7,23 \pm 3,59	5,6 - 8,8	
I par AC %	Normo	22	58,4 % \pm 20,6 %	49,2 % - 67,5 %	p = 0.03
	Micro	18	43,6 % \pm 16,3 %	35,4 % - 51,7 %	
	Macro	21	40,4 % \pm 14,2 %	34 % - 46,9 %	
V par DT	Normo	22	2,09 \pm 0,42	1,90 - 2,20	p = 0.40
	Micro	18	2,00 \pm 0,34	1,82 - 2,17	
	Macro	21	1,90 \pm 0,21	1,85 - 2,05	
V par ID	Normo	22	0,63 \pm 0,72	0,31 - 0,95	p = 0.48
	Micro	18	0,94 \pm 0,87	0,51 - 1,37	
	Macro	21	0,80 \pm 0,81	0,43 - 1,17	
V par AC %	Normo	22	40,9 % \pm 19,7 %	32,15 % - 49,6 %	p = 0.29
	Micro	18	52,7 % \pm 36,2 %	34,70 % - 70,8 %	
	Macro	21	54,7 % \pm 35,0 %	38,80 % - 70,7 %	
Gusto AC	Normo	22	3,2 \pm 0,90	2,8 - 3,6	p = 0.89
	Micro	18	3,1 \pm 1,10	2,5 - 3,6	
	Macro	21	3,09 \pm 0,88	2,6 - 3,4	

Tabla 25. Distribución de los resultados olfatogustométricos por albuminuria (normo, micro y macroalbuminuria).

2.10.3. Sentido del Gusto.

La media de sabores acertados por los pacientes con normoalbuminuria fue de 3,2 con una desviación típica de 0,9 frente a los 3,1 sabores reconocidos de media en los pacientes con microalbuminuria y una desviación típica de 1,1. En el caso de los pacientes con macroalbuminuria, la media de los sabores acertados fue de 3,09 con una desviación típica de 0,88.

Realizamos el análisis estadístico para estudiar la relación entre el sentido del olfato-gusto y la albuminuria. Observamos que existía una relación y que resultaba estadísticamente significativa en el **Porcentaje de aciertos de olores por el Nervio Olfatorio** en relación a la albuminuria, para una p de 0.03. Estos datos sólo nos informan de la relación pero no conocemos entre que grupos de los tres (normo, micro o macroalbuminuria) se establece. Tabla 25.

En la Tabla 26 comprobamos que existe una relación estadísticamente significativa con una p de 0.026 en los aciertos de olores entre los pacientes que presentan normoalbuminuria y los que tienen microalbuminuria. La diferencia de medias fue de 14,79 sustancias olorosas con un intervalo de confianza de 1,51 a 28,07. Es decir, los pacientes que tienen microalbuminuria presentan menos aciertos de olores que los pacientes con albúmina normal, siendo esta relación estadísticamente significativa.

Albuminuria		Diferencia de medias	(I.C.95 %)
Normoalbuminuria	Microalbuminuria	14,79	1,51-28,07 p=0.026
	Macroalbuminuria	17,9	5,18-30,6 p=0.004

Tabla 26. Relación entre grupos por albuminuria para el % de Aciertos (AC) del I par craneal.

Encontramos igualmente una relación estadísticamente significativa con una p de 0.004 en los aciertos de olores entre los pacientes que presentan normoalbuminuria y los que tienen macroalbuminuria. La diferencia de medias fue de 17,9 con un intervalo de confianza de 5,18 a 30,6. Es decir, los pacientes que tienen macroalbuminuria presentan menos aciertos de olores que los pacientes con albúmina normal, siendo esta relación estadísticamente significativa.

2.11 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OLFATOGUSTOMETRÍA Y EL FILTRADO GLOMERULAR.

Estudiamos la relación entre el Filtrado Glomerular con los resultados olfatogustométricos que obtenemos con el test BAST-24.

Siguiendo esta distribución, de los 61 pacientes del estudio, encontramos 31 pacientes con Filtrado Glomerular normal que constituyen el Grupo 1 y 30 con Filtrado Glomerular alterado que constituyen el Grupo 2. En la Tabla 27 describimos la media y desviación típica de la Detección, Identificación y Acierto de olores para los Nervios Olfatorio y Trigémico y el sentido del gusto.

2.11.1. Estímulo del Nervio Olfatorio (I par craneal).

El Grupo de pacientes con Filtrado Glomerular normal presentó una media de 18,38 olores Detectados con una desviación típica de 3,15; frente a los 17,3 olores detectados de media por los pacientes con Filtrado Glomerular alterado con una desviación típica de 2,74.

La media de olores Identificados por los pacientes con Filtrado Glomerular normal de 8,4 con una desviación típica de 3,35. Para el grupo de pacientes con Filtrado Glomerular alterado, la media fue de 6,53 olores y la desviación típica de 3,47.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los pacientes con Filtrado Glomerular normal era de 54,8 % con una desviación típica de 20,59 %. En el caso de los pacientes con Filtrado Glomerular alterado, la media era de 40,6 % con una desviación típica de 13,94 %.

2.11.2. Estímulo del Nervio Trigémico (V par craneal).

El Grupo de pacientes con Filtrado Glomerular normal presentaba una media de 2,03 olores Detectados con una desviación típica de 0,40; frente a los 2 olores detectados de media por los pacientes con Filtrado Glomerular alterado con una desviación típica de 0,26.

La media de olores Identificados por los pacientes con Filtrado Glomerular normal fue de 0,70 con una desviación típica de 0,73. Para el grupo de pacientes con Filtrado Glomerular alterado, la media era de 0,86 y la desviación típica de 0,86.

El porcentaje medio de Aciertos de olores para los pacientes con Filtrado glomerular normal fue de 46,7 % con una desviación típica de 25,6 %. En el caso de los pacientes con Filtrado Glomerular alterado la media fue de 51,6 % con una desviación típica de 35,9 %.

2.11.3. Sentido del Gusto.

La media de sabores acertados por los pacientes con Filtrado Glomerular normal fue de 3,19 con una desviación típica de 0,98 frente a los 3,1 sabores reconocidos de media en los pacientes con Filtrado Glomerular alterado y una desviación típica de 0,99.

Realizamos el análisis estadístico para estudiar la relación entre el sentido del olfato-gusto y el Filtrado Glomerular que describimos en la tabla 27.

Observamos que existía una relación y que resultaba estadísticamente significativa en el la Identificación de olores y el Porcentaje de aciertos de olores por el Nervio Olfatorio en relación al Filtrado Glomerular.

Par craneal	Grupo	n	Media ± D.E	Diferencia(I.C 95 %)
I par DT	Grupo 1	31	18,38 ± 3,15	1.08 p = 0.15
	Grupo 2	30	17,30 ± 2,74	
I par ID	Grupo 1	31	8,40 ± 3,35	0.19 (0.2 - 3.69) p = 0.029
	Grupo 2	30	6,53 ± 3,47	
I par AC%	Grupo 1	31	54,8 % ± 20,59 %	14.17(5.1 - 23.2) p = 0.003
	Grupo 2	30	40,6 % ± 13,94 %	
V par DT	Grupo 1	31	2,03 ± 0,40	0.32 p = 0.715
	Grupo 2	30	2,00 ± 0,26	
V par ID	Grupo 1	31	0,70 ± 0,73	0.15 p = 0.44
	Grupo 2	30	0,86 ± 0,86	
V par AC%	Grupo 1	31	46,7 % ± 25,6 %	4.89 p = 0.542
	Grupo 2	30	51,6 % ± 35,9 %	
Gusto AC	Grupo 1	31	3,19 ± 0,98	0.93 p = 0.71
	Grupo 2	30	3,10 ± 0,99	

Tabla 27 Distribución de la prueba olfatogustométrica entre ambos grupos del estudio, Grupo 1 con filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73m² y Grupo 2 < 60 ml/min/1,73m².

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la **Identificación de olores por el Nervio Olfatorio** con una p de 0.029 entre los pacientes con Filtrado Glomerular normal y los pacientes con Filtrado Glomerular alterado. Presentan una diferencia de 0,19 sustancias olorosas y un intervalo de confianza de 0,2 a 3,69. Es decir, que la Identificación de olores es mejor en los pacientes con Filtrado Glomerular normal frente a los que lo presentan Filtrado Glomerular alterado, y esta relación resulta estadísticamente significativa.

También encontramos diferencias estadísticamente significativas en el **porcentaje de aciertos de olores por el Nervio Olfatorio** con una p de 0.003 entre los pacientes con Filtrado Glomerular normal y los pacientes con Filtrado Glomerular alterado. Presentan una diferencia de 14,17 % de sustancias olorosas y un intervalo de confianza de 5,1 a 23,2. Es decir, existe un mayor porcentaje de aciertos de olores en los pacientes con Filtrado Glomerular normal comparado con los pacientes con Filtrado Glomerular alterado, resultando esta relación estadísticamente significativa.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN.

1. ELECCIÓN DEL TEST DE OLFATO-GUSTO.

1.1 Características del Test.

El primer planteamiento que realizamos en el desarrollo del trabajo de investigación fue la elección del test para la valoración de los sentidos del olfato y gusto. Existen multitud de test, comercializados y fórmulas disponibles para su realización en un laboratorio farmacéutico. Se diferencian por la presentación, composición, número de sustancias que lo forman o tiempo y personal que requiere su realización.

Para realizar la prueba olfatogustométrica escogimos el BAST-24 (Barcelona Smell Test-24 o Test de olfato Barcelona-24). Nuestra elección se basó en que es un test válido, fiable y reproducible para la población española, de modo que es útil como método de screening en la práctica clínica diaria (35).

Por otra parte, el BAST-24 test cumple los criterios de Cain (incluidos en la Figura 1) para optimizar el reconocimiento de los aromas presentados (94).

- El aroma utilizado en la prueba de olfato debe ser familiar para los sujetos que utilizan el test.
- Debe haber para el sujeto una clara asociación entre el aroma y su nombre.
- Se debe ayudar al sujeto que realiza el test si viéramos que duda a la hora de determinar un aroma.

Figura 1. Criterios de Cain WS, Rabin MD. Comparability of two test of olfactory functioning. Chem Senses 1989;14:479)

Para poder realizar la elección del test idóneo para nuestro trabajo de investigación encontramos que el test BAST-24 valora el Nervio Olfatorio (o primer par craneal) y el Nervio Trigémino (quinto par craneal) con sustancias aromáticas familiares, por lo que cumple los Criterios de Cain (94). Pero como inconveniente observamos que no permite determinar el umbral olfatorio ni presenta test supraliminar (32).

Otro de los test más extendidos que si que determina umbral olfatorio es el test de Connecticut (CCCRC o Connecticut Chemosensory Clinical Research Center), compuesto por dos partes: el test de butanol que determina el umbral olfatorio del sujeto y el test supraliminar que mide la capacidad de discriminar entre distintos olores. Al igual que el BAST-24 es un test válido y fácil de fabricar.

Finalmente, revisamos el artículo de Toledano et al. del año 2005 (31) en el que se indica cómo el 74 % de los pacientes a los que se les realizó la prueba de olfato mediante el test de Connecticut manifestaron que les resultaba más difícil y extraño realizar un test en otro idioma y que los olores presentados no eran habituales en nuestro medio.

1.2 Tiempo empleado en el desarrollo del test.

El tiempo empleado para el desarrollo de la prueba olfato y gusto con el test BAST-24 es de aproximadamente 20 minutos (35), en nuestro trabajo de investigación la media de realización del test fue de 25 minutos, siendo siempre realizados por el mismo observador.

Comparando el tiempo medio para realizar el BAST-24 encontramos que es un tiempo muy similar al que Hummel et al. encuentran en su estudio llevado a cabo con “Lápices aromáticos o Sniffin Sticks”, unos 20 o 30 minutos.

De mayor duración para su realización, entre 25 y 50 minutos encontramos el CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) y el tiempo que indica Katotomichelakis en su estudio (33) necesario para realizar el test con “Lápices aromáticos o Sniffin Sticks”.

Pero también existen test de menor duración como el Cross Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) desarrollado por Doty (29), con una duración media de 5 minutos y una fiabilidad comparable al UPSIT.

Finalmente indicamos que el UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) puede ser igualmente breve al poder ser realizado por el paciente en su casa (31).

1.3 Forma de presentación y realización.

El test BAST-24 se presenta comercializado de modo que su precio incluye el maletín de sustancias olorosas (para olfato y gusto) y un prototipo de base para la recogida de datos del tipo Excell. El material se presenta en forma semisólida, lo que requiere un manejo cuidadoso pero permite alargar la vida del test y realizar una renovación bianual. La metodología del test requiere ser realizado por un observador (35).

Igualmente el UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) (95) se encuentra comercializado pero su precio resulta algo elevado. Esto es debido a su metodología, rascar y oler (“scratch and sniff”). La prueba consiste en cuatro libretas, cada una con 10 preguntas. Cada una incluye un parche pequeño de odorífero microencapsulado que es lo que encarece el precio (25,26). Por el contrario presenta la ventaja de no requerir personal entrenado para su realización.

El CCCRC no está comercializado por lo que debe elaborarse. Esta fue una de las limitaciones que encontramos en la elección del test debido a los problemas para acceder en el hospital a un laboratorio que pudiera preparar el test.

De forma global presenta un coste menor, pero la primera elaboración resulta más cara por el tiempo empleado por los farmacéuticos. Toledano et al. (31) indican que lo más caro del CCCRC es el coste del médico que realiza la prueba (o en su defecto del personal entrenado para llevarlo a cabo). En nuestro medio, teniendo en cuenta el tiempo medio de realización y el coste del facultativo que realiza la prueba el importe por test es de 1,13 euros.

Siguiendo la misma línea económica, Hummel et al. (96) comentan que su “test de función olfatoria de cuatro minutos” tiene un ratio coste-beneficio satisfactorio pero en su estudio no aporta datos económicos concretos que nos permitan comparar.

En nuestro caso valoramos favorablemente la comodidad del test preparado, presentado en un maletín cerrado, de fácil transporte y buena conservación. Figura 2.



Figura 2. Maletín con el BAST-24 contenido en los envases

1.4 Variables a estudio.

Cada uno de los test que hemos comentado presenta sus particularidades, igualmente son las distintas variables que cada uno de ellos valora. En la toma de decisión para elegir el test para nuestro trabajo esta fue una de las más importantes.

Las variables que determina el “Sniffing Sticks” son tres, OT (Odor Thresold o Detección de olor), OD (Odor Discrimination o Discriminación de olor) y OI (Odor Identification o Identificación de olor) para 16 olores (33,34).

El UPSIT tan sólo informa de los aciertos por elección forzada (de cuatro posibles respuestas el paciente debe elegir una) en cuatro libretas con 10 sustancias olorosas (25).

El CCCRC aporta información del umbral de I-Butanol, el umbral del test de olfato. La prueba finaliza cuando identifica en tres ocasiones el olor en el mismo envase (32). El test supraliminal mide la capacidad de discriminar olores, se compone de ocho envases con teniendo 5gr de la sustancia en envases de 180ml. El paciente tiene una lista con 20 olores y la puede consultar durante la prueba.

El BAST-24 nos aporta más información, DT (Detección) indica si el paciente es capaz de detectar olor, ID (Identificación) si el paciente reconoce la sustancia que se le presenta y AC (Acierto), al paciente se le dan cuatro opciones sabiendo que entre ellas está la correcta, debe indicar de las cuatro cuál es la que cree que ha oído. Estas sustancias estimulan el Nervio Olfatorio o I par craneal y el Nervio Trigémino o V par craneal. También se valora el sentido del gusto, con AC (aciertos) de sustancias que se colocan en la lengua para valorar el gusto, indicamos si el paciente reconoce el sabor.

El BAST-24, presenta datos de normalidad para nuestra población por grupos de edad, género y hábito tabáquico. Igualmente, UPSIT presenta datos normalizados para varones y mujeres en diferentes grupos de edad (32,95).

Toledano et al. (32) indican que no existen datos normalizados para el CCCRC pero por el contrario Tsukatani et al. (41) realizan una tabla comparativa de los datos de normalidad comparando el CCCRC con el JSO (Jet Stream Olfactometer Test) que podemos ver en la Tabla 1.

Categorías de función olfatoria basado en la puntuación de CCCRC y JSO		
Diagnóstico	Puntuación CCCRC	Puntuación JSO
Normal	90, 100	$\leq 1,0$
Hiposmia leve	70, 80	1,1 – 2,5
Hiposmia moderada	50, 60	2,6 – 4,0
Hiposmia severa	20, 30, 40	4,1 – 5,5
Anosmia	0, 10	$\geq 5,6$

Tabla 1 Clasificación de la función olfatoria en función de los test CCCRC y JSO, de Tsukatani T, Reiter ER, Miwa T, Costanzo M. Comparison of diagnostic findings using different olfactory test methods. Laryngoscope.2005;115:1114-7

CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

JSO: Jet Stream Olfactometer

Al igual que Tsukatani, Cardesin et al. (35) dan una tabla que permite clasificar la función olfatoria y definir las alteraciones del olfato a partir de la realización del test BAST-24. Podemos ver la clasificación de Cardesin en la Tabla 2.

Patrón olfativo según BAST-24

TIPO DE ALTERACIÓN OLFATIVA

Nº de olores	%	OLFATO
20	100	
19	95	Excelente
18	90	
17	85	Muy Bueno
16	80	
15	75	
14	70	Bueno
13	65	
12	60	Hiposmia Leve
11	55	
10	50	Hiposmia Moderada
9	45	
8	40	Hiposmia Grave
7	35	
6	30	
5	25	Hiposmia Muy Grave
4	20	
3	15	
2	10	Anosmia
1	5	
0	0	

Tabla 2 Clasificación de las alteraciones olfatorias a partir de los resultados obtenidos mediante el test BAST-24.

Siguiendo la clasificación anterior, en nuestro trabajo de investigación no encontramos ningún paciente con hiposmia muy grave (de uno a cuatro aciertos) ni anosmia (cero aciertos). Revisando otros estudios, encontramos el realizado en Alemania en 2004, Landis et al (97) donde se valoraron 1240 sujetos mediante “Sniffing Sticks”. Sus resultados son muy interesantes puesto que obtienen 55 pacientes considerados funcionalmente anósmicos, que supone 4,7 % de los pacientes estudiados. Un 16 %, 189 pacientes presentaron hiposmia.

La diferencia con nuestros resultados radica en que en ese estudio se consideran tan sólo tres categorías de alteración olfatoria. El estudio indica que menos

de 8 aciertos se considera anosmia; entre 8 y 12 aciertos hiposmia y más de 12 aciertos es normosmia. Si nos fijamos, los test CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) y JSO (Jet Stream Olfactometer) consideran en lugar de tres, cinco categorías de alteración olfatoria (olfato normal, hiposmia leve, hiposmia moderada, hiposmia severa y anosmia), Tabla 1. Por último, el test BAST-24 permite clasificar las alteraciones del olfato en ocho categorías según indica la Tabla 2, (completo, excelente, muy bueno, bueno, hiposmia leve, hiposmia moderada, hiposmia grave, hiposmia muy grave, anosmia). En nuestro trabajo de investigación, el mayor porcentaje de pacientes del estudio se encontraba en la detección completa de las 20 sustancias olorosas con 23 pacientes de los 61 pacientes, el 37,7 %.

En cuanto al del sentido del Gusto, empleamos igualmente el BAST-24 con las sustancias que incluye. Naka et al. (67) incluyen en su test para el sentido del gusto 4 concentraciones de 4 posibles sabores (dulce, salado, ácido y amargo). Nosotros no consideramos umbral para cada uno de los sabores como indica Naka.

Al igual que Vennemann (98) no consideramos el sabor “umami” en el test debido a que en la población hay un vago concepto del sabor del glutamato monosódico que se puede considerar ácido-amargo. Para evitar posible confusión en el término no incluimos este sabor al test de nuestro trabajo de investigación.

En el estudio, 30 de los 61 pacientes incluidos, lo que supone el 49,2 % reconocieron los 4 sabores. Tan sólo 4 pacientes, el 6,6 % reconocieron sólo uno de los sabores. No encontramos en el estudio ningún paciente no reconociera alguno de los sabores. Esto nos hace ver lo difícil que resulta comparar estudios que valoran los sentidos del olfato y gusto. Por una parte, nos encontramos con test muy distintos, por su presentación, composición, número de sustancias que lo forman, tiempo empleado para su realización, precio, accesibilidad, olores que resultan familiares para algunas poblaciones y que para otras resultan desconocidos,... Por otra existe la opción de realizar test para valorar el umbral en olfato, gusto que ofrecen algunos test y que no es posible realizar en otros.

Finalmente y para nosotros la más importante, encontramos grandes diferencias entre las clasificaciones de las alteraciones olfatorias que ofrecen los distintos test en función de la puntuación obtenida. Se pueden clasificar las alteraciones de un mismo sentido, el olfato desde en tres hasta en ocho categorías.

Para nosotros esas diferencias hacen que no podamos comparar nuestros resultados con otros como los de Landis et al. (97) donde el 4,7 % de los sujetos

presentan anosmia. En ese estudio sólo existen tres tipos de alteraciones olfatorias, frente a la clasificación en ocho que nos ofrece el BAST-24.

Por tanto, escogimos el BAST-24 como test para valorar el olfato y no encontramos al revisar la bibliografía una comparación de la clasificación de este test con otros que tienen mayor difusión como CCCRC o UPSIT.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO.

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad con una elevada prevalencia en nuestro país, se estima para el caso de la Diabetes tipo II, entre el 4,8 y el 18,7 % de la población (63). En nuestro trabajo de investigación se incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo I o II. La elevada prevalencia y por tanto el fácil acceso a un número elevado de pacientes con ese diagnóstico fue un motivo importante para la elección de ésta población.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio contamos con la colaboración del Servicio de Medicina Interna del Hospital. Esto nos permitió cumplir de forma rigurosa los criterios de inclusión y tener acceso a analíticas seriadas y estudio de la función renal.

Haciendo un repaso bibliográfico, encontramos que se han realizado diversos estudios de olfato en poblaciones diabéticas. Comenzamos con Patterson en 1966 (65) con su publicación en Nature. Patterson, presentó un estudio sobre 56 pacientes diabéticos y 56 pacientes sanos en los que exploraba el sentido del olfato con olor a café y el gusto con sabor salado. Llegamos a los más recientes con Naka y su artículo de 2010 (67). En él, Naka justifica la elección de la población diabética para el estudio al afirmar que se ha demostrado la alteración quimiosensorial en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, pero el significado clínico en relación con el estado de la enfermedad permanece poco claro.

Si seguimos revisando, encontramos varios artículos de Le Floch. Su línea de investigación indica según dos de sus estudios (66,72) que existe una asociación entre las alteraciones olfatorias de los diabéticos y la incidencia de complicaciones micro y macroangiopáticas. En concreto, encontramos algún artículo dedicado en exclusiva al sentido del gusto y la Diabetes Mellitus (92). Con respecto al sentido del gusto, concluye que su función es un parámetro del curso de la diabetes y puede ser útil en el

seguimiento de la enfermedad sin aclarar la relación exacta. Para el sentido del olfato concluye que no se puede conocer el mecanismo preciso de su alteración pero deja muy claro que el olfato y el gusto se ven alterados en los pacientes diabéticos.

Estos últimos artículos, con líneas de investigación abiertas junto al acceso a la población con diagnóstico de Diabetes Mellitus nos abrió el campo para realizar nuestro trabajo de investigación.

3. LA IMPORTANCIA DE LA EDAD EN LOS SENTIDOS DEL OLFATO Y DEL GUSTO.

La estructura nasal y la fisiología olfatoria se ven afectadas de forma directa por el proceso de envejecimiento y de forma indirecta por otros muchos factores. Los cambios incluyen reducción de la sensibilidad, intensidad, capacidad de identificación y de discriminación (18). La capacidad de identificación de olores sufre una fuerte caída en la sexta y séptima décadas de la vida, de tal forma que más de la mitad de la población entre 65 y 80 años presenta disminución de su sentido del olfato (17).

Entre sus causas, además de alteraciones en el sistema mucociliar o degeneración del bulbo olfatorio encontramos que existe una mayor frecuencia de traumatismos craneoencefálicos relacionados con las caídas, algunas medicaciones como antihipertensivos o antiinflamatorios, alteraciones en los neurotransmisores o alteraciones hormonales (18).

La importancia de las alteraciones olfativas por el envejecimiento radica en que existen otros efectos negativos medibles en la vida de los pacientes, como la alteración de la percepción agradable de los alimentos que puede conllevar una disminución del estado nutricional (17).

Nos encontramos en la situación opuesta con la población pediátrica. En nuestro trabajo de investigación consideramos como criterio de inclusión edad mayor o igual a 18 años. Uno de los motivos fue la dificultad de realizar la olfatometría adaptada a población pediátrica.

En este sentido Dalton et al. (28) en su estudio de 2011 valoran el empleo de un del test de olfato en población pediátrica. En él comparan dos test de olfato en pacientes de edades comprendidas entre los 3 y los 17 años. Confirman que los

pacientes de estas edades pueden comprender y realizar el test de forma correcta. Siendo el tiempo empleado para su realización mayor en los menores de 5 años.

Una de las conclusiones más llamativas es que los resultados de los pacientes de edades comprendidas entre 5 y 9 años son similares a los encontrados en la octava década de la vida, edad en la que existen alteraciones olfatorias. La duda no resuelta queda en si el desarrollo cognitivo y del lenguaje son los responsables del pobre rendimiento que se obtiene en el test de olfato en esas edades.

Otra de las conclusiones y quizá la más importante que nos hizo decidir el no incluir población pediátrica en nuestro trabajo de investigación fue el echo de que no existen datos de normalidad en el test de olfato adaptados por grupos de edades. Además, el test que se ha empleado en estudios con población pediátrica es el “six-item NIH Toolbox Pediatric Odor Identification”. Un test con tan sólo seis olores, breve y adaptado a población pediátrica que no nos permitiría la comparación con el BAST-24 de los adultos y que evidentemente aporta menos información.

La mayoría de los estudios revisados indican que la edad influye en los resultados olfatométricos (independientemente del test empleado). Toledano et al. (32) en su estudio de 2003, encuentran que la edad es la variable que más influye en el olfato de los sujetos normales empleando para su estudio el test de Connecticut. Cain et al. (30) realizan un estudio empleando igualmente el test de Connecticut, en sus conclusiones, indica que existe un declive del olfato a partir de la alta media edad, sin aclarar la edad exacta para dicha alteración. Ship et al. (27) refieren las dramáticas diferencias en la capacidad de identificación de olores relacionado con el envejecimiento. Igualmente Landis et al. (97) encuentran empeoramiento del olfato con el aumento de edad, en este caso el test de olfato empleado fue el “Sniffin Sticks o barras de olor” y la población incluida 1240 sujetos. Para Cardesin et al. (35) en su estudio de 2006 empleando BAST-24, la mayor pérdida de función olfativa en la población ocurre a partir de los 65 años.

En nuestro trabajo de investigación sobre población diabética, obtuvimos similares resultados empleando el test BAST-24, de modo que la media de edad de nuestros pacientes fue de 65,9 años con un rango que oscilaba entre 18 y 89 años, con una desviación típica de 16,8. Así, observamos que existía una relación estadísticamente significativa con una p de 0.001 en la Identificación de olores (por el Nervio Olfatorio) en relación a la edad de los pacientes. Encontramos esa relación entre los grupos de pacientes menores de 51 años y el grupo de edad comprendida

entre 51 y 70 años. En ellos encontramos una relación estadísticamente significativa en la Identificación de olores con una p de 0.015. Igualmente encontramos una relación estadísticamente significativa en la Identificación de olores entre los menores de 51 años y los mayores de 70 años, con una p de 0.001.

Al emplear un test que permite valorar diferentes aspectos, encontramos igualmente otras relaciones. En el caso del porcentaje de Aciertos de olores por el Nervio Olfatorio, la relación era estadísticamente significativa con una p de 0.003 entre los menores de 51 años y los mayores de 70 años. Esta alteración en la Identificación de olores con la edad puede deberse a la alteración de la memoria olfativa relacionada con el envejecimiento (35), según lo indicado por Cardesin en su estudio.

Otro de los aspectos importantes en relación a la edad son dos enfermedades que presentan alteraciones del olfato: la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. La primera de ellas se caracteriza histológicamente por ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en la mayoría de las vías centrales olfativas (17). Por otra parte, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan pérdidas neuronales en el bulbo olfatorio y en los tractos (52). Estos datos nos orientaron en la creación de los criterios de inclusión y exclusión evitando que pacientes con estas alteraciones pudieran ser incluidos en el estudio. Un aspecto a destacar de los estudios sobre la Enfermedad de Parkinson y el olfato es el método y lo que valora Landis et al. en el estudio de 2009 (98). En él, se explora el sentido del olfato de 45 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson. Emplea "Sniffin Sticks o barras de olor" para explorar el olfato (ortonasal) y lo compara con las alteraciones del olfato retronasal valorado mediante la aplicación en la cavidad oral de polvo aromatizado.

4. LOS SENTIDOS DEL OLFATO Y DEL GUSTO Y SU RELACIÓN CON EL SEXO DE LOS PACIENTES.

El trabajo de investigación lo componen 61 pacientes de los cuales, 33 son hombres y 28 son mujeres. Estudiamos mediante BAST-24 el número de sustancias olorosas que son capaces de Detectar, Identificar y el porcentaje de sustancias que son capaces de Acertar, explorando el Nervio Olfatorio, Trigémino. Empleamos cuatro sabores para explorar el sentido del gusto.

Los resultados obtenidos por otros estudios son dispersos como Le Floch JP et al. (72). Su estudio determinó el sentido del gusto empleando electrogustometría y gustometría química. El estudio estaba formado por dos grupos, pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus en tratamiento con insulina y pacientes control sanos. En él no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el sentido del gusto entre ambos sexos.

Por el contrario Ship et al. (27) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la realización del Test UPSIT mejores resultados olfatométricos en el sexo femenino. El resultado se realizó en población sana. Igualmente, Cardesin et al. (35) obtuvieron como resultado de aplicar el Test BAST-24 sobre población sana mejores puntuaciones en la identificación de sustancias olorosas para los Nervios Olfatorio y Trigémico. Pero al igual que nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la Detección de sustancias olorosas entre sexos para los Nervios Olfatorio y Trigémico.

En nuestro trabajo de investigación no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la Detección, Identificación o Aciertos de sustancias olorosas tanto para el Nervio Olfatorio como el Nervio Trigémico. Tampoco en el sentido del gusto los aciertos de sabores presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo.

En las diferencias en el sentido del olfato en cuanto al sexo, encontramos en la bibliografía un estudio a destacar; Landis et al. de 2004 (97). En él, encuentran realizando el estudio sobre población sana, que las mujeres en tratamiento anticonceptivo oral obtienen mayor puntuación en la Identificación de olores. En estudios con animales, parece que los estrógenos pueden tener efectos protectores sobre el epitelio olfatorio. Estos resultados pueden quedar en duda debido a que según refiere Landis, un reciente estudio realizado sobre mujeres postmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal sustitutivo no encontró diferencias en el sentido del olfato entre ambos grupos. De todas formas, una de las conclusiones es que sería posible que las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales obtuviesen mejores puntuaciones debido a que las hormonas del tratamiento podrían compensar las fluctuaciones fisiológicas producidas durante el ciclo menstrual.

Nosotros no tuvimos en cuenta las posibles alteraciones en pacientes con tratamiento hormonal debido a la pequeña muestra que teníamos con tan sólo 28

mujeres y lo poco clara que todavía permanece esa relación sin un mecanismo exacto que lo relacione.

5. TABAQUISMO Y OLFATO.

En este apartado, al igual que en el anterior, los resultados publicados son heterogéneos. Weinstock et al. (68) concluyen que existe una relación entre el consumo de tabaco y la disminución en la capacidad para identificar olores. Por el contrario, Le Floch (66) no encuentra relación entre los grupos de pacientes que consumen tabaco y alcohol y aquellos que no consumen. En otro estudio del mismo autor (72) encuentra diferencias pero no estadísticamente significativas. Igualmente, Landis et al (97) no encuentran que el tabaco afecte de manera significativa a la función olfatoria. Tampoco son concluyentes los resultados de Brämerson et al. (48) entre los fumadores y no fumadores.

Cardesin et al. (35) concluyen que mediante BAST-24 no existen diferencias en la DT (Detección) y AC (Acierto) para el I y V pares craneales entre fumadores y no fumadores, pero los no fumadores obtienen mejores puntuaciones en la ID (Identificación) para el V par craneal. Incluso algunos estudios han demostrado la relación entre dosis de tabaco y alteración olfatoria.

Vennemann et al., en su trabajo de 2008 (99), presentan un estudio sobre 1312 pacientes sanos en los que se realizó el test de olor "Sniffin Sticks o barras de olor", en él, concluye que un elevado porcentaje de la población presenta alteraciones del sentido del gusto y olfato, especialmente, los fumadores importantes (más de 20 cigarrillos al día) contribuyen con su hábito a dichas alteraciones sensoriales.

En nuestro trabajo de investigación, 17 pacientes eran fumadores (27,9 %) y 44 (72,1) no fumadores. Al realizar el test de olfato BAST-24, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguno de los dos pares craneales, Nervio Olfatorio ni Trigémino para la Detección, Identificación o Acierto de sustancias olorosas. Tampoco encontramos que la relación sea estadísticamente significativa en el caso del sentido del gusto entre los grupos de fumadores y no fumadores. Al igual que nosotros, Vennemann (99) concluye que en su trabajo que no encuentra diferencias en el sentido del gusto entre fumadores y no fumadores.

En nuestro estudio de investigación consideramos que la causa de nuestros resultados está en la edad de nuestros pacientes. La edad media de los no fumadores es de 71,59 años con una desviación típica de 11,46 frente a los 51,17 años de media de los fumadores con una desviación típica de 19,9. Las diferencias entre las edades de ambos grupos son estadísticamente significativas. Por esta causa, los pacientes fumadores a pesar de su tabaquismo al ser más jóvenes que los no fumadores presentan mejores resultados en la olfatometría. Esto nos reafirma en que la variable que más afecta al sentido del olfato es la edad.

6. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) Y EL OLFATO.

En este término, los resultados obtenidos en los diferentes estudios son más homogéneos. Naka et al. (67) en su estudio sobre población diabética no encuentran relación estadísticamente significativa entre la electrogustometría y la HbA1c. Similares resultados obtiene Le Floch et al. (92), ya que concluye en su estudio que la influencia del control glucémico en el sentido del gusto no está clara. Otro estudio con similares conclusiones, es el de Weinstock et al. (68), que indica que la HbA1c no se correlaciona con la capacidad olfativa. Contrariamente a esto, lo que si se relaciona con los niveles de HbA1c es la prevalencia de complicaciones relacionadas con la diabetes, además de aportarnos información del control glucémico.

Al igual que los resultados obtenido por los autores descritos, en nuestro trabajo de investigación, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y capacidad de Detección, Identificación para el los Nervios Olfatorio y Trigémino ni en los Acieros para el sentido del gusto.

Otro dato que obtuvimos de nuestro trabajo es el mal control glucémico de la población diabética, ya que 43 pacientes, el 70,49 % presentaban cifras de HbA1c entre 6 y 9 % lo que indica un mal control glucémico, siendo el adecuado el encontrado en cifras entre 4 y 6 %.

7. OLFATO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

El Índice de Masa Corporal o IMC presentó en los pacientes de nuestro trabajo de investigación una media de 27,9 con una desviación típica de 6. Si realizamos la

clasificación de los pacientes, el mayor porcentaje, el 31,1 % se encontraba en el grupo de sobrepeso, con un IMC entre 25 y 29,9.

Revisando la bibliografía publicada, encontramos que Le Floch et al. (66) describen en su estudio que a pesar de que el IMC no se considera un factor de confusión no está claro si los pacientes obesos presentan alteraciones olfatorias por dicha causa.

También dudosa queda la relación entre las deficiencias vitamínicas y la disminución de zinc sérico con las alteraciones del olfato; no pueden ser excluidas como causas pero tampoco queda clara su influencia en el olfato. En otro estudio también de Le Floch (72), se indica que el IMC no presentaba una correlación estadísticamente significativa con los resultados de la electrogustometría ni con la puntuación de la gustometría química.

Naka et al. (67) por su parte si que obtienen una correlación estadísticamente significativa para el sentido del gusto y el IMC, donde los pacientes con menor IMC presentaban mayor sensibilidad gustativa. A pesar de sus conclusiones, indica la necesidad de otros estudios que permitan ver si la obesidad está relacionada con la alteración del sentido del gusto o por el contrario la alteración del gusto es una complicación de la obesidad.

En nuestro trabajo de investigación, analizamos mediante el coeficiente de Pearson la relación entre el IMC y los resultados de la olfatogustometría. Al igual que algunos de los estudios citados no encontramos relación entre el sentido del gusto y el IMC. La mayor relación que encontramos se estableció entre la Identificación de olores por el Nervio trigémino y el IMC con un coeficiente de 0.24, lo cual no resultó estadísticamente significativo.

8. OLFATOGUSTOMETRÍA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

En nuestro trabajo de investigación hemos analizado el diagnóstico de Hipertensión Arterial (HTA) y el tratamiento seguido por nuestros pacientes. Para la recogida de datos incluimos como fármacos los IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina), los ARA II (Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II) y la opción de otros medicamentos

En nuestro estudio de investigación, de los 61 pacientes, 47 presentaban diagnóstico de HTA, el 77 % y 14 pacientes no presentaban criterios de HTA, el 23 %. Con respecto al tratamiento, 18 pacientes tomaban un IECA, el 29,5 %. Seguían tratamiento con un ARA II 19 pacientes, lo que supone el 31,1 % y 16 pacientes seguían tratamiento con otros antihipertensivos, el 26,2 %. En el caso del estudio de Le Floch (66) el porcentaje de pacientes con tratamiento antihipertensivo entre los diabéticos era del 40 %.

Con respecto al tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos, Miguel García et al. (77) indican que no existen evidencias que apoyen el uso preferente de IECA o de ARA II. De hecho sólo la *American Diabetes Association* entre los principales consensos defiende, de modo indirecto, esta actitud. IECA y ARA II no han demostrado una clara superioridad global en la prevención cardiovascular frente a otros antihipertensivos. Tampoco han demostrado cardioprotección específica. Los efectos antiproteinúricos de estos fármacos no justifican por sí mismos su uso preferencial en diabetes al medirse con un conjunto de variables subrogadas sin clara significación clínica. IECA y ARA II sólo han demostrado eficacia en la reducción de complicaciones diabéticas renales duras en pacientes con nefropatía diabética severa (albuminuria superior a 3 g/día) e insuficiencia renal. Posiblemente, en este último argumento tengamos la razón por la cual a pesar de no existir evidencias para el tratamiento con dichos fármacos éstos sigan siendo los mayoritarios en el tratamiento de la HTA de pacientes diabéticos.

Con respecto a la toma de medicamentos, es interesante destacar el estudio de Ship et al. (27) en el que se hace una referencia a estudios previos que han encontrado influencia en el olfato de pacientes que siguen tratamiento medicamentoso (no necesariamente medicamentos para el tratamiento de HTA), pero concluye que en su estudio en que han valorado a 387 pacientes mediante el test UPSIT, la relación del olfato con la toma de medicamentos no es estadísticamente significativa.

Así mismo, encontramos algunos estudios que valoran el sentido del olfato y el tratamiento antihipertensivo. Landis et al. (97), en su estudio de 2004, no encuentran diferencias significativas en la función olfatoria de los pacientes con Hipertensión Arterial (HTA) y aquellos sin HTA. Le Floch et al. (92), en su estudio de seguimiento de pacientes durante 5 años, tampoco encuentran relación entre las cifras de Presión Arterial, el tratamiento antihipertensivo y la electrogustometría. De nuevo Le Floch en

otro de sus artículos (72) concluye que no encuentra relación entre el sentido del gusto y las cifras de Presión Arterial.

Al estudiar la función olfatoria en nuestro trabajo de investigación, encontramos entre ambos grupos una relación estadísticamente significativa en la Identificación de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio con una p de 0.025. El grupo de pacientes sin diagnóstico de HTA tienen una media de 9,35 sustancias olorosas identificadas con una desviación de 4,25 frente a los pacientes con diagnóstico de HTA con una media de identificación de 6,97 sustancias y una desviación típica de 3,12.

También encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de Aciertos de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio entre los pacientes sin diagnóstico de Hipertensión Arterial y aquellos con diagnóstico de HTA con una p de 0.003.

La media de % de Aciertos para el I par craneal era de 60,71 % sustancias olorosas con una desviación estándar de 12,5 % para los pacientes sin HTA y de 44,04 % en los pacientes con diagnóstico de HTA con una desviación estándar de 18,8 %. El intervalo de confianza se situaba entre 5,9 y 27,4.

Consideramos, que los resultados obtenidos en nuestro estudio, distintos de los aportados por otros autores se pueden deber también a la variable edad. El grupo de pacientes sin HTA tenía una media de 50,35 años con una desviación típica de 21,3 frente a los 70,53 años de media del grupo con HTA con una desviación típica de 12,17. La edad entre ambos grupos tiene una relación estadísticamente significativa con una p de 0.001. Nuevamente vemos que la variable edad tiene gran importancia en los resultados olfatométricos y puede justificar nuestros resultados.

9. SENTIDO DEL OLFATO-GUSTO Y FUNCIÓN RENAL.

Para realizar nuestro trabajo de investigación, realizamos una determinación de creatinina; valoramos tres determinaciones de albuminuria y se calculó el Filtrado Glomerular adaptado a la edad, sexo, peso y creatinina sérica.

9.1 Creatinina.

La primera idea con respecto a la creatinina que tenemos que tener es que la determinación de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar

el nivel de función renal (nivel de evidencia A) (61), pero es necesaria para el cálculo del filtrado glomerular.

Al igual que Naka et al. (67) en su estudio nosotros recogimos una determinación de creatinina. La media en nuestro trabajo fue de 2,4 mg/dL, con una mediana de 1,08 y una desviación típica de 3,8. Naka no indica en su estudio si encuentra alguna relación entre el sentido del olfato y la creatinina.

Nosotros valoramos esta correlación entre variables y no encontramos que fuera estadísticamente significativa en ninguno de los casos la relación entre la creatinina y la Detección, Identificación, ni Acierto por los sentidos del olfato y gusto.

9.2 Microalbuminuria.

En nuestro trabajo de investigación recogimos la albuminuria de los pacientes. La Tabla 3 nos indica el criterio empleado para clasificar la albuminuria en normo, micro y macro (55).

	Excreción urinaria de albúmina	
	mg/dL	µg/dL
Normoalbuminuria	< 30	< 20
Microalbuminuria	30 - 300	20 - 200
Macroalbuminuria	> 300	> 200

Tabla 3. Definición de microalbuminuria. Procedente de Algoritmo diagnóstico de la nefropatía diabética. *Endocrinol Nutr.*2006; 53(Supl 2):27-30.

En muchos de los textos revisados equiparan el término albuminuria con microalbuminuria, así que a partir de ahora nos referiremos al término microalbuminuria para indicar la determinación de albúmina en orina.

Si seguimos los consensos internacionales lo primero que debemos conocer es que la detección de microalbuminuria en la población general no está indicada, pero en el caso de la población diabética su determinación periódica es imprescindible (nivel de evidencia A) (59). Además, tras constatar en dos de tres ocasiones la presencia de microalbuminuria, se debe monitorizar de forma periódica para valorar la evolución del daño renal (nivel de evidencia A).

La importancia que las guías de nefrología dan a la microalbuminuria y la sistemática de Mogensen en su estudio (100) nos hizo incluir tres determinaciones de microalbuminuria de cada paciente. Mogensen et al. plantearon en 1984 (100) un estudio para valorar los predictores de la nefropatía en pacientes diabéticos. En su

estudio, no se valora en ningún momento el sentido del olfato, pero sí considera la microalbuminuria como indicador de la nefropatía.

En nuestro trabajo de investigación, dividimos a los 61 pacientes del estudio en tres grupos en función de la albuminuria, 22 pacientes presentaron normoalbuminuria, 18 microalbuminuria y 21 macroalbuminuria. Consideramos muy importantes los hallazgos que obtuvimos en nuestro trabajo en relación a la microalbuminuria debido a que Mogensen (100), concluye en el estudio que la excreción urinaria de albúmina elevada es un fuerte predictor de la evolución de la nefropatía diabética. Encuentra que los pacientes que presentan excreción urinaria de albúmina dentro de la normalidad tienen sólo un pequeño riesgo de desarrollar nefropatía diabética, incluso durante los 10 años siguientes de evolución de la enfermedad.

Previamente, y para evitar que la edad de los pacientes pudiera suponer un factor de confusión en los resultados, comparamos en nuestro trabajo la albuminuria con la edad de los pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de albuminuria y los grupos de edad. De esta forma demostramos que la relación que obtuvimos entre la olfatogustometría y la albuminuria en nuestros pacientes no se pudo ver influenciada por la edad de los mismos.

Existe una línea de investigación abierta por Le Floch et al. (92) entre el sentido del gusto y la albuminuria. En su estudio, Le Floch indica que en los estadios iniciales de la Diabetes Mellitus los resultados obtenidos en la electrogustometría están más fuertemente relacionados con la microalbuminuria que con la neuropatía. Por tanto la electrogustometría podría ser un predictor de las complicaciones diabéticas incipientes. Con la enfermedad evolucionada, cuando las complicaciones diabéticas son más graves, la correlación es mejor con la neuropatía. De esta forma, en las formas evolucionadas de Diabetes Mellitus, la neuropatía podría ser un buen predictor de las complicaciones.

Por tanto, podemos decir que queda demostrado que la albuminuria se relaciona con el aumento de riesgo de desarrollar lesiones microangiopáticas (como la nefropatía) y por tanto es un buen predictor de las mismas.

Estas conclusiones fueron la base para el desarrollo de nuestro trabajo de investigación. Así, quisimos comprobar como al igual que en el gusto, las alteraciones del olfato tienen relación con el incremento de la albuminuria.

En nuestro trabajo observamos que existía una relación estadísticamente significativa en el porcentaje de Aciertos de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio en relación a la albuminuria con una p de 0.03. Los pacientes con normoalbuminuria presentaban una media de 58,4 % de olores acertados con una desviación típica de 20,6. La media en los pacientes con microalbuminuria era 43,6 % con una desviación típica de 16,3. En los pacientes con macroalbuminuria la media era de 40,4 % de sustancias olorosas y la desviación típica de 14,2.

La relación existente entre el porcentaje de olores Acertados en el estímulo del primer par craneal o Nervio Olfatorio y la albuminuria nos mostraron que existía una relación en el olfato y la albuminuria, pero no entre que grupos exactamente se daba dicha relación. Para poder obtener más datos debimos realizar otro análisis estadístico que nos permitió encontrar que existía una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con albuminuria en cifras normales (normoalbuminuria) y los pacientes con alteraciones en la albuminuria (tanto micro como macroalbuminuria).

En la relación entre los pacientes con normoalbuminuria y microalbuminuria, la diferencia de medias fue de 14,79 sustancias olorosas con un intervalo de confianza de 1,51 a 28,07. La relación en los Aciertos de olores entre ambos grupos era estadísticamente significativa con una p de 0.026.

En el caso de la relación entre pacientes con normoalbuminuria y macroalbuminuria la diferencia de medias fue de 17,9 con un intervalo de confianza de 5,18 a 30,6. La relación de Aciertos de olores entre ambos grupos era estadísticamente significativa con una p de 0.004. Por lo tanto, estos datos nos permiten afirmar que a mayor albúminuria peor porcentaje de acierto de olores por el Nervio Olfatorio.

Debido a esta relación, se puede emplear la olfatometría en los diabéticos para el despistaje de las complicaciones microangiopáticas precoces. Concretamente la disminución de aciertos de sustancias olorosas recogidos por el I par craneal pueden de forma indirecta indicarnos empeoramiento en la microalbuminuria de los pacientes diabéticos. Esto podría responder afirmativamente a la pregunta abierta que dejó Naka en las conclusiones de su estudio (67): “¿Tiene relevancia clínica la valoración del sentido del olfato-gusto en los pacientes con Diabetes Mellitus?”. Sí, la valoración del olfato en los pacientes diabéticos puede ayudar a valorar la evolución de su albuminuria.

9.3 Filtrado Glomerular.

El Filtrado Glomerular fue determinado en todos los pacientes del estudio, es un parámetro que nos ayuda a estudiar la función renal. La enfermedad renal crónica se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) $< 60\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$. El daño renal se diagnostica con marcadores (no con una biopsia renal) con un Filtrado Glomerular disminuido o excreción urinaria de albúmina (albuminuria) elevada (61).

El Filtrado Glomerular nos permite clasificar a función renal en 5 estadios y estos a su vez indican un plan de actuación para el paciente. El estadio 1 indica daño renal con FG normal, el 2 daño renal con FG ligeramente disminuido, el 3 FG moderadamente disminuido, el 4 FG gravemente disminuido y el 5 fallo renal (61).

La media de FG en nuestro trabajo de investigación era de $43,8\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$, que pertenece a un grado 3 en la clasificación de la enfermedad renal crónica (61). La mediana era de 60, siendo la desviación típica de 21,7 con un rango entre 3 y 60.

En el trabajo realizado incluimos a los pacientes en dos grupos. El grupo 1 constituido por pacientes con FG dentro de la normalidad o $\geq 60\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$ y grupo 2 formado por aquellos pacientes con enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios, o lo que es lo mismo, $\text{FG} < 60\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$. De esta forma pudimos valorar el sentido del olfato de pacientes diabéticos con función renal conservada y con enfermedad renal crónica.

La determinación del FG se lleva a cabo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (63) Tabla 4.

$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$ <p style="text-align: center; margin-top: 0;">(Multiplicar por 0,85 si es mujer)</p>
--

Tabla 4. Fórmula de Cockcroft-Gault

La fórmula de Cockcroft-Gault se obtiene con cuatro parámetros; creatinina sérica, edad, peso y sexo. Esto nos permite incluir la variable edad (que tiene gran relación con las alteraciones olfativas) ajustada dentro del Filtrado glomerular.

Al igual que realizamos en la microalbuminuria estudiamos la edad de los pacientes de ambos grupos, y encontramos que existía una relación estadísticamente significativa en la edad entre ambos grupos del estudio con una p de 0.006. La diferencia era de 2,8 años y el intervalo de confianza entre 3,48 y 19,8 años. De esta forma, a la hora de interpretar los resultados sabemos que existe esa relación, pero no nos influye en los resultados ya que el cálculo del filtrado glomerular queda ajustado por edad; no es una variable que nos influya en los resultados.

En nuestro trabajo de investigación, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la Identificación de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio entre los dos grupos en que dividimos la población en función del filtrado glomerular con una p de 0.029. El grupo 1 presentaba una media de Identificación de olores por el Nervio Olfatorio de 8,4 sustancias olorosas con una desviación estándar de 3,35. En el caso del grupo 2, la media de sustancias Identificadas por el Nervio Olfatorio era de 6,53 con una desviación de 3,47. Presentaban una diferencia de 0,19 sustancias olorosas con un intervalo de confianza de 0,2 a 3,69. También encontramos diferencias significativas en el porcentaje de Aciertos de sustancias olorosas por el Nervio Olfatorio entre ambos grupos del estudio con una p de 0.003. El grupo 1 presentaba una media de 54,8 % de Aciertos por el Nervio Olfatorio con una desviación de 20,59 %. En el caso del grupo 2, la media de porcentaje de Aciertos era de 40,6 % con una desviación de 13,94 %. Presentaban una diferencia de 14,17 % de sustancias olorosas y un intervalo de confianza de 5,1 a 23,2. Al igual que en el caso de la albuminuria, no encontramos ningún otro estudio realizado previamente que hubiera tenido en cuenta esta variable y la hubiera relacionado con la olfatogustometría.

De esta forma, en nuestro estudio podemos indicar que encontramos peores resultados de Identificación de olores (por el Nervio Olfatorio) en pacientes con peores cifras de Filtrado Glomerular y que encontramos peor porcentaje de aciertos de olores (por el Nervio Olfatorio) en los pacientes que presentan peor Filtrado Glomerular.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una relación estadísticamente significativa entre la olfatometría y la edad de los pacientes, de modo que la identificación y el acierto de las sustancias olorosas empeora con el aumento de la edad de los pacientes diabéticos, para unas p de 0.001 y 0.003, respectivamente.
2. No existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados de la olfatogustometría de los pacientes diabéticos con el BAST-24 test en función del sexo.
3. No existen diferencias estadísticamente significativas en la detección, identificación ni en el acierto de sustancias olorosas en la exploración del olfato y del gusto entre pacientes fumadores y no fumadores.
4. Existe una relación entre el Índice de Masa Corporal y la Identificación de olores por el V par craneal, con un coeficiente de 0.24, si bien estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.
5. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la Hemoglobina glicosilada HbA1c y los resultados de la olfatogustometría mediante el BAST-24 test en los pacientes diabéticos.
6. Existe una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de aciertos de la olfatometría y la albuminuria para una $p=0.03$.
7. Existe una relación estadísticamente significativa entre la identificación y el porcentaje de acierto de las sustancias olorosas por el nervio olfatorio y el filtrado glomerular de los pacientes diabéticos, para unas p de 0.029 y 0.003, respectivamente.

- 8.** No existen diferencias estadísticamente significativas entre la Gustometría y la afectación renal en los pacientes diabéticos.

- 9.** La disminución de los aciertos de las sustancias olorosas por el nervio olfatorio indica de forma indirecta el aumento de la albuminuria y el descenso del filtrado glomerular en los pacientes diabéticos, de modo que la Olfatometría es un indicador indirecto de la aparición de complicaciones microangiopáticas precoces en los pacientes diabéticos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española, 22ª edición, 2001.
2. Mullol I Miret J. El olfato y sus receptores. La historia de un nobel. Acta Otorrinolaringol Esp. 2004;55: 452-6.
3. Mullol J, Marín C. El olfato. Premio Nobel de Medicina 2004. En: Mullol J, Monserrat JR. Rinitis, rinosinusitis y poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2205 Vol.1. Barcelona. Ediciones médicas:2005;479-95.
4. Centellas S, Castelo-Branco C, Mullol J. El olfato en la pintura: una visión histórica. Rev. Rinol.2008;8(3):26-32.
5. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 6ed. Mexico. McGraw-Hill Interamericana.1999;254-55
6. Méndez-Benegassi I. Marañillo Alcaide E, Sañudo Tejero R. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Ciencias básicas y materias afines. Rinología.2ed.Madrid. Panamericana.2007.Vol1.437-42.
7. Basterra Alegría J, Armengot Carceller M. Pirámide nasal, fosas nasales y senos paranasales: Bases embriológicas, anatomía y fisiología aplicada. En: Basterra Alegría J.Tratado de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial. Madrid.Elsevier.2009.p269-78.
8. Méndez-Benegassi Silva I, Vasallo Gracia V, Cenjor Español C. Anatomía y embriología de la nariz y senos paranasales [en línea]. En: Libro Virtual de ORL. Sociedad Española de ORL y PCF. Madrid.2009. www.seorl.net
9. Benítez Silva PA. Poliposis nasal e inflamación: Estudio de evolución clínica, capacidad olfativa, topográfica computerizada y marcadores inflamatorios intracelulares potencialmente predictivos de la respuesta a los glucocorticoides. [Tesis doctoral]. Barcelona. Universitat de Barcelona.2008.
10. Masegur, Monserrat, Fabra, Quer, Sañudo.Anatomía quirúrgica de los senos paranasales, pirámide nasal y septo nasal. Madrid. Panamericana.2003;11
11. Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. Lámina 38. Barcelona. Masson.1997.
12. Alobid I, García A, De Haro J. Anatomía y fisiología del olfato. En: Mullol i Miret J, Montserrat i Gili JR. Rinitis, Rinosinusitis y Poliposis Nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF 2005.1ed.Badalona. Médicas.2005.Vol1.p489-95.
13. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Chen Hong S, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human Olfactor Eppithelium. Laryngoscope.2000;110:417-21.
14. Moran DT, Rowley J, Jafek BW. Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell. Brain Res. 1982;253:39-46.
15. Gil-Carcedo García LM, Gil-Carcedo Sañudo E, Vallejo Valdezate LA, Gayoso Rodríguez MJ. Anatomofisiología y trastornos de la olfacción. En: Suárez C,

- Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Ciencias básicas y materias afines. Rinología. 2ed. Madrid. Panamericana. 2007. Vol1. p519-32.
16. Gil Carcedo LM, Gayoso MJ, Gil Carcedo E, Vallejo LA. Mucosa nasosinusal. Histología y ultraestructura. En: Mullol i Miret J, Montserrat i Gili JR. Rinitis, Rinosinusitis y Poliposis Nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF 2005. 1ed. Badalona. Médicas. 2005. Vol1. p65-80.
 17. Leopold DA, Holbrook EH. Physiology of olfaction. En: Lint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 5ed. Philadelphia. Mosby Elsevier. 2010. p624-39.
 18. Seshamani M, Kashima M. Special considerations in managing geriatric patients. En: Lint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 5ed. Philadelphia. Mosby Elsevier. 2010. p230-8.
 19. Guerrier Y, Uziel A. Fisiología neurosensorial en ORL. 1ed. Barcelona. Masson. 1985; p.2-9.
 20. Holbrook EH, Leopold DA. An update review of clinical olfaction. Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg. 2006;14:23-28.
 21. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. Laryngoscope. 2006;116:436-9.
 22. De Haro J. Olfación: Anatomía y fisiología. Revista de rinología. 2002;2(1):11-17.
 23. Martínez Ruíz Coello A, Ibáñez Mayayo A, Pinilla Urraca MT. Fisiología de la nariz y de los senos paranasales. Mecanismos de la olfacción [en línea]. En: Libro Virtual de ORL. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, 2009. www.seorl.net
 24. Alfonso JI, Vallés H, Cervera C. Diseño y aplicación de un laboratorio de olfatometría. Aplicación de un nuevo sistema de valoración. Acta Otorrinolaringol Esp. 2005;56:472-6.
 25. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2008;118:2225-30.
 26. Shemshadi H, Azimian M, Onori MA, Farahani MA. Olfactory function following open rhinoplasty: A 6-month follow-up study. BMC Ear, Nose and Throat Disorders. 2008;8:1-6.
 27. Ship JA, Weiffenbach JM. Age, gender, medical treatment, and medication effects on Shell identification. J. Gerontol 1993;48(1):M26-32.
 28. Dalton P, Mennella JA, Maute C, Castor SM, Silva-García A, Slotkin J et als. Development of a test to evaluate olfactory function in a pediatric population. Laryngoscope. 2011;121:1843-1850

29. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996;106:353-356.
30. Cain WS, Goodspeed RB, Gent JF, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut chemosensory clinical research center. *Laryngoscope*.1988;98:83-8
31. Toledano A, González E, Rodríguez G, Galindo AN. Desarrollo de un test de screening olfatorio a partir del test de Connecticut (CCCRC). *Acta Otorrinolaringol Esp*.2005;56:116-21
32. Toledano A, González E, Onrubia TJ, Herráiz C, Mate MA, García M. Test de Olfato de Connecticut (CCCRC): valores en voluntarios sanos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54:678-85.
33. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the "sniffin sticks".*Laryngoscope*. 2006;117:114-20
34. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin sticks":olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*.1997;22:39-52.
35. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, De Haro J, Bernal-Sprekelsen M et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and Shell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44:83-9.
36. De Haro J, Hernández A, Benítez P, González Ares JA. Alteraciones olfativas como diagnóstico precoz de la poliposis nasosinusal incipiente. *Acta Otolaryngol Esp*.2010;61(3):209-14.
37. Philpott CM, Rimal D, Tassone PR, Prinsley PR, Premachandra DJ. A study of olfactory testing in patients with rhinological pathology in the ENT clinic. *Rhinology*.2008;46:34-39.
38. Kobayashi M, Saito S, Kobayakawa T, Deguchi Y, Constanzo RM. Cross-cultural comparison of data using the odor stick identification test for japanese (OSIT-J). *Chem Senses*.2006;31:335-42.
39. Briner HR; Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin. Otolaryngol*.2003;28:417-9
40. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999;37:145-8.
41. Tsukatani T, Reiter ER, Miwa T, Costanzo M. Comparison of diagnostic findings using different olfactory test methods. *Laryngoscope*.2005;115:1114-7
42. Alonso Muñoz JE. Manejo Diagnóstico del fumador. Manual SEPAR de procedimientos: Abordaje del tabaquismo.Barcelona:Novartis;2007:vol.13 p.10
43. Frantz EM, Shubertl CD, Dalton DS, Zhong W, Huang GH, Klein BEK. Test-retest reliability of the San Diego Odor Identification Test and comparison with the Brief Smell Identification Test. *Chem Senses*.2009;34(5):435-40

44. Chacón Martínez J, Morales Puebla JM, Jiménez Antolín JA. Patología de la olfacción, Olfatometría. Manejo de los problemas olfativos. [en línea]. En: Libro Virtual de ORL. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, 2009. www.seorl.net
45. Holley A. Fisiología, exploración y trastornos de la olfacción. Encyclopédiè Médico-Chirurgicale E-20-285-A-10.París. Elsevier.2000;vol. 3
46. Toledano A, González E, Herráiz C, Plaza G, Mate MA, Aparicio JM. Alteraciones del olfato en la consulta ORL general. Acta Otorrinolaringol Esp. 2002;53:653-7.
47. Ieda K, Tabata K, Oshima T et al. Unilateral examination of olfactory threshold using the Jet Stream Olfactometer. Auris Nasus Larynx.1999;26:435-9
48. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde population-based study. Laryngoscope.2004;114:733-37.
49. De Haro J, Benítez P, Alobid I, González JA, Pascual B, Mullol J. Alteraciones olfativas en las rinitis alérgicas a pólenes y ácaros. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(2):47-51.
50. Mishra A, Saito K, Barbash SE, Mishra N, Doty RL. Olfactory dysfunction in leprosy. Laryngoscope.2006;116:413-6.
51. Deems DA, Doty RL, Settle RG et al. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 1991;117:519-28.
52. Finelli PF, Mair R. Disturbances of Shell and taste. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice.5ed.Oxford.Butterworth Heinemann.2008.Vol1.p255-62.
53. García-Mayor RV. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la retinopatía diabética. Endocrinol Nutr.2006;53(Supl 2):34-6.
54. López Gálvez MI. Escala internacional de severidad de la retinopatía y del edema macular diabético. Arch Soc Esp Oftalmol.2004;79(4)
55. Fernández-Real JM, Ricart W. Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr.2006;53(supl2):7-9.
56. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29(Supl 1):S43-8.
57. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
58. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Milán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Av Diabetol.2010;(7):1-8

59. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, for the UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*.2006;(6)55:1832-9
60. Gómez-Alamillo C, Fernández Fresnedo G, Ramos Barrón MA, Arias Rodríguez M. Protocolo diagnóstico de la nefropatía hipertensiva. *Medicine*.2011;10(81):5505-9.
61. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. .2004;(24)6:27-34
62. Jain AK et al. Effects of eGFR reporting.2009;76:318-23.
63. González Albarrán O. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la nefropatía diabética. *Endocrinol Nutr*. 2006;53/Supl 2:27-30.
64. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
65. Patterson DS, Turner P. Smell Threshold in diabetes mellitus. *Nature*;1966:625.
66. Le Floch JP, Le Lièvre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell Dysfunction and related factors in Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1993;16(6):934-7.
67. Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Albert C, Mueller A. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.2010;267:547-50.
68. Weinstock RS, Wright HN, Smith DU. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology and behaviour*.1993;53:17-21.
69. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 1995;311:1401-5.
70. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
71. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, De Cassia Ribeiro R, Franceschini S, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistencia a la insulina. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):e14-23.
72. Le Floch JP, Le Lièvre G, Sadoun J, Perlemuter L, Peynegre R, Hazard J. Taste impairment and related factors in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care*.1989;12(3):173-8.
73. Herrero Lozano R, Ibáñez Estella JA. El sobrepeso y la obesidad en la consulta de Atención Primaria. *Semergen* 2004;30(2):60-7..

74. Consenso SEEDO-2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:587-97
75. Hernández JL, Cuñado A, González-Macías J. Conocimiento del índice total de paquetes/año como medida del hábito de fumar por parte de los clínicos de un servicio de medicina interna. *Med Clin.*2003;121(5):359.
76. Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M, Hernández R. Comité de redacción. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión.* 2005;22 Supl 2:16-26.
77. Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Tratamiento de la hipertensión arterial en los diabéticos: una revisión crítica. *Semergen.*2007;33(5);241-9
78. Guidelines Committee.2003 European Society of hipertensión-European Society of Cardiology guidelines for the Management of arterial Hypertension. *J Hypertens.*2003;21:1011-53.
79. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc).*2005;125(1):24-34.
80. Kobal G, Hummel TH, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin Sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996;34:222-26.
81. Smutzer G, Lam S, Hastings L, Desai H, Abarintos RA, Sobel M, Sayed N. A test for Measuring gustatory function. *Laryngoscopen* 2008;118:1411-6.
82. Svacina S. Olfaction and gestation in diabetes. *Vnitr Lek.*2007;53(5):483-5.
83. Putz R, Pabst R. Atlas de Anatomía Sobotta. 20ª ed. Madrid. Panamericana. 1993. Tomo I. p.104.
84. De Haro J. Estudio del olfato durante el aislamiento espeleológico. *Acta Otorrinolaringo Esp.*1992;43(6):381-92.
85. Sarmiento K, Vargas R, Valenzuela G, Bardales D, Valdiviezo A, Castañeda M et al. Trastornos del gusto y el olfato en el paciente diabético del Hospital Regional Cayetano Heredia de Piura. *Fronteras med.* 1998;6(1)7-12.
86. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina y Laboratorio.*2010;16(5-6):211-41
87. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*2008;359:1577-89.
88. Alcázar R, Egocheaga MJ, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasola F et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;3:273-82.
89. Alfonso JI, Vallés Varela H. Estudio de la sensibilidad olfativa a la piridina en población sana: influencia de las variaciones de humedad. *Acta Otorrinolaryngol Esp.*2008;59(10):475-9.

90. De Haro J. Olfatometría en la clínica diaria. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1999;50(1):40-6
91. Perros P, Wallace Mac Farlane T et al. Altered taste sensation in newly-diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.*1996;19 :768-770.
92. Le Floch JP, Le Lièvre G, Labroue M et al. Early detection of diabetic patients at risk of developing degenerative complications using electric gustometry: a five-year follow-up study. *Eur J Med.*1992;1:208-214
93. Corea, Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2009.
94. Cain WS, Rabin MD. Comparability of two test of olfactory functioning. *Chem Senses* 1989;14:479
95. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-178.
96. Hummel T, Konnerth CG, Rosentheim 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;110:976-81.
97. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope.*2004;114:1764-9.
98. Landis BM, Cao Van H, Guinand N, Horvath J, Haehner A, Savva E. Retronasal Olfactory Function in Parkinson´s Disease. *The Laryngoscope* 2009;119:2280-3.
99. Venneman MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 2008;255:1121-1126.
100. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.*1984;311:89-93.

