

# El aroma del *Olfato y*

Verónica Guerrero Mothelet



# recuerdo

## *mal de Alzheimer*

La percepción de olores está íntimamente vinculada con nuestra evolución y supervivencia, pero también con nuestra capacidad de recordar. Por eso un equipo de investigadores de la UNAM lleva a cabo un estudio que podría permitirnos aprovechar esta característica de nuestro cerebro para ayudar a la medicina a detectar, antes de los primeros síntomas, una de las enfermedades neurodegenerativas más extendidas.

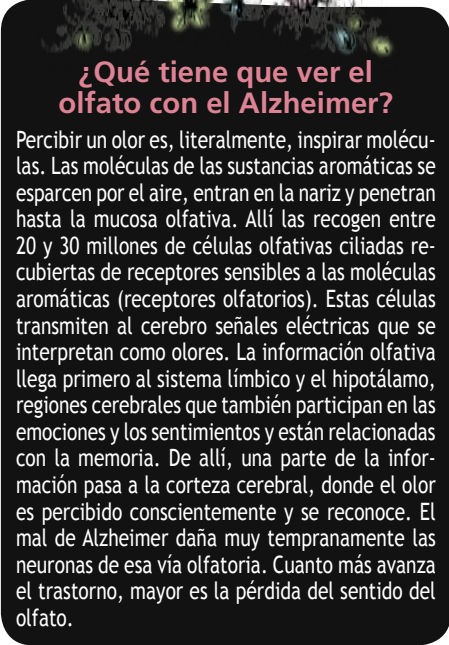
**TODOS TENEMOS DESCUIDOS** de tanto en tanto: perdemos las llaves, se nos olvida una cita, guardamos objetos importantes en lugares tan secretos que después no conseguimos recordar... hasta que ya no son necesarios. Estos olvidos cotidianos son normales, pero les provocan una gran ansiedad a muchos individuos maduros o en camino hacia la vejez, porque los relacionan

con algún tipo de demencia. Demencia no es sinónimo de locura. Se llama así a la pérdida progresiva de las funciones cognitivas que no es causada por el envejecimiento normal, sino por algún trastorno cerebral. Aunque los olvidos o despistes no son una tragedia en sí mismos, cuando llegan a socavar la autosuficiencia del individuo pueden ser síntoma de un trastorno grave como el mal

de Alzheimer, uno de los padecimientos más extendidos entre la población de mayor edad.

El Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo porque lentamente va deteriorando el cerebro hasta provocar la pérdida permanente de recuerdos, conductas y otros rasgos cognitivos. Lo peor es que parece ir apoderándose de sus víctimas sin que





## ¿Qué tiene que ver el olfato con el Alzheimer?

Percibir un olor es, literalmente, inspirar moléculas. Las moléculas de las sustancias aromáticas se esparcen por el aire, entran en la nariz y penetran hasta la mucosa olfativa. Allí las recogen entre 20 y 30 millones de células olfativas ciliadas recubiertas de receptores sensibles a las moléculas aromáticas (receptores olfatorios). Estas células transmiten al cerebro señales eléctricas que se interpretan como olores. La información olfativa llega primero al sistema límbico y el hipotálamo, regiones cerebrales que también participan en las emociones y los sentimientos y están relacionadas con la memoria. De allí, una parte de la información pasa a la corteza cerebral, donde el olor es percibido conscientemente y se reconoce. El mal de Alzheimer daña muy tempranamente las neuronas de esa vía olfatoria. Cuanto más avanza el trastorno, mayor es la pérdida del sentido del olfato.

medie advertencia alguna y que, conforme aumenta la esperanza de vida de la población, también aumenta la cantidad de casos de este mal.

Son cada vez más las familias que cuidan a un pariente incapacitado intelectualmente que poco antes era un individuo activo. El problema suele comenzar con distracciones en apariencia inocuas; preguntas o comentarios que deben repetirse dos o tres veces. Más tarde, la persona empieza a tener problemas para seguir conversaciones complejas o pierde la capacidad de disfrutar actividades que impliquen el menor desafío. Al principio, los familiares lo atribuyen a los achaques de la edad. Pero el individuo se va volviendo más olvidadizo, menos capaz de andar solo por la calle, e incluso de reconocer el rostro de sus seres queridos. Al final, esa persona otrora independiente requiere ayuda en todos los aspectos de la vida diaria, desde bañarse hasta comer.

Esta descripción podría corresponder a varios tipos de demencia, de entre los cuales la enfermedad de Alzheimer es hoy en día el más común. Según un estudio reciente, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, alrededor del 10% de los estadounidenses mayores de 70 años (unos 2.4 millones de personas) padece esta enfermedad. En México, aunque todavía no hay suficiente información epidemiológica, los datos de la Secretaría de Salud señalan que alrededor del 25% de

la población sufrirá, en el curso de su vida, algún trastorno mental, en particular el mal de Alzheimer. Asimismo, un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima para el año 2025 habrá cerca de 22 millones de individuos con Alzheimer en todo el mundo. Si tomamos en cuenta que este trastorno se presenta principalmente en personas mayores de 65 años, cuando la expectativa de vida es de más de 70 años y probablemente siga aumentando, queda claro que conforme envejezca la población mundial la incidencia de esta enfermedad será mayor.

### Diagnóstico reservado

Aunque el trastorno fue descrito por primera vez en 1907 por el neurólogo alemán Alois Alzheimer, hasta hace relativamente poco los investigadores no sabían gran cosa sobre sus causas. Empero, en las últimas tres décadas los avances en genética, biología celular y molecular, epidemiología y otras disciplinas comienzan a formar un patrón que poco a poco va permitiendo a los científicos identificar algunos de los mecanismos que producen el mal de Alzheimer.

Hoy se piensa que la causa principal es una alteración del funcionamiento normal de ciertas proteínas. Las neuronas y los espacios que las rodean se llenan de residuos de proteínas tóxicas, provocando la muerte de las células neuronales.

Los epidemiólogos han buscado comprender el patrón de incidencia de este trastorno. Por ejemplo, han intentado determinar si se repite en una familia, lo que indicaría una fuerte influencia genética, o bien si se debe a algún factor del ambiente. Algunas investigaciones realizadas en la década de 1980 encontraron que en algunas familias existe un riesgo más elevado de desarrollar esta demencia. El patrón indicaba que en esas familias la vulnerabilidad surgía de la transmisión de un gen defectuoso y que ese gen era dominante.

Pero, luego de rastrear la incidencia de Alzheimer en otras familias, los epidemiólogos establecieron que la genética no es la única causa del padecimiento en la población general. De este modo, se fue haciendo evidente que la enfermedad se debe a distintos factores, de los que se han identificado sólo algunos. Se ha encontrado correlación entre el mal y unos factores bastante

insólitos, como la baja escolaridad durante la infancia, un daño severo en la cabeza o la ingestión constante de aluminio en el agua. Sin embargo, que haya correlación no significa que estos factores sean causa del mal. Podría resultar que son solamente indicadores de otros agentes.

Así, lo que se sabe es que en el Alzheimer hay una interrelación de lo genético, lo neurobiológico, lo conductual y lo ambiental, y que la enfermedad presenta una fase previa a la aparición de los síntomas, que puede durar hasta 10 años, durante los cuales ya está en proceso la muerte de neuronas sin que la persona lo note ni tenga ningún problema intelectual. Normalmente el mal de Alzheimer se diagnostica con varios años de retraso; esto es, dos o más años después de que la enfermedad comenzó a evolucionar, lo que reduce la eficacia tanto de los medicamentos





dad es realizar un examen directo del cerebro, es decir, una autopsia.

### Tras el rastro de la memoria

¿Quién no reconoce aromas como el del café recién hecho, o de una tortilla caliente? Hay fragancias que nos pueden transportar de vuelta a la infancia: un pastel en el horno, los pinos navideños, las mandarinas, el olor de la calle después de la lluvia o el del mar. Los aromas se quedan grabados en nuestra memoria y, al percibirlos, el tiempo nos devuelve imágenes o sensaciones de una época anterior.

como de las terapias de estimulación que existen para tratarla. No hay cura para el mal de Alzheimer, pero si se actúa a tiempo es posible mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por ello, el objetivo principal para enfrentar esta enfermedad es encontrar las pruebas diagnósticas que permitan detectarla antes de que aparezcan los primeros síntomas. Hasta la fecha, y a pesar de las nuevas herramientas genéticas, bioquímicas y de imagenología del cerebro, que permiten reconocer a algunos individuos con alto riesgo de desarrollar los síntomas, así como las pruebas psicológicas para intentar identificar a las personas en las primeras etapas del Alzheimer, el diagnóstico consiste, en gran medida, en un proceso de eliminación de otros padecimientos. Aún hoy la única manera de identificar con toda certeza el daño causado por esta enferme-

Hacia mediados de los años 80, los investigadores comenzaron a encontrar cada vez más pruebas de un estrecho vínculo entre el olfato y la memoria, y pronto se vio que ahí había una nueva forma de conocer lo que ocurre en nuestro cerebro. El doctor Richard L. Doty, de la Universidad de Pensilvania, realizó estudios que demuestran que la incapacidad de distinguir olores es indicativa de la presencia de un trastorno neurodegenerativo incluso antes de que se presenten sus primeros síntomas. A partir de sus resultados, el equipo del doctor Doty desarrolló una prueba, conocida como *Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania*, que relaciona la disminución en la capacidad olfativa de las personas con una posterior aparición del Alzheimer.

Esta prueba ha servido como modelo para que un equipo multidisciplinario de la UNAM, coordinado por Rosalinda Guevara Guzmán, doctora en ciencias biomédicas por la Facultad de Medicina, quien ha trabajado en el sistema olfatorio en los últimos 15 años, creara una versión similar, pero adecuada a la población mexicana. Adaptar la prueba es necesario porque, a



### Recuerdo aromático

Hace unos meses, científicos de la Universidad de Lübeck y del Centro Médico Universitario Hamburg-Eppendorf descubrieron que cuando se asocia un aroma conocido con un nuevo aprendizaje, puede mejorar el grado de retención. A un grupo de voluntarios se les acercó un ramo de rosas a la nariz mientras estudiaban y luego mientras dormían. Esto hizo aumentar en casi 15 % su rendimiento en una prueba de memoria.

pesar de que se han llevado a cabo estudios de este tipo en otros países, principalmente en Estados Unidos, no se había hecho nada similar en México. Realizar aquí estos estudios es importante no sólo desde el punto de vista del diagnóstico, sino también porque, como señala la doctora Guevara, “no tenemos datos epidemiológicos confiables de cómo está la situación en México. Hasta hace poco, era un país de jóvenes, pero ya no lo es tanto. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, para el año 2020 México probablemente tendrá 10% más personas de mayor edad. Pero, ¿cuántas de ellas podrían desarrollar Alzheimer? Nadie lo sabe”.

Guevara agrega que por eso su laboratorio, que se ha dedicado a estudiar el sistema olfatorio desde hace varios años, decidió participar en el Programa Transdisciplinario en Investigación y Desarrollo para Facultades y Escuelas (PTID-FE), con la línea de investigación Demencia Senil y Alzheimer, inscrita dentro del macroproyecto universitario “Nuevas estrategias epidemiológicas, genómicas y proteómicas en salud pública”.

La investigación tiene varias etapas. Para comenzar, cuenta la doctora Guevara, consideraron que la prueba de la Universidad de Pensilvania, que emplea papeles impregnados de fragancias como los que reparten en las perfumerías de los almacenes, está orientada a las poblaciones sajonas, por lo que es probable que muchos de sus aromas no tengan gran significado para la gente de nuestro país. “Por ejemplo, el olor a *root beer* (bebida de zarzaparrilla muy popular en Estados Unidos) posiblemente no les diga nada”. En cambio, por señalar otro aroma, qué tal la vainilla. “Yo soy de Papantla, Veracruz, y allí hay vainilla. Y



### Nobel al olfato

El 4 de octubre de 2004 el Instituto Karolinska hizo pública su decisión de otorgar el Premio Nobel de fisiología o medicina de ese año a los investigadores Richard Axel y Linda B. Buck por descubrir los receptores olfatorios, neuronas localizadas en la parte posterior de la cavidad nasal que permiten a los humanos reconocer hasta 10000 olores. Axel y Buck también identificaron por primera vez los genes que codifican las proteínas receptoras olfatorias.



## Examen mental mínimo

Tarea	Instrucciones	Calificación
Orientación en tiempo	"¿Qué fecha es?". Preguntar la fecha y anotar un punto por respuesta.	Un punto por año, estación, fecha, día de la semana y mes (5)*
Orientación en el espacio	"¿Dónde se encuentra?"	Un punto por estado, país, ciudad, edificio, y piso o consultorio (5)
Nombrar 3 objetos	Nombrar tres objetos lenta y claramente. Después decirle al paciente que los repita.	Un punto por cada objeto repetido correctamente (3)
Restar "sietes"	Decirle al paciente que reste 7 de 100 y así sucesivamente durante 5 ocasiones.	Un punto por cada respuesta correcta (5)
Recordar 3 objetos	Decirle al paciente que recuerde los tres objetos mencionados arriba.	Un punto por cada objeto repetido correctamente (3)
Recordar nombres	Preguntar por dos nombres de objetos como el reloj y un lápiz.	Un punto por cada respuesta correcta (2)
Repetir una frase	Que repita el paciente una frase que contenga "no, sí, y, o pero".	Un punto si lo hace al primer intento (1)
Órdenes verbales	Dar al paciente una hoja de papel y decirle "Tome este papel con la mano derecha, dóblelo a la mitad y déjelo en el escritorio".	Un punto por cada acción correcta (3)
Órdenes escritas	Muestre al paciente un papel con la orden escrita "Cierre sus ojos".	Un punto si el paciente cierra los ojos (1)
Escritura	Diga al paciente que escriba una oración.	Un punto si la oración tiene sujeto, verbo y predicado. (1)
Dibujo	Diga al paciente que copie un par de pentágonos que se entrecrucen en un papel.	Un punto si la figura tiene 10 esquinas y 2 líneas entrecruzadas (1)

\* Puntuación máxima. Una calificación de 24 o más se considera normal.

Fuente: Adaptada de Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, *et al.*, Mini Mental State. J PSYCH RES 1975;12:196-8

siempre que huelo la vainilla me acuerdo de mi infancia".

Así pues, lo primero que había que hacer era preguntar a la población nacional con qué olores estaba familiarizada. Para ello, los investigadores formularon un cuestionario y se lo aplicaron a 1 500 personas de diferentes partes del país. Los participantes señalaron 59 olores, de los cuales se eligieron 18 para elaborar la prueba de olfato. Para entonces, Guevara y su equipo ya habían conseguido el apoyo de una compañía española, que les surtió los aceites naturales que podían sintetizarse en el laboratorio, entre otros de manzana, plátano, café, hierbabuena y cilantro.

Luego había que calcular las concentraciones de los aceites. "Como tenemos muchos estudiantes de las facultades de medicina y de química, hicimos con ellos

las pruebas, y con los resultados obtuvimos lo que llamamos las 'pruebas de umbral'", relata la doctora Guevara. Una prueba de umbral indica cómo aumenta el grado de reconocimiento al incrementarse la concentración de la sustancia que se da a oler a los participantes. Los datos forman una recta: a mayor concentración, mayor reconocimiento. Además, a diferencia de la prueba original de la Universidad de Pensilvania, la de la UNAM incluye otros aspectos. "Nuestro estudio pretende ser mucho más completo. Además de percibir el olor, las personas deben poder reconocerlo y distinguirlo de otros", explica Guevara. Los investigadores están aplicando la prueba olfativa en la población de más edad en varios lugares del país. Han visitado las residencias diurnas del Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (Inapam),

la Asociación Alzheimer y algunos hospitales públicos. En la primera fase del estudio se pregunta a los participantes si perciben el aroma, en la segunda se les solicita que lo identifiquen y en la tercera tienen que distinguirlo de otros. Guevara y su equipo realizan, además, otro tipo de prueba, en la que se da a oler un aroma desconocido a los voluntarios, señalándoles de qué se trata. A la siguiente sesión se les vuelve a presentar, y de nuevo se les especifica qué es. En la tercera sesión muchos ya son capaces de recordar el nuevo aroma, lo que indica que han desarrollado una memoria olfatoria de ese olor que no les era familiar, que es la parte que más interesa a los investigadores.



## Olor a esperanza

Como primer resultado, los investigadores se encontraron con que la población mayor de 60 años había perdido 30% del umbral olfativo. Sin embargo, algunos de estos voluntarios presentaban un umbral todavía más bajo, es decir, que su olfato estaba aún más deteriorado, a pesar de que todos habían sido evaluados previamente por un médico, quien no había encontrado ningún daño cognitivo en ellos. El equipo de la doctora Guevara decidió incluir en el estudio una prueba adicional, conocida como examen mínimo cognitivo, o *minimal*, que sirve para determinar si existe alguna alteración cognitiva y, por tanto, un daño neuronal, que puede ser causado no sólo por el mal de Alzheimer, sino también por algún otro trastorno neurodegenerativo, como el mal de Parkinson. Al aplicar el *minimal*,



### Señales de alarma

A continuación se enlistan los signos visibles de que una persona podría tener el mal de Alzheimer, sin embargo hay que recalcar que el diagnóstico sólo puede realizarlo un especialista.

#### Primeros síntomas

- ∞ Problemas para recordar acontecimientos recientes.
- ∞ Problemas para recordar nombres de personas y lugares.
- ∞ Problemas para hacer operaciones aritméticas simples.

#### Síntomas posteriores

- ∞ Olvidar cómo cepillarse los dientes o el cabello.
- ∞ No recordar los nombres de cosas comunes, como mesa, casa, manzana, etc.
- ∞ Perdersen en lugares conocidos.

Elaborado con información del Instituto Nacional del Envejecimiento de Estados Unidos.

los investigadores detectaron que, en efecto, la mayor reducción del umbral estaba correlacionada con un daño cognitivo.

En cuanto a las personas cuyo umbral no estaba tan reducido, pero ya era menor de lo normal, los científicos piensan seguirles la pista. “Si su *minimal* está bien y, no obstante, ya están perdiendo el umbral, tenemos que decirles que sus mediciones no son normales y que deben revisarse cada seis meses. En caso de que aumente, hay que iniciar el tratamiento”, explica Guevara. En general, añade, ésa es la idea del estudio: dar seguimiento a quienes pierdan el umbral más rápido que sus coetáneos y al mismo tiempo recomendarles que participen en un programa de rehabilitación, por si tienen mayores probabilidades de desarrollar el mal de Alzheimer.

En el proyecto participan equipos de la Escuela Nacional de Trabajo Social (ENTS) y la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia (ENEO), también de la UNAM, las cuales ofrecen programas de desarrollo de habilidades y destrezas. Guevara señala que esto es importante porque uno de los factores de alto riesgo para las demencias en general es el nivel sociocultural de las personas: a menor nivel, más riesgo. Los especialistas atribuyen esta correlación a la falta de ejercicio mental. “Órgano que no se usa, se deteriora”, señala la investiga-

dora. Así, aunque nuestro sistema nervioso central tiene una gran plasticidad, ésta se va perdiendo. Pero si lo estimulamos, se activa. Por eso son útiles los programas de rehabilitación con lecturas, actividades intelectuales como crucigramas o “sopa de letras”, y también terapia física, ejercicio y labores manuales.

Además de buscar detectar a los afectados con anticipación a los síntomas, el grupo de la doctora Guevara desea promover que en las clínicas no sólo se cuide al paciente, sino que se le ofrezcan programas de rehabilitación que le permita mejorar su calidad de vida. “Que en lugar de estar postrado en un sillón, sin ninguna interacción con la sociedad ni con su familia, sea capaz de ver por sí mismo durante un tiempo más prolongado; que la caída de su vida no sea vertical”.

El proyecto no se circunscribe a estudiar los efectos del mal de Alzheimer sobre el olfato. A los voluntarios de la prueba olfativa se les toman muestras de sangre para medir la concentración de aminoácidos. Ésta podría dar pistas suplementarias acerca de lo que ocurre en el organismo. También se investiga el papel de las hormonas que sintetiza el cerebro, conocidas como neuroesteroides. Guevara cuenta que se han publicado estudios que indican que las probabilidades de desarrollar el mal de Alzheimer aumentan cuando disminuyen las concentraciones de neuroesteroides.

También se ha echado mano de la genética. Los investigadores están buscando genes relacionados con este padecimiento. El objetivo principal de este proyecto integral y multidisciplinario (en el que también participan la Facultad de Química de la UNAM y el Hospital Central Militar) es construir la epidemiología de este trastorno en México.

El mal de Alzheimer afecta principalmente a las mujeres por ser éstas más longevas que los varones. También interviene la reducción de los niveles hormonales en el organismo femenino a partir del climaterio. Sin embargo, hasta hoy, las instituciones mexicanas de salud no mencionan ningún programa de prevención, de tratamiento ni de mantenimiento para estos pacientes. ●

Verónica Guerrero es periodista, divulgadora y traductora; publica artículos e imparte talleres sobre los “nuevos paradigmas de la ciencia”.