

**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“Sensibilidad, Identificación y Valencia Hedónica Olfatoria
en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en fase
Maniaca y Eutimia”**

CAROLINA ZÁRATE PÉREZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS,
MENCIÓN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Fernando Ivanovic-Zuvic

2016

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“Sensibilidad, Identificación y Valencia Hedónica Olfatoria
en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en fase
Maniaca y Eutimia”**

CAROLINA ZÁRATE PÉREZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS,
MENCIÓN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Fernando Ivanovic-Zuvic

2016

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina,
que la Tesis de Magister presentada por la candidata

CAROLINA ZÁRATE PÉREZ

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para
optar al Grado de Magister en Ciencias con mención en
..... en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día
(fecha día, mes, año)

**Prof. Dr.(a).....
Director(a) de Tesis
(lugar)**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr.

Prof. Dr.

**Prof. Dr.
Presidente Comisión**

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada con mucho amor y gratitud a mi esposo Cristián Marcó, quien me acompañó e incluso ayudó en la confección.

Se lo dedico también a mis hijos Ignacio y Fernando Marcó Zárate, cuya vida le da vitalidad, inspiración y creatividad a la mía.

Por último, se la dedico a mis padres, que me han respaldado en este largo devenir, de médico, psiquiatra y ahora Magister.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar vuelvo a agradecerles a mis padres, por el apoyo económico que implicó este Magister, aun cuando estas no fueran sus “aguas”.

Agradezco nuevamente a mi esposo, que contribuyó en los análisis estadísticos y me aguantó cuando batallaba con las bases de datos.

Agradezco, a la profesora Marilú Aywlin y su laboratorio completo, en cuya clase me inspire a realizar esta línea de investigación y que tanto ella como su laboratorio me otorgaron todas las facilidades para realizar este trabajo.

Agradezco también a mi tutor del Magister, Pedro Maldonado, que colaboró y se mostró dispuesto a corregir mi trabajo, una y otra vez, y que cada vez que me veía me preguntaba, “y?”

Y por último, pero no menos importante quisiera agradecerle a mi tutor de tesis, que soportó mis largos años con pequeños avances, corrigió innumerables borradores, papers, etc.; y me incitó prudentemente, esperando mis tiempos para finalizar esta travesía, cerrando así, el círculo en mi formación, por este trabajo realizado, pero también por cómo terminar esta aventura y lo que significaría para mí.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER | 5 |
| RESUMEN PROYECTO DE TESIS | 9 |
| 1. ABSTRACT | 11 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 3.1. Sistema Olfatorio | 13 |
| 3.2. Sistema Trigeminal y su relación con el sentido del olfato: | 18 |
| 3.3. Trastornos del Ánimo: Trastorno Bipolar (TB), Mania | 19 |
| 3.4. Olfato y Trastorno del Ánimo | 22 |
| 3. HIPÓTESIS..... | 28 |
| 4. OBJETIVOS GENERALES | 28 |
| 5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 28 |
| 6. MÉTODOS..... | 29 |
| 7. RESULTADOS | 34 |
| A. Primer Análisis..... | 34 |
| B. Segundo Análisis de resultados..... | 45 |
| C. Resumen de los resultados obtenidos | 51 |
| 8. DISCUSIÓN..... | 55 |
| 9. CONCLUSIÓN..... | 62 |
| 10. BIBLIOGRAFIA..... | 64 |
| 11. TRABAJOS O PRESENTACIONES DERIVADAS DE LA TESIS..... | 72 |

1. RESUMEN PROYECTO DE TESIS

“Sensibilidad, Identificación y Valencia Hedónica Olfatoria en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en fase Maniaca y Eutimia”.

Introducción: La percepción olfatoria en trastornos psiquiátricos es tema de interés creciente en el último tiempo. En pacientes con depresión se ha encontrado una sensibilidad olfatoria disminuida, la cual se normaliza tras la mejoría sintomática y/o el uso de antidepresivos (1). No se han observado alteraciones en la identificación de odorantes en pacientes depresivos (2). De nuestro conocimiento, hay escasos trabajos referentes a medidas psicofísicas olfatorias en pacientes con trastorno afectivo bipolar (3,4). **Objetivo:** El siguiente estudio pretende evaluar la capacidad olfatoria de identificación, valencia hedónica y sensibilidad a odorantes en pacientes con trastorno afectivo bipolar, cursando un episodio maniaco, posteriormente en eutimia y compararlos con un grupo control. **Metodología:** Se midió la capacidad de identificación a odorantes y valencia hedónica olfatoria mediante el uso de “Sniffing Sticks” de Hummel (5,6), la sensibilidad olfatoria para isoamil acetato, ácido propiónico con el método de escala reversa, y la sensibilidad olfatoria subjetiva usando una escala análoga de autoregistro a 15 pacientes bipolares en estado maniaco, posteriormente en eutimia junto con un grupo control. Todos los pacientes y controles fueron pareados por edad, sexo y conducta tabáquica. **Resultados:** Encontramos una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato (odorante de estimulación exclusiva olfatoria exclusiva) para el grupo de pacientes maniacos en relación tanto al grupo control, como al de eutimia. No hubo cambios en la sensibilidad olfatoria para ácido propiónico, ni diferencias en la sensibilidad subjetiva entre los distintos grupos. Encontramos una identificación olfatoria disminuida en el grupo de pacientes maniacos en relación a los otros dos grupos. Esta diferencia en la identificación olfatoria desapareció al excluir en los datos a aquellos pacientes con síntomas psicóticos. A su vez, encontramos un aumento significativo en la valencia hedónica para odorantes, en el grupo de paciente bipolares, tanto en estado maniaco como al lograr eutimia, comparados con el grupo control. Odorantes que fueron referidos placenteros por el grupo control, siguieron siéndolo para el grupo de

pacientes bipolares, quienes además referían como más placenteros odorantes considerados neutros o incluso desagradables, por el grupo control. **Discusión:** La caracterización de estas variables olfatorias, si bien la muestra es de sólo 15 pacientes, sugiere que habría una alteración en la sensibilidad olfatoria exclusiva en fase maniaca, que no se acompaña de un aumento en la sensibilidad subjetiva y que se normaliza al lograr eutimia. Pacientes bipolares no tendrían alteraciones en la identificación olfatoria (salvo aquellos con síntomas psicóticos). Paciente bipolares maniacos y en estado de eutimia presentan una valencia hedónica olfatoria aumentada y ampliada a más odorantes que el grupo control. **Conclusión** Consideramos se requieren mayores estudios en pacientes bipolares, especialmente con respecto a la sensibilidad olfatoria, y en la valencia hedónica olfatoria, los cuales pueden corresponder a factores de estado y rasgo respectivamente. Consideramos se necesitan más investigación y estudios que sustenten estos resultados, y nos parece que esta línea de investigación podría llegar a ser de utilidad en la clínica de cuadros anímicos como eventual marcador biofísico, por ejemplo.

2. ABSTRACT

Introduction: There has been an increasing interest in olfactory perception and psychiatric disorders in the last ten years. Literature shows that depressive patients have decreased olfactory sensitivity, which normalizes after remission and/or use of antidepressants.(1) Studies show that depressive patients do not present altered identification of odorants.(2) To our knowledge, there are few studies on olfactory psychophysical measures in patients with bipolar affective disorder (3,4). **Objective:** Our aim is to assess the ability olfactory identification, register olfactory hedonic valence to different odorants, and measure olfactory sensitivity (the capacity of detecting an odorant), in patients with bipolar affective disorder during a manic episode, after achieving euthymia, and compare it with a control group. **Methodology:** We measured olfactory identification and hedonic valence using "Sniffing Sticks" by Hummel (5,6). Olfactory sensitivity to isoamyl acetate and propionic acid were measured using a forced choice reverse stairway procedure (1) and subjective olfactory sensitivity, with a self-report analog scale, in 15 bipolar patients during a manic state, a after achieving euthymia and control group. **Results:** We found an increased olfactory sensitivity for isoamyl acetate (odorant with exclusive olfactory stimulation) in patients with mania, compared to control group and euthymia. Our results show a decreased olfactory identification in the group of manic patients compared to the other two groups, which disappear when analyzing data by excluding patients with psychotic symptoms. In turn, we found a significant increase in the olfactory hedonic valence referred to different odorants, in both, bipolar patients during mania and euthymia, when compared to control group. Odorants referred as pleasurable for the control group remained so for the group of bipolar patients (mania and euthymia), but interestingly bipolar patients perceived a wider spectrum of odorants considered pleasurable, which were considered neutral or even unpleasant to the control group. **Discussion:** Even though our sample is small, the characterization of these olfactory variables suggests that manic patients have augmented olfactory sensitivity, that is not accompanied by a subjective sense of increased olfaction, and that these increased sensitivity is lost once in euthymia. Our results also suggest that bipolar patients do not have and altered olfactory

identification (except those with psychotic symptoms). Our research also shows, that bipolar patients (during mania or euthymia) present an increased hedonic valence to the odorants presented (including odorants considered unpleasurable) in comparison to the control group. **Conclusion:** We consider that especially olfactory sensitivity and olfactory hedonic valence require further study, and presents as an interesting line for future research, which could (if these results are further supported), become useful to clinical psychiatry, in mood disorders, as a diagnostic tool.

3. INTRODUCCIÓN

Gran parte de las investigaciones sobre sistemas sensoriales en trastornos psiquiátricos se han centrado en estudiar la percepción auditiva y visual, otorgándose un menor énfasis al estudio de la percepción olfatoria. Este tema ha cobrado un interés creciente en los últimos años gracias al mayor conocimiento de áreas cerebrales involucradas en el sistema olfatorio que se superponen con sustratos neuroanatómicos de algunos cuadros psiquiátricos, tales como la depresión mayor (DM), esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar (TB) (7-10).

3.1. Sistema Olfatorio

El sistema olfatorio, si bien no presenta en el ser humano la preponderancia que en los animales, mantiene su cualidad de estar íntimamente relacionado con las emociones y funciones cognitivas. Estas pueden ser influidas por las emociones, como aversión, alegría, tristeza; o bien facilitando la motivación y atención (11-13). A su vez, el sistema olfatorio se ha visto involucrado en la conducta sexual, en el reconocimiento de situaciones de peligro (comida en mal estado, incendios, gas), en la estimulación gástrica ante olores placenteros y en la evocación de recuerdos. Patrick Suskind en su novela *El Perfume* alude a esta relación entre recuerdos y odorantes o perfumes, “En el recuerdo, todos los perfumes son imperecederos”, “Hay en el perfume una fuerza de persuasión más fuerte que las palabras, el destello de las miradas, los sentimientos y la voluntad “(14)

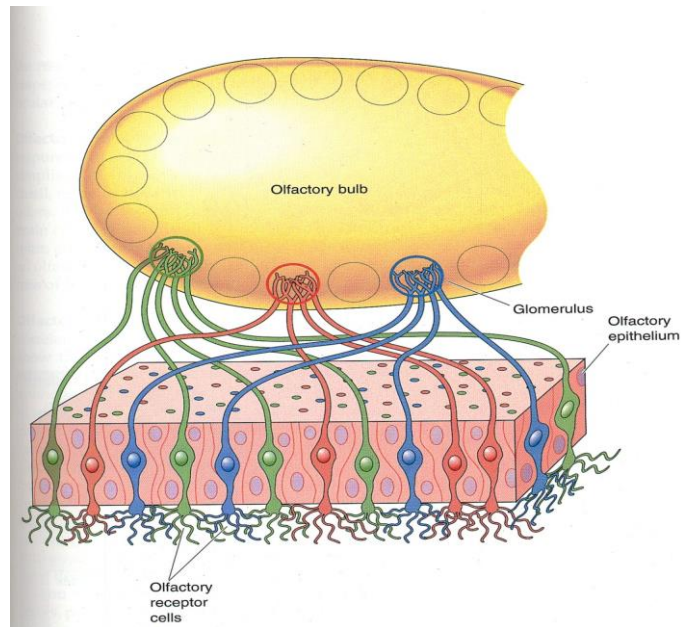
Por razones de índole teórica y práctica las publicaciones referidas al sistema olfatorio distinguen un sistema olfatorio periférico y otro central. (11-13,15)

Sistema Olfatorio Periférico

El sistema olfatorio periférico, sería aquel comprendido desde la estimulación en la fosa nasal por debajo de la lámina cribiforme, de neuronas olfatorias bipolares y los receptores en sus cilios, cuya prolongación converge en grupos de glomérulos, según el odorante que las estimula, ubicados en el bulbo olfatorio. Estudios han

encontrado que el sistema olfatorio periférico, está relacionado con la sensibilidad para detectar un odorante (umbral de detección). La sensibilidad olfatoria sería, la capacidad para poder distinguir cuando estamos en la presencia de un odorante o no, aún cuando no podamos identificar dicho odorante

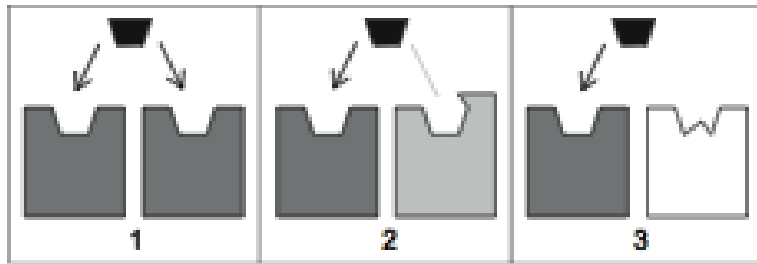
Figura N° 1. Esquema del sistema olfatorio periférico



Wilson R. Annu. Rev. Neurosci. 2006. 29:163–201

La Figura N° 1 muestra las neuronas olfatorias bipolares, con sus respectivos receptores a los odorantes en sus cilios (16). Es relevante comentar que un odorante puede estimular a más de un receptor y que a su vez, un receptor puede ser estimulado por más de un odorante, generando una estrategia de tipo computacional en la transducción de la señal olfatoria, como lo muestra la Figura N° 2. (17)

Figura N° 2. Estimulación de receptores olfatorios por diferentes odorantes.



Menini 2004 *News Physiol Sci* 19: 101-104.

Sistema Olfatorio Central

Por otra parte, se entiende como sistema olfatorio central aquel comprendido desde la de neuronas mitrales, que pueden haber recibido inhibición lateral y ser moduladas en el glomérulo del bulbo olfatorio, por parte de células granulares y periglomerulares, para luego proyectarse hacia las distintas estructuras cerebrales involucradas en el sistema olfatorio como lo muestra la Figura N° 3 (16). Las proyecciones de estas neuronas mitrales se dirigen en forma directa hacia el tubérculo olfatorio, corteza piriforme, amígdala, y corteza entorinal, para luego por distintas vías proyectarse a estructuras tales como el hipocampo, hipotálamo, corteza prefrontal, tálamo y corteza orbitofrontal (Figura N° 4) (18).

Figura N° 3 Inhibición lateral de neuronas mitrales en el bulbo olfatorio

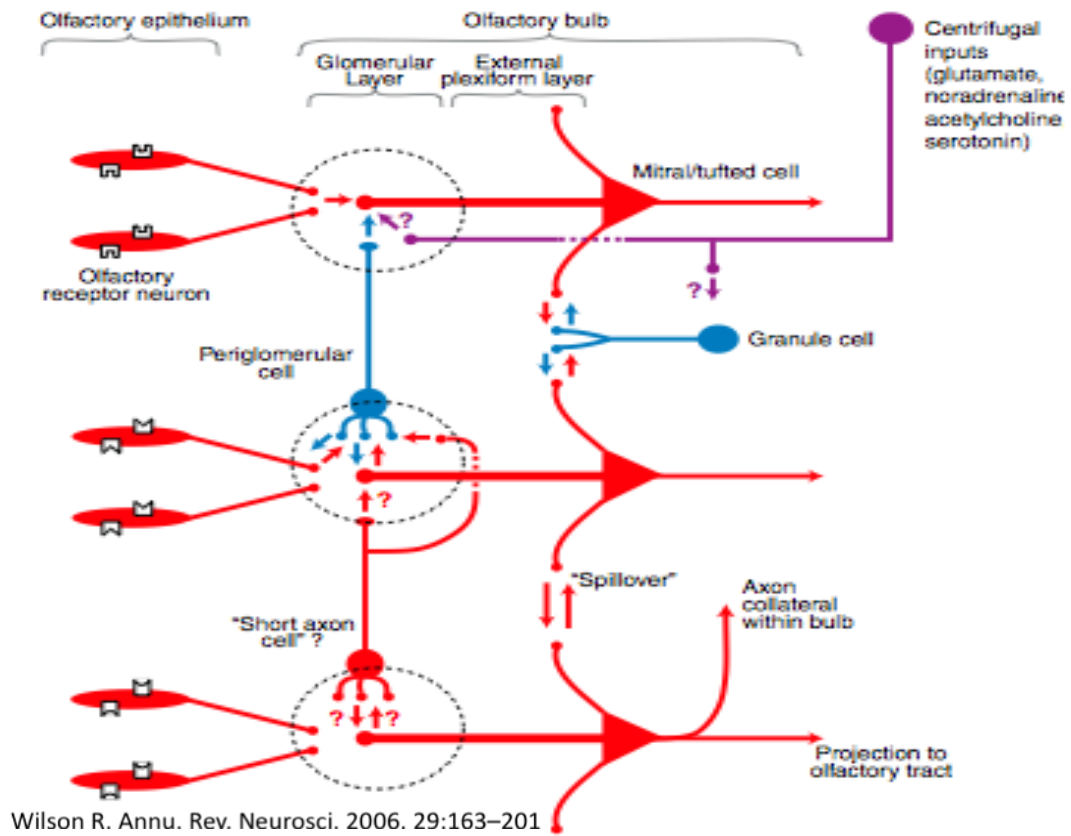
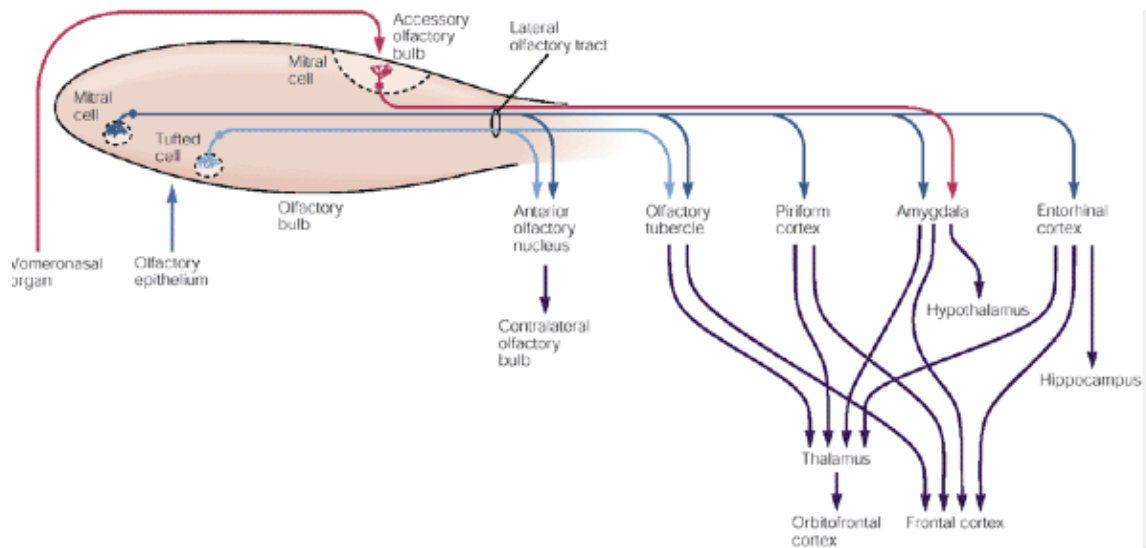


Figura N° 4 Proyección de neuronas mitrales olfatorias hacia áreas subcorticales y corticales



Kandel E et al. Principles of Neural Science, 4th Edition (2000), McGraw-Hill

Estudios en pacientes con lesión o resección quirúrgica, en la corteza orbitofrontal (COF) o núcleo dorsomedial del tálamo y corteza temporal presentan una alteración en la identificación olfatoria con una sensibilidad olfatoria preservada (19) que no se registra ante lesiones en otras áreas cerebrales, tales como la corteza parietal (20). Esto sugiere que la corteza orbitofrontal, el núcleo dorsomedial del tálamo y el lóbulo temporal, tendrían una participación en el proceso de identificación de odorantes y no necesariamente en la sensibilidad. Zatorre y cols (21) encontraron un aumento de la actividad en la corteza prefrontal derecha frente a estímulos olfatorios placenteros (valencia hedónica olfatoria), que no se acompañó de un aumento de la actividad en la corteza piriforme.

Se ha encontrado que el sistema olfatorio central está relacionado con procesos como la identificación, discriminación, valencia, intensidad y la memoria o familiaridad con respecto a un odorante (10, 13, 21).

Estos estudios apoyan que la disminución en la sensibilidad olfatoria reflejaría una alteración del sistema olfatorio periférico (receptores olfatorios, etc.), mientras que

defectos de la identificación, valencia o familiaridad corresponden más bien a alteraciones de tipo central (10-13, 22,23).

En el presente trabajo nos centraremos en la evaluación de variables psicofísicas como la sensibilidad olfatoria asociada al sistema olfatorio periférico, junto con valencia hedónica e identificación olfatoria que estarían asociados al sistema olfatorio central. Entendemos como identificación olfatoria a la capacidad de poder reconocer el odorante percibido. La valencia hedónica olfatoria, corresponde a cuan agradable o desagradable es evaluado por el paciente un odorante presentado (esta puntuación no depende de si el odorante en cuestión ha sido identificado o no).

3.2. Sistema Trigeminal y su relación con el sentido del olfato:

La nariz, detecta compuestos volátiles en dos vías sensoriales. El sistema olfatorio, que ya hemos descrito, detecta sustancias químicas mediante receptores ubicados en los cilios de las neuronas bipolares distribuidas en la mucosa dorsal de la lámina cribiforme y cuya señal se envía al cerebro mediante el primer nervio craneal (nervio olfatorio) (11-13).

Sin embargo hay otro sistema sensorial involucrado en la percepción nasal, el sistema trigeminal. Este sistema detecta señales químicas en la nariz, boca, ojos y otras áreas faciales mediante la amplia distribución de ramas terminales libres del quinto nervio craneal (nervio trigémino) (24,25).

Gran parte de las sustancias volátiles pueden estimular ambos sentidos, aunque se describe que se requieren concentraciones más elevadas para estimular el sistema trigeminal (25). Ante una sustancia química volátil en nuestra nariz, podemos entonces estimular la olfacción y oler, o bien experimentar sensaciones de quemadura, irritación, dolor, calor/frío, picor, que resultan de la estimulación del sistema trigeminal y contribuyen como información adicional en la protección de las vías áreas y de eventuales noxas. (26) Se han descrito odorantes que pueden estimular la vía olfatoria de forma exclusiva, como el eugenol (clavo de olor), 2-fenil-etilalcohol (rosa), isoamil acetato (plátano), y otros que estimulan ambos

sistemas como por ejemplo el ácido propiónico (vinagre; produce además picor e irritación), mentol (menta; sensación de frescura), aceite de mostaza (produce sensación de quemazón helado). Incluso hay químicos, tales como el CO₂ que no producen un olor, pero que si pueden producir sensación de hormigueo o escozor. (26) Ambos sistemas contribuyen a nuestra experiencia de fragancia y aroma, distinción que no cobra relevancia en la vida cotidiana, salvo cuando esta produce irritación o dolor. En estudios de laboratorio, la distinción entre ambos sistemas si es relevante, y debe ser considerada al estudiar el sistema olfatorio o bien el sistema trigeminal nasal. Estos elementos fueron considerados por nosotros en la elección de los odorantes para la prueba de sensibilidad olfatoria.

3.3. Trastornos del Ánimo: Trastorno Bipolar (TB), Manía

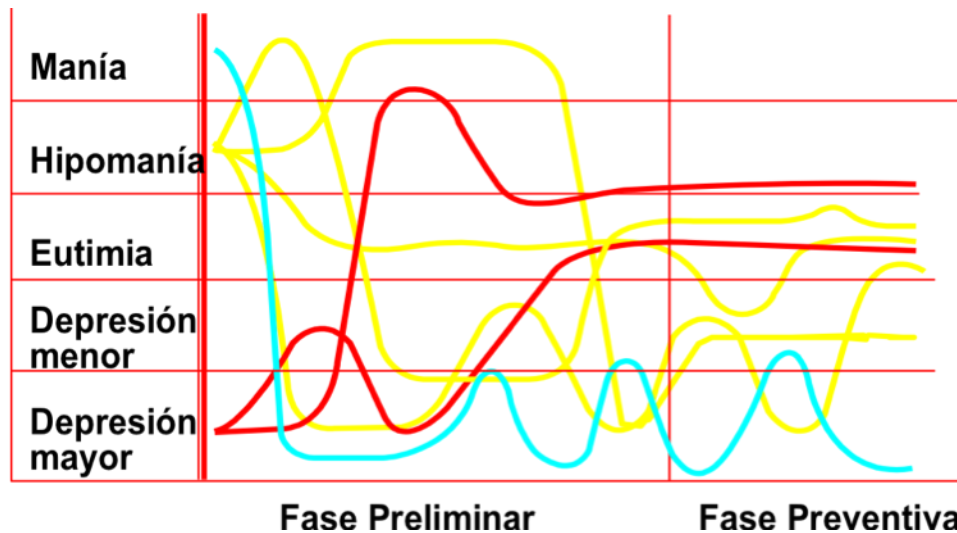
Hipócrates en siglo V a.C. reconoció los cuadros clínicos de manía y melancolías, y siglos más tarde Areteo (siglo I d.C.) integró ambas formas clínicas como parte de una misma enfermedad en la cual los pacientes experimentaban ambos estados (melancolía y manía) en forma alternada. La separación entre depresión mayor (DM) y el TB se incluyó en el DSM III (1980). El término bipolar proviene de los trabajos realizados por Leonhard en 1957, quien elaboró una completa clasificación de las psicosis endógenas incluyendo dentro del grupo de psicosis endógenas de tipo afectivo la forma monopolar (para depresión y manía) y la forma bipolar en la que los pacientes alternan con episodios de depresión y manía.

En la actualidad al hablar de TB en el DSM 5 nos referimos a un trastorno del estado del ánimo que cuenta con fases depresivas que se alternan con episodios de euforia (fases maníacas e hipomaníacas), episodios mixtos (donde coexisten síntomas depresivos y maníacos) y períodos de estabilización o eutimia (27)

Si bien estas fases del TB son distinguibles clínicamente, dentro de las cuales en la presencia de hipomanía o manía resultan claves para establecer el diagnóstico de TB, la evolución del TB resulta poco predecible e incierta. La evolución de cada paciente varia con formas diferentes de presentación, sucesión, número de fases a

presentar por año, ciclaje, etc., de manera tal que en la práctica clínica se observa una variabilidad significativa en las formas de evolución (Figura N° 5) (28).

Figura N° 5. Curso real de la enfermedad bipolar.



Frank et al. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):593-604.

Manía

Entendemos por Manía, a un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana (27).

En el siguiente listado se presentan los síntomas que se encuentran en pacientes que presentan un episodio maniaco. Para el diagnóstico no se requiere la presencia de todos los síntomas, sin embargo, es necesario pero sí que se hayan presentado durante un periodo de al menos de una semana (27).

Criterios de un episodio Maniaco (según el DSM-5)

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza
 2. Disminución de la necesidad de dormir (ej: se siente descansado después de tres horas de sueño).
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social o, en el trabajo o la escuela, o sexual), o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (ej: dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

3.4. Olfato y Trastorno del Ánimo

El que estructuras neuroanatómicas del sistema olfatorio y del procesamiento emocional estén prácticamente superpuestas ha llevado a algunos autores a plantear que la olfacción está mediada por el sistema límbico. De manera concordante, se ha encontrado que áreas involucradas en el sistema olfatorio y el sistema límbico están alteradas en trastornos psiquiátricos como los trastornos anímicos; depresión mayor (DM) y TB (1, 2, 8). Por otra parte, la amígdala, la corteza prefrontal (orbitofrontal especialmente), la ínsula y el giro cingulado anterior, son sustratos neuroanatómicos comunes para el sistema olfatorio en la depresión mayor y el TB. (9,13-15,21,29-36).

En las últimas décadas se han formulado diferencias clínicas entre la DM y el TB, que se sustenta en la prevalencia por género (mayor frecuencia de mujeres en forma monopolar), severidad (mayor número de intentos suicidas para la forma bipolar) y comportamiento longitudinal, entre otros. Esto ha llevado a la conceptualización de ambas entidades como cuadros separados, distintos y relativamente independientes.

Sin embargo, en ocasiones la distinción entre TB y DM es difícil, como sucede al enfrentarse a un paciente que cursa con un primer episodio depresivo donde no existen antecedentes de manía o hipomanía, y que es la forma más frecuente del inicio de la enfermedad bipolar (37). Algunos aspectos neurobiológicos muestran también, alteraciones similares y comunes entre DM y depresión bipolar (DB), especialmente en pacientes con DB sin tratamiento farmacológico. (38). Pacientes con DM y con TB presentan alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con niveles de cortisol basal aumentados independiente de la fase en la que se encuentre el paciente (39,40). Ambos grupos presentan alteraciones en el hipocampo, amígdala, giro cingulado anterior y en la corteza prefrontal, áreas involucradas en el procesamiento del sistema olfatorio. Se ha observado que pacientes con DM en pruebas de reconocimiento facial presentan mayores niveles de activación en la amígdala frente a rostros amenazantes, activación que se normaliza con el tratamiento farmacológico (41-44). Los pacientes con TB también muestran

esta tendencia de activación en la amígdala, y se observa especialmente en aquellos pacientes sin tratamiento farmacológico (34-37).

Estas alteraciones apuntan a sustratos neuroanatómicos similares en ambos cuadros (TB y DM) donde la dirección de la actividad metabólica cerebral medida con estudios de neuroimágenes funcionales (hiperactivación o reducción) parece estar relacionada con la fase en la que se encuentre la enfermedad (depresión o manía). Por lo tanto, frente a un paciente cursando un episodio depresivo, no podemos distinguir por la activación de neuroimagen si corresponde a una DM o DB, por lo tanto no permite distinguir si estamos frente a un paciente con un TB o una DM (9,38). Esto último hace pensar en la posibilidad de mecanismos similares para ambas entidades clínicas, similitud que podría extenderse al comportamiento de variables psicofísicas del sistema olfatorio, donde ambas entidades comparten estructuras neuroanatómicas. De ser este el caso, tanto pacientes con DM como aquellos con TB presentarían una identificación olfatoria conservada y una sensibilidad olfatoria alterada, la que estaría disminuida en el caso de los pacientes con depresión bipolar y aumentada en aquellos en fase maníaca.

Olfato y Depresión Mayor

La depresión mayor (DM) es un trastorno que se caracteriza por la presencia de un estado de ánimo depresivo, anhedonia, cansancio fácil, cambios en los ritmos biológicos, inquietud o inhibición psicomotora, dificultades en la memoria, atención y concentración, sentimientos de inutilidad o culpa y la presencia de ideación suicida según el DSM-5 (27)

Pacientes con DM suelen presentar alteraciones de la percepción y el procesamiento de estímulos emocionales. En este grupo de pacientes se ha encontrado una mayor actividad anticipatoria frente a experiencias negativas y lo inverso frente a experiencias positivas, con mayor facilidad para recordar información de contenido emocional negativo (45). Pause y cols. (1), comparó las respuesta a odorantes y estímulos visuales negativos en pacientes depresivos y sujetos sanos, encontrando

que los pacientes depresivos respondían en mayor forma frente a estímulos negativos independiente de la modalidad en que se presentara dicho estímulo.

Con respecto al olfato, la mayoría de los estudios han encontrado una disminución significativa en la sensibilidad olfatoria en los pacientes depresivos con respecto a grupos controles (1, 8, 47). Recientemente Pollatos et al (2) estudió la sensibilidad olfatoria en un grupo de sujetos sanos con síntomas depresivos (que no cumplían con criterio diagnóstico para depresión) y encontró una correlación negativa significativa entre la sensibilidad olfatoria y la presencia de síntomas depresivos.

Pause y cols. (1) compararon la sensibilidad olfatoria en pacientes depresivos previo y después del tratamiento farmacológico comparados con un grupo control. Adicionalmente, demostraron una disminución en la sensibilidad olfatoria para el grupo de pacientes con depresión, la que se correlacionó de forma significativa con los síntomas depresivos autoreferidos en la sesión previa al tratamiento farmacológico. En la segunda sesión, los pacientes cuyos cuadros estaban en remisión sintomática (en base a puntajes de escalas sintomáticas), y que habían recibido tratamiento farmacológico durante ocho semanas, presentaron una sensibilidad olfatoria que aunque estaba disminuida no era estadísticamente diferente a la del grupo control (Figura N°6).

Figura N°6. Resultados de Pause en la sensibilidad olfatoria para dos odorantes, en pacientes depresivos y luego en estado de eutimia con respecto a un grupo control (1)

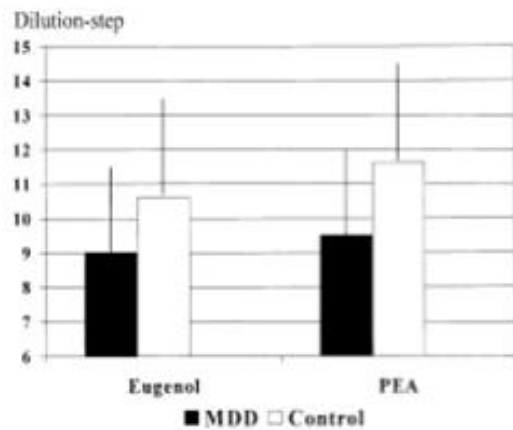


Fig. 1. Olfactory detection thresholds (means + S.D.) for eugenol and phenyl-ethylalcohol (PEA) in MDD patients and healthy controls. Results of the first session. A higher dilution-step refers to a lower odor concentration. According to the ANOVA GROUP by ODOR, MDD patients have a higher olfactory threshold than healthy controls ($P=0.005$).

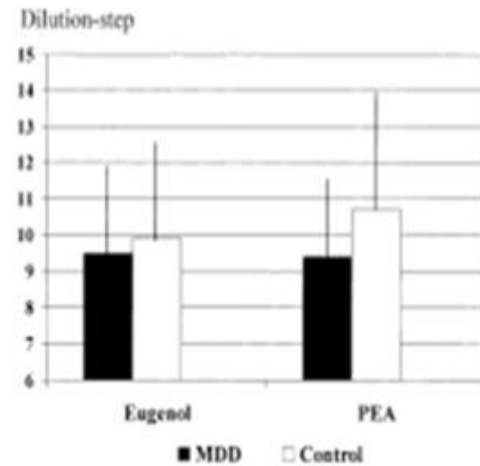


Fig. 2. Olfactory detection thresholds (means + S.D.) for eugenol and phenyl-ethylalcohol (PEA) in MDD patients and healthy controls. Results of the second session. A higher dilution-step refers to a lower odor concentration.

Pause B, Miranda A, Goder R, et al (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* Sep-Oct;35(5):271-7.

Otros autores han encontrado que pacientes depresivos que presentan mejoría sintomática luego de un tratamiento con antidepresivos durante seis semanas presentaron una sensibilidad olfatoria aumentada con respecto al grupo control (47,48). Se desconoce si este aumento es propio de la mejoría sintomática o corresponde más bien a un efecto farmacológico de los antidepresivos. Pese a que no hay trabajos que hayan demostrado que los antidepresivos provoquen cambios olfatorios, pueden producir disgeusia (49).

En cuanto a la identificación de odorantes, no se han encontrado diferencias en pacientes depresivos respecto a los controles (8,50), salvo por un estudio realizado por Serby en el año 1990, cuyos resultados no han sido replicados (46). Solomon y cols. (51) estudiaron la identificación de odorantes en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y otro con depresión mayor y encontraron que solo los pacientes con EA presentaban alteraciones en la

identificación, lo que esta en línea con la evidencia aportada por la mayoría de los estudios sobre este método clínico.

Los trabajos de Lombion-Pouthier y cols. (8) y Pause y cols. (1) incluyeron en la medición de la percepción olfatoria la valoración hedónica (valencia) para distintos odorantes. En el trabajo de Lombion-Pouthier, los investigadores encontraron que los pacientes depresivos evaluaban los odorantes positivos (comúnmente considerados placenteros), de forma más placentera que el grupo control (8), resultado que sorprende, ya que estos pacientes por lo general tienden a presentar mayor actividad metabólica cerebral y anticipación para eventos de connotación negativa. Con respecto a la intensidad de los odorantes no se han encontrado diferencias entre pacientes depresivos y grupos controles (1,8).

Estudios en roedores, en los que se realizaron bulbectomias olfatorias bilaterales muestran cambios conductuales, endocrinos, inmunológicos y en los neurotransmisores. Estos cambios son similares a los encontrados en pacientes depresivos y se revierten con el uso crónico de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa). Lo anterior sugiere que parte de las alteraciones que presentan los pacientes con cuadros anímicos como la depresión, estarían de alguna manera relacionadas con anormalidades en las vías neuronales del sistema olfatorio y sus proyecciones (52).

En resumen, la evidencia muestra que pacientes con DM presentan una capacidad de identificar odorantes indemne y una sensibilidad olfatoria disminuida respecto a sujetos controles sanos. Además, se ha visto que luego de la mejoría clínica y el uso de antidepresivos la sensibilidad deja de estar disminuida, acercándose y pudiendo incluso estar aumentada con respecto a sujetos controles.

Olfato y Trastorno Bipolar

En relación a la percepción olfatoria y el TB, Kruger y cols. (3) encontraron que pacientes eutímicos con mayor labilidad emocional tendrían mayor sensibilidad olfatoria que aquellos en eutimia y sin labilidad emocional. Hardy y cols (4)

encontraron que pacientes depresivos (12 casos) presentaban un aumento en la sensibilidad olfatoria, y pacientes con una manía (5 casos), una disminución. Estos resultados de Hardy y cols no son concordantes con los encontrados en pacientes depresivos ni con las descripciones olfatorias clínicas realizadas por Tellenbach en cuadros depresivos en los que se describe y se ha encontrado más bien una disminución en la sensibilidad olfatoria (53).

Hasta la fecha, solo se han reportado dos trabajos de percepción olfatoria en pacientes con TB. No hemos logrado encontrar trabajos que estudien la percepción olfatoria en pacientes maniacos con un número de pacientes mayor a cinco, y que estos sean comparados con sujetos controles y en un segundo tiempo, en eutimia.

4. HIPÓTESIS

- 1) Episodios maníacos en el trastorno bipolar se acompañan de un aumento en la sensibilidad y valencia hedónica en el sistema olfatorio. Ambas modificaciones se normalizan tras alcanzar el estado de eutimia.
- 2) No se presentan modificaciones en la identificación olfatoria durante estados maníacos, ni en eutimia, en el trastorno bipolar.

5. OBJETIVOS GENERALES

- 1) Caracterizar alteraciones olfatorias en un grupo de pacientes con TB cursando un episodio maníaco y luego en eutimia.
- 2) Evaluar la factibilidad de realizar mediciones psicofísicas olfatorias en pacientes que se encuentren cursando un episodio maníaco y en eutimia.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Evaluar si los pacientes en estado maníaco presentan diferencias en la sensibilidad, valencia hedónica e identificación olfatoria con respecto a un grupo control.
- 2) Evaluar si existen modificaciones psicofísicas entre los paciente bipolares en eutimia y un grupo control
- 3) Evaluar si las modificaciones en alguna de las mediciones psicofísicas olfatorias mencionadas, se presentan en estados maníacos y si luego se normalizan o bien se mantienen al alcanzar eutimia.

7. MÉTODOS

Se evaluaron 15 pacientes hospitalizados en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, que no cumplían con alguno de los criterios de exclusión y estaban cursando un episodio maniaco. El diagnóstico fue confirmado por la entrevista de un psiquiatra y se incluyó a quienes puntuaran más de 9 puntos en la de Manía de Young (54) y tuvieran menos de 5 puntos en la escala de Depresión de Hamilton (55).

Se estudió además un grupo control, de sujetos sanos, que fue pareado por edad, sexo y conducta tabáquica con los pacientes con TB.

El grupo de pacientes en eutimia lo conformaron los mismos pacientes incluidos en el grupo de pacientes con TB en fase maniaca. El estado de eutimia se comprobó con el diagnóstico de un psiquiatra senior y en quienes presentaban menos de 6 puntos en la escala de Manía de Young y menos de 5 puntos en la escala de Depresión de Hamilton.

Todos los sujetos firmaron un formulario de consentimiento informado donde se explicaron las condiciones y objetivos de la investigación. El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, al cual pertenece la Clínica Psiquiátrica Universitaria.

Criterios de Exclusión

Fueron excluidos del estudio quienes tuvieran antecedentes de abuso de alcohol o drogas, tabaquismo crónico severo, enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Múltiple), enfermedades respiratorias superiores e inferiores, anorexia nerviosa y esquizofrenia y sujetos que cumplían criterios para episodio depresivo u episodio mixto (10,56).

El estudio se llevó a cabo en dos momentos clínicos:

Primera Sesión

Grupo 1: *“Manía Bipolar”(TBm)*

Grupo 2: *“Grupo Control”*

Segunda Sesión

Grupo 1: *“pacientes en eutimia post TBm”*

Población: se evaluaron 15 pacientes hospitalizados en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile, con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar cursando con un episodio maniaco y 15 sujetos control, pareados por edad, con un promedio de 35 años, 53% sexo femenino y con un promedio de 1 a 10 cigarrillos diarios (14). (Tabla N° 1)

El grupo de pacientes bipolares con manía tenía un promedio de 5,93 episodios anímicos previos y al momento de ser evaluados se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico con un promedio de 3,02 fármacos por paciente; principalmente litio y antipsicóticos atípicos (Tabla N° 2). No encontramos diferencias al analizar variables como número de episodios previos, promedio de uso de fármacos, etc., frente a las mediciones psicofísicas olfatorias mencionadas, razón por la que no se expone dicho análisis en el presente trabajo.

En relación al uso de fármacos; la literatura no ha descrito alteraciones olfatorias para los fármacos incluidos en la muestra, salvo un trabajo que encontró una disminución de la identificación y sensibilidad olfatoria en pacientes depresivos, que fue mayor en quienes presentaron síntomas extrapiramidales, no dosis dependiente, asociada al uso de neurolepticos clásicos (49,57,58).

Tabla N° 1. Variables demográficas de la muestra estudiada

| | |
|--------------------|--|
| Muestra | |
| Sexo Mujeres | 53% |
| Hombre | 47% |
| Edad promedio | 35 años |
| Conducta tabáquica | 50% consumían entre 1-10 cigarrillos diarios |

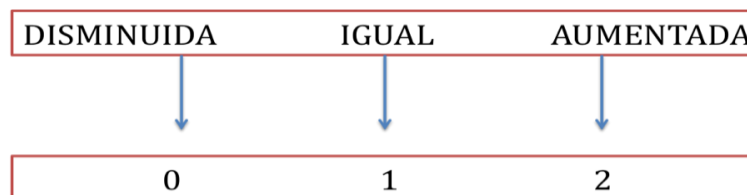
Las variables psicofísicas registradas en cada grupo fueron; sensibilidad olfatoria exclusiva (isoamilacetato), sensibilidad olfatoria y trigeminal (ácido propiónico), sensibilidad olfatoria subjetiva, identificación olfatoria y valencia hedónica olfatoria.

Tabla N° 2. Variables clínicas en el grupo de pacientes con TAB

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Variables clínicas | Pacientes TB |
| N° episodios anímicos previos | 5,93 (prom) |
| N° de fármacos por paciente | 3,02 (prom) |

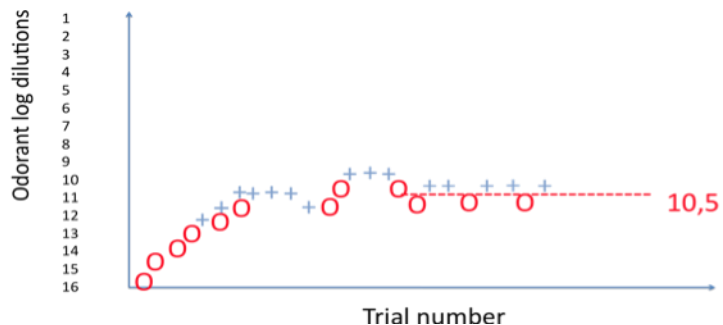
Medidas Psicofísicas Olfatorias

Sensibilidad olfatoria subjetiva: fue medida solicitando a los pacientes y controles que autoevaluaran su capacidad olfatoria consignando entre las opciones; aumentada, igual o disminuida.



Sensibilidad isoamil acetato y ácido propiónico: Se realizaron 16 diluciones para cada odorante con medio decimal log para los odorantes; isoamil acetato (estímulo olfatorio) y ácido propiónico (estímulo olfatorio y trigeminal). La concentración más elevada fue consignada como N° 1 y la más diluida como N° 16. La sensibilidad para cada uno de los odorantes se midió usando el método de escalera reversa con elección forzada. El proceso consistió pruebas seriadas, en las cuales se presentaron dos botellas. Una contenía el odorante en la solución determinada y en la otra había sólo solvente (aceite mineral). Ambas botellas se presentan de forma sucesiva estando el sujeto con los ojos cerrados, y se les solicitaba que eligieran aquella botella en la que reconocían algún odorante presente. Si los sujetos no eran capaces de reconocer en forma espontánea se les solicitó que hicieran una elección forzada. Si no elegían la botella con el odorante, se realizaba una nueva prueba a una concentración más elevada. Por otra parte si los sujetos elegían correctamente donde había odorante en dos o más oportunidades seguidas se procedía a una nueva prueba con un nivel de concentración más bajo para dicho odorante. Esto corresponde al método de escalera reversa donde se promedian finalmente los valores obtenidos en los últimos cuatro de siete cambios de la escalera (56). Esto se realizó en forma separada para isoamil acetato y luego para ácido propiónico.

Imagen N° 1. Sensibilidad olfatoria usando el método de escalera reversa

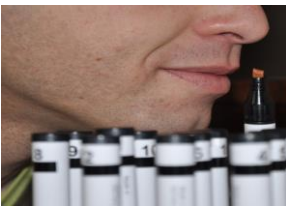


Identificación y Valencia Hedónica Olfatoria: Se utilizó el instrumento *Sniffin´Sticks – Olfactory Test*, en su versión “Screening 12”. El test contiene 12 odorantes en concentraciones supraumbrales ej: naranja, café, menta, cuero, pescado, etc. (5,6,56,59).

Valencia Hedónica Olfatoria: Tras la presentación de cada odorante, los sujetos debían identificar y otorgarle un puntaje en una escala análoga de cero a siete; según si lo odorantes presentados fueran displacenteros a placenteros.

Identificación Olfatoria: El punto de corte una identificación olfatoria normal es de 10 y valores menores a 6 puntos, corresponden a un desorden olfativo severo o anosmia (7). El grupo de Venegas y cols, normalizaron este test para la población chilena con valores de normalidad, hiposmia y anosmia que varían según el grupo etario, los que fueron considerados para propósito de esta investigación (56).

Imagen N°2. Sniffin Sticks: lápices con odorantes y tarjetas de identificación.



Resumen Mediciones Psicofísicas:

1) Sensibilidad olfatoria:

- a) **Exclusiva:** Método escalera reversa con odorante isoamilacetato
- b) **Olfatoria y Trigimena:** Método escalera reversa con ácido propiónico
- c) **Sujetiva: escala análoga:** Igual 0, Mejor 1, Peor 2

2) Identificación Olfatoria: Sniffin Sticks

3) Valencia Hedónica Olfatoria: Sniffin Sticks y puntaje displacentero/placentero con escala análoga de 1-7 (displacentero/placentero).

Análisis estadístico: En el caso de datos con distribución normal se realizaron pruebas paramétricas y en caso de que los datos no tengan una distribución normal, se realizaron pruebas no paramétricas destinadas a evaluar diferencias en las pruebas olfatorias entre los grupos (pacientes bipolares en manía, eutimia y el grupo control).

8. RESULTADOS

A. Primer Análisis

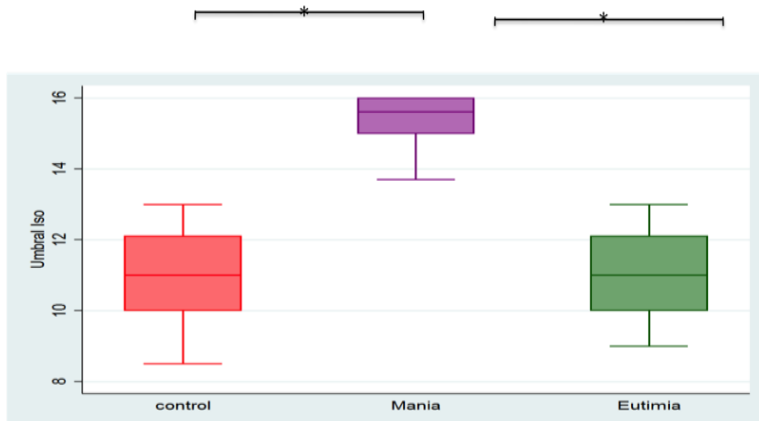
Sensibilidad Olfatoria:

- **Umbral de detección a Isoamilacetato** (*olfatoria exclusiva*):

El grupo de pacientes bipolares con manía presentó una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato con respecto al grupo control y con respecto al grupo de bipolares en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,0001$; $15,33 \pm 0,79$ DS; $10 \pm 1,22$ DS. Mann Whitney, $p=0,0000$). Esta diferencia significativa no se presentó al comparar la sensibilidad a isoamilacetato entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,22$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,98$).

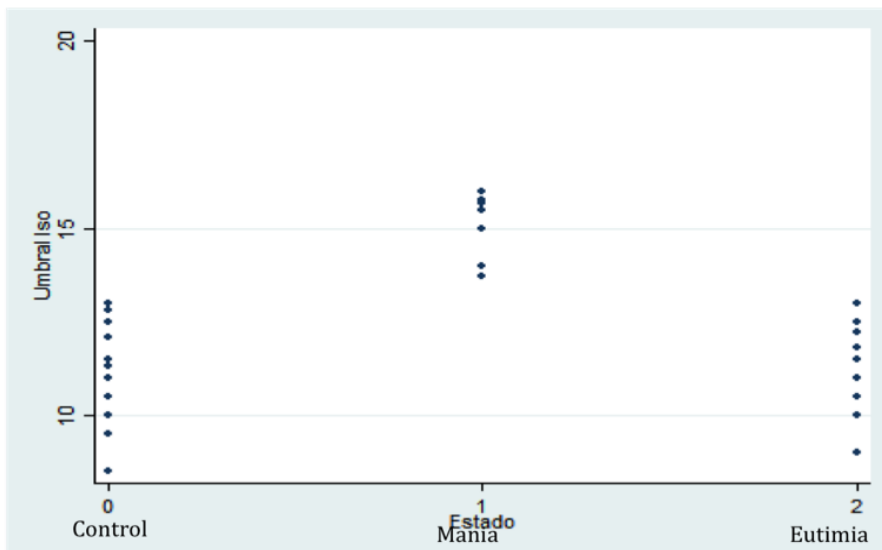
Las Figuras N° 7 y N° 8 muestran los resultados en la sensibilidad olfatoria exclusiva (isoamilacetato) entre los diferentes grupos evaluados. La Figura N° 7 muestra los resultados usando el promedio y desviación estándar y la Figura N° 8 muestra la distribución de los datos.

Figura n° 7 Sensibilidad Olfatoria a Isoamil acetato en grupo Control, Mania y Eutimia.



Pacientes con mania presentaron una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato con respecto al grupo control y con respecto al grupo en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,0001$; $15,33 \pm 0,79$ DS; $10 \pm 1,22$ DS. Mann Whitney, $p=0,0000$). Esta diferencia en la sensibilidad a isoamilacetato no se presentó entre el grupo en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,22$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,98$).

Figura n° 8. Sensibilidad Olfatoria a Isoamil acetato en grupo Control, Mania y Eutimia

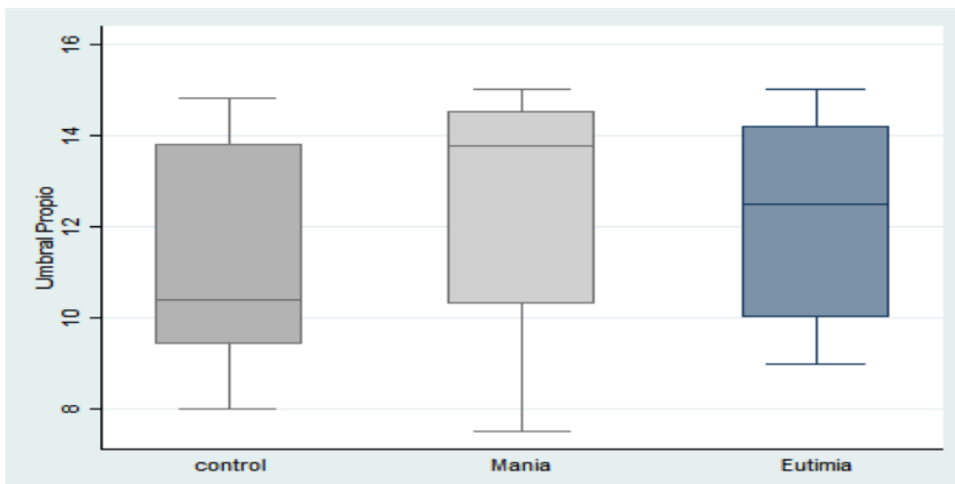


Pacientes con mania presentaron una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato con respecto al grupo control y con respecto al grupo en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,0001$; $15,33 \pm 0,79$ DS; $10 \pm 1,22$ DS. Mann Whitney, $p=0,0000$). Esta diferencia en la sensibilidad a isoamilacetato no se presentó entre el grupo en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,22$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,98$).

- **Umbral de detección a Ácido Propiónico** (*estímulo olfatorio y trigeminal*):

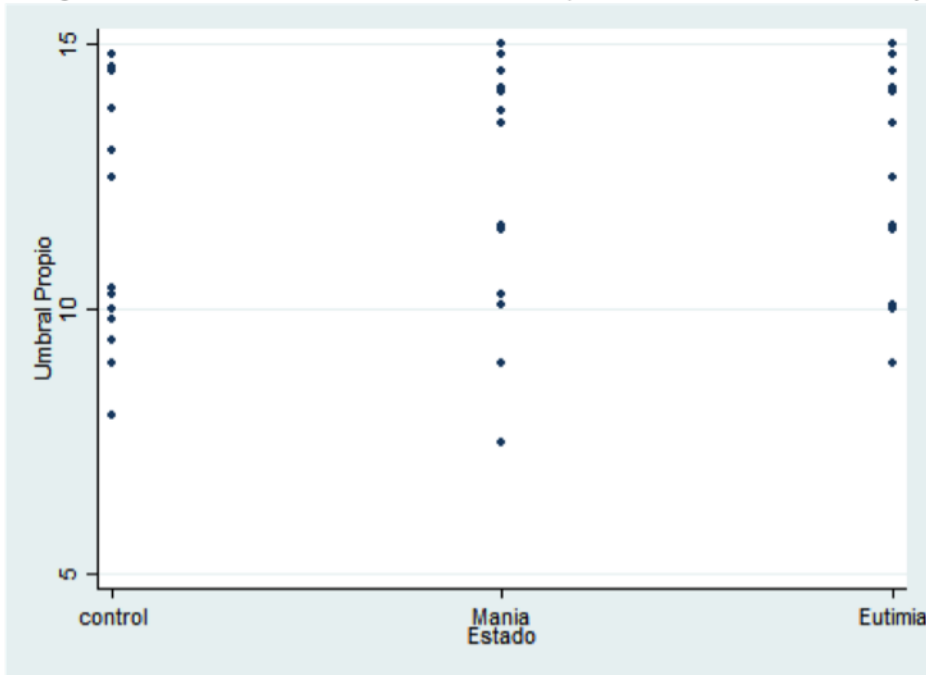
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad al ácido propiónico entre los distintos grupos evaluados. No hubo diferencias al comparar paciente bipolares con manía y el grupo control ($12,60 \pm 2,33$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,19$); pacientes bipolares eutímicos con el grupo control ($12,26 \pm 2,2$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,34$); ni al comparar pacientes bipolares en estado de manía y en eutimia ($12,60 \pm 2,33$ DS; $12,26 \pm 2,2$ DS. Mann Whitney, $p=0,56$). Las Figuras N° 9 y N° 10 muestran los resultados para la sensibilidad olfatoria a ácido propiónico entre los grupos de pacientes bipolares en Manía, Eutimia y el grupo Control.

Figura n° 9 Sensibilidad Olfatoria a Ácido Propiónico en grupo Control, Mania y Eutimia.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad al ácido propiónico entre los distintos grupos evaluados. Al comparar paciente con manía y el grupo control ($12,60 \pm 2,33$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,19$); pacientes en eutimia con el grupo control ($12,26 \pm 2,2$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,34$); ni entre pacientes bipolares en estado de manía y en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $12,26 \pm 11,44$ DS. Mann Whitney, $p=0,56$).

Figura nº10 Sensibilidad Olfatoria Ácido Propiónico entre Mania, Eutimia y Control.

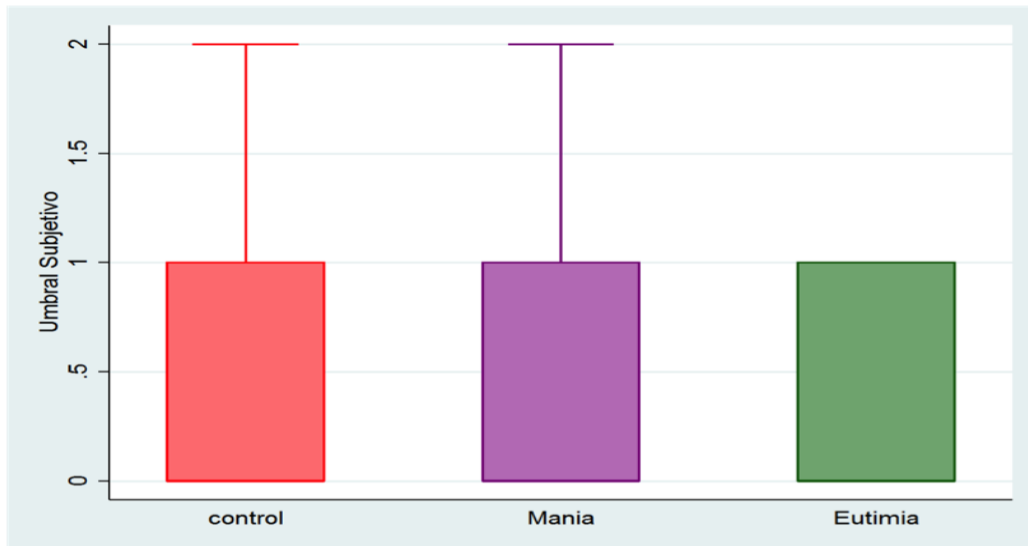


No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad al ácido propiónico entre los distintos grupos evaluados. Al comparar paciente con mania y el grupo control ($12,60 \pm 2,33$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,19$); pacientes en eutimia con el grupo control ($12,26 \pm 2,2$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,34$); ni entre pacientes bipolares en estado de mania y en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $12,26 \pm 11,44$ DS. Mann Whitney, $p=0,56$).

- **Sensibilidad olfatoria subjetiva:**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad olfatoria subjetiva entre los grupos evaluados. No hubo diferencias al comparar paciente bipolares con manía y el grupo control ($0,4 \pm 0,63$ DS; $0,465 \pm 0,64$ DS. Mann Whitney, $p=0,7$); pacientes bipolares eutimicos con el grupo control ($0,4 \pm 0,50$ DS; $0,465 \pm 0,64$ DS. Mann Whitney, $p=0,82$); ni al comparar pacientes bipolares en estado de manía y en eutimia ($0,4 \pm 0,63$ DS; $0,4 \pm 0,5$ DS. Mann Whitney, $p=0,88$). En todos los grupos, la mayoría de las personas registraron una sensibilidad olfatoria subjetivamente igual que siempre. La Figura N° 11 muestra los datos obtenidos entre los distintos grupos (manía, eutimia, control) en la sensibilidad olfatoria subjetiva.

Figura nº 11 Sensibilidad Olfatoria Subjetiva en grupo Control, Mania y Eutimia.



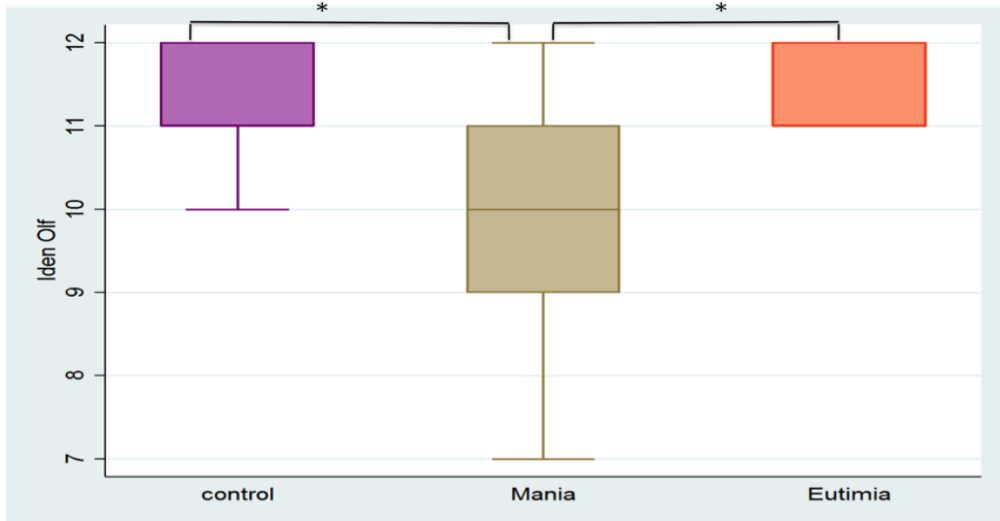
No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad olfatoria subjetiva entre los grupos evaluados. Al comparar bipolares con manía y grupo control ($0,4 \pm 0,63$ DS; $0,465 \pm 0,64$ DS. Mann Whitney, $p=0,7$); bipolares en eutimia y grupo control ($0,4 \pm 0,50$ DS; $0,465 \pm 0,64$ DS. Mann Whitney, $p=0,82$); ni al comparar bipolares en estado de manía y en eutimia ($15,33 \pm 0,79$ DS; $0,4 \pm 0,5$ DS. Mann Whitney, $p=0,88$).

- **Identificación Olfatoria:**

El grupo de pacientes bipolares con manía presentó una capacidad de identificación olfatoria significativamente menor al grupo control, ($10 \pm 1,41$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,003$), sin alcanzar niveles de hiposmia u anosmia; definido como $<7-5$, según edad (5, 6, 59). Esta diferencia se mantuvo entre el grupo de pacientes bipolares en estado maniaco y en eutimia, presentando un peor desempeño en la prueba de identificación olfatoria el grupo de pacientes maniacos ($10 \pm 1,41$ DS ; $11,4 \pm 0,51$ DS. Mann Whitney $p= 0,0014$).

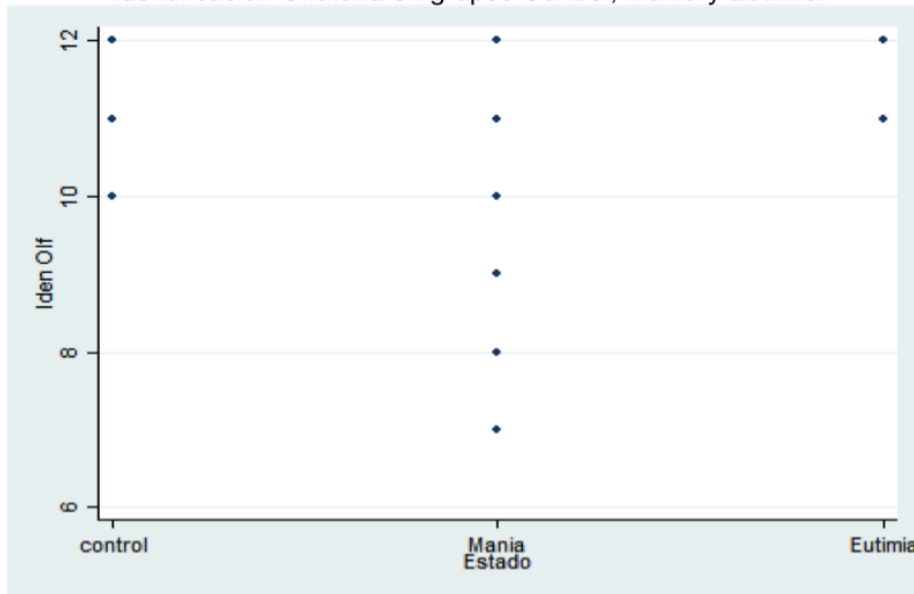
No encontramos diferencias significativas en la capacidad de identificación olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,41$ DS ; $11 \pm 0,31$ DS. Mann Whitney $p= 0,98$). Los resultados para todos los grupos se encontraban dentro de los rangos considerados como normales para la identificación olfatoria. Las figuras N° 12 y N° 13 comparan los valores promedio de identificación olfatoria para ambos grupos y muestran la distribución de los datos de la muestra.

Figuras nº 12. Comparación de la Identificación Olfatoria en grupo Control, Mania y Eutimia.



Presentan peor desempeño en la identificación olfatoria los pacientes maniacos, al compararlos con bipolares e eutimia y grupo control ($10 \pm 1,41$ DS ; $11,4 \pm 0,51$ DS. Mann Whitney $p= 0,0014$; $10 \pm 1,41$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,003$). No encontramos diferencias significativas en la capacidad de identificación olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,41$ DS ; $11 \pm 0,31$ DS. Mann Whitney $p= 0,98$).

Figura nº 13
Identificación Olfatoria en grupos Control, Mania y Eutimia.



Presentan peor desempeño en la identificación olfatoria los pacientes maniacos, al compararlos con bipolares e eutimia y grupo control ($10 \pm 1,41$ DS ; $11,4 \pm 0,51$ DS. Mann Whitney $p= 0,0014$; $10 \pm 1,41$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,003$). No encontramos diferencias significativas en la capacidad de identificación olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($10 \pm 1,41$ DS ; $11 \pm 0,31$ DS. Mann Whitney $p= 0,98$).

- Cuatro pacientes bipolares, que presentaron cuadros maniacos con síntomas psicóticos obtuvieron los puntajes más bajos en la identificación olfatoria.
- Esto último dio pie a un nuevo análisis de los datos, en el cual se excluyeron aquellos pacientes bipolares maniacos que presentaban síntomas psicóticos. Al desconocer la influencia de estos pacientes en la muestra, decidimos realizar este nuevo análisis para cada una de las variables psicofísicas olfatorias evaluadas en esta investigación.

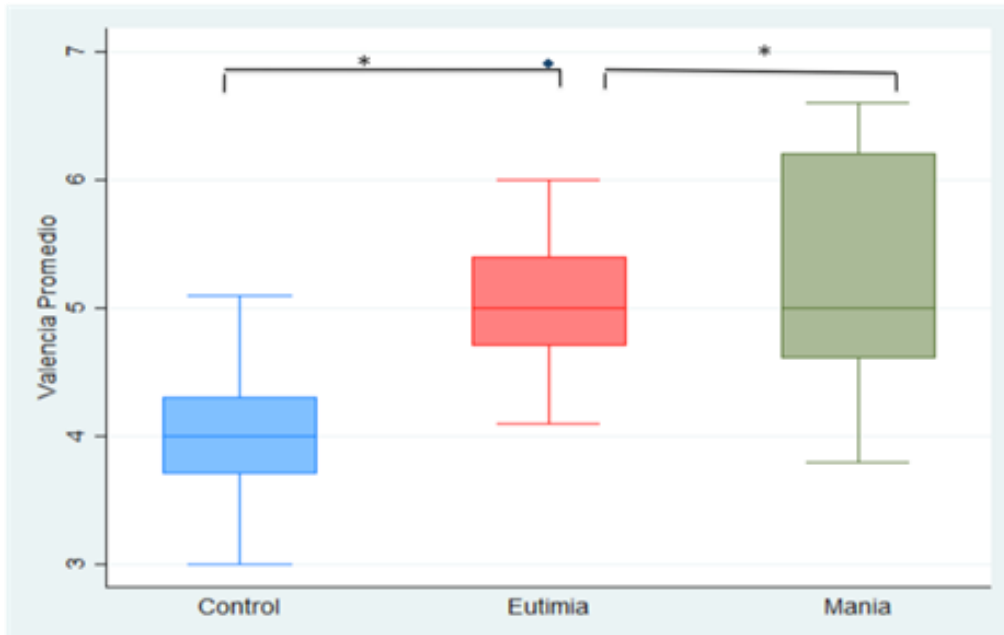
- **Valencia Hedónica:**

El grupo de pacientes maniacos presentó una valencia hedónica a los odorantes aumentada (más placentera) con respecto al grupo control ($5,3 \pm 0,82$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,002$) Esta diferencia significativa no se presentó al comparar la valencia hedónica olfatoria entre bipolares maniacos y eutímicos ($5,3 \pm 0,82$ DS; $5,07 \pm 0,77$ DS. Mann Whitney, $p=0,61$). Si se encontraron diferencias entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($5,07 \pm 0,77$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,004$).

La Figura N° 14 compara los valores promedio de valencia hedónica olfatoria en los grupos estudiados. La Figura N°15 muestra la distribución de los datos para la valencia hedónica entre los diferentes grupos.

Figura nº 14.

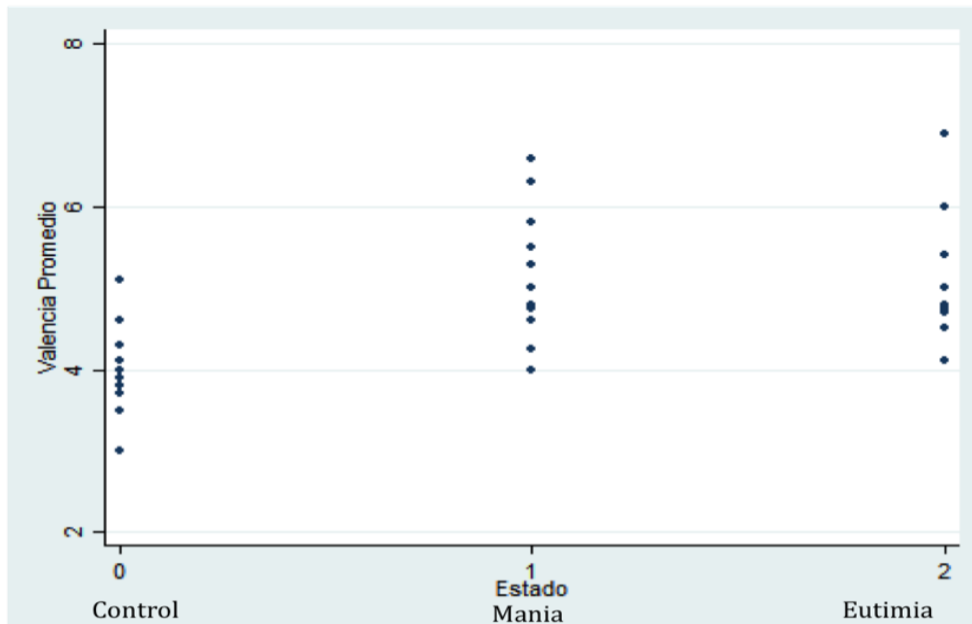
Comparación de la Valencia Hedónica Olfatoria en grupo Control, Mania y Eutimia.



Se encontró una valencia hedónica a odorantes aumentada (más placentera) en maniacos con respecto al grupo en eutimia y al grupo control ($5,3 \pm 0,88$ DS; $4,17 \pm 0,53$ DS. Mann Whitney, $p=0,002$; $5,3 \pm 0,88$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,004$) Esta diferencia significativa no se presentó al comparar la valencia hedónica olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($4,17 \pm 0,53$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,98$).

Figura nº 15

Valencia Hedónica Olfatoria en grupo Control, Mania y Eutimia.



Nos interesó además ver el comportamiento de la Valencia Hedónica olfatoria para cada uno de los odorantes estudiados de manera específica, para el grupo de pacientes bipolares maniacos, eutimicos y el grupo control (Figura N° 16).

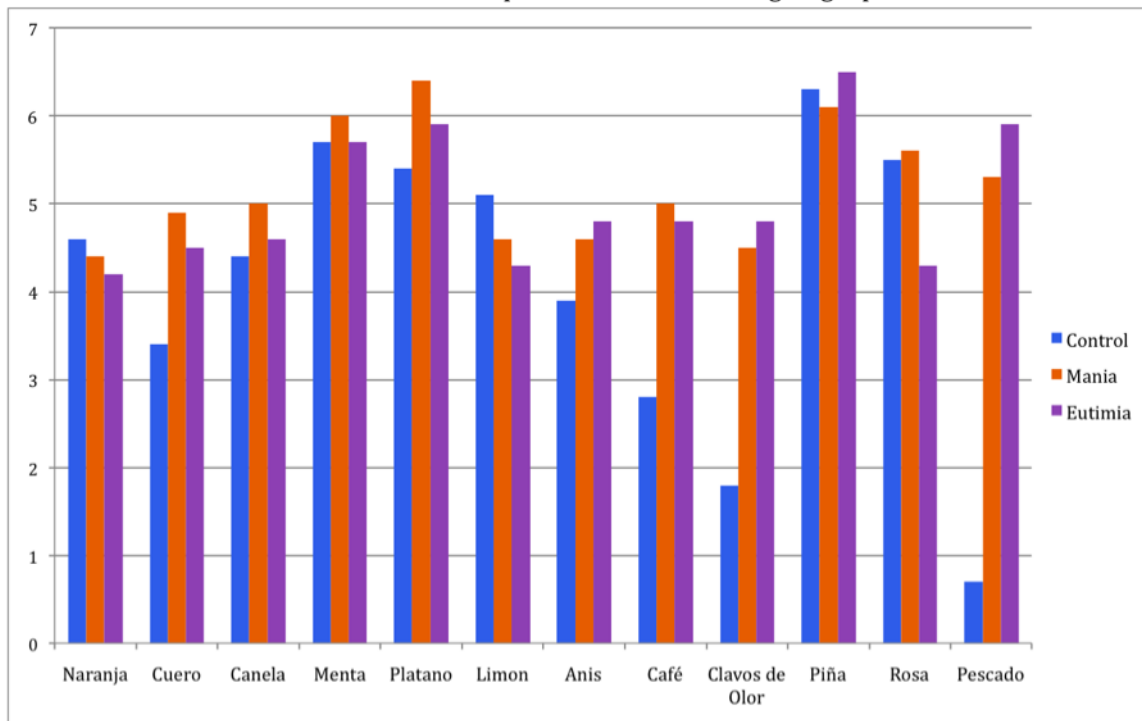
Los pacientes bipolares en estado maniaco presentaron puntuaciones estadísticamente significativas, más placenteras, en la valencia hedónica al comparar con el grupo control, para los odorantes; cuero ($p= 0,01$), plátano ($p=0,009$), café ($p= 0,001$), clavos de olor ($p= 0,000$), pescado ($p= 0,000$)

Encontramos que pacientes bipolares maniacos presentaron puntuaciones estadísticamente significativas, más placenteras, en la valencia hedónica comparados con el grupo de pacientes bipolares eutímicos para los odorantes; cuero ($p= 0,01$) y rosa, ($p= 0,023$).

Los pacientes bipolares eutimicos presentaron puntuaciones estadísticamente significativas, más placenteras, en la valencia hedónica comparados con el grupo control para los odorantes; café ($p=0,03$), clavos de olor ($p= 0,0003$), rosa ($p= 0,03$) y pescado ($p= 0,000$)

No encontramos diferencias estadísticamente significativas para la valencia hedónica entre los grupos de pacientes bipolares con manía, eutimia y el grupo control para los odorantes; naranja, canela, menta, limón, anís, piña.

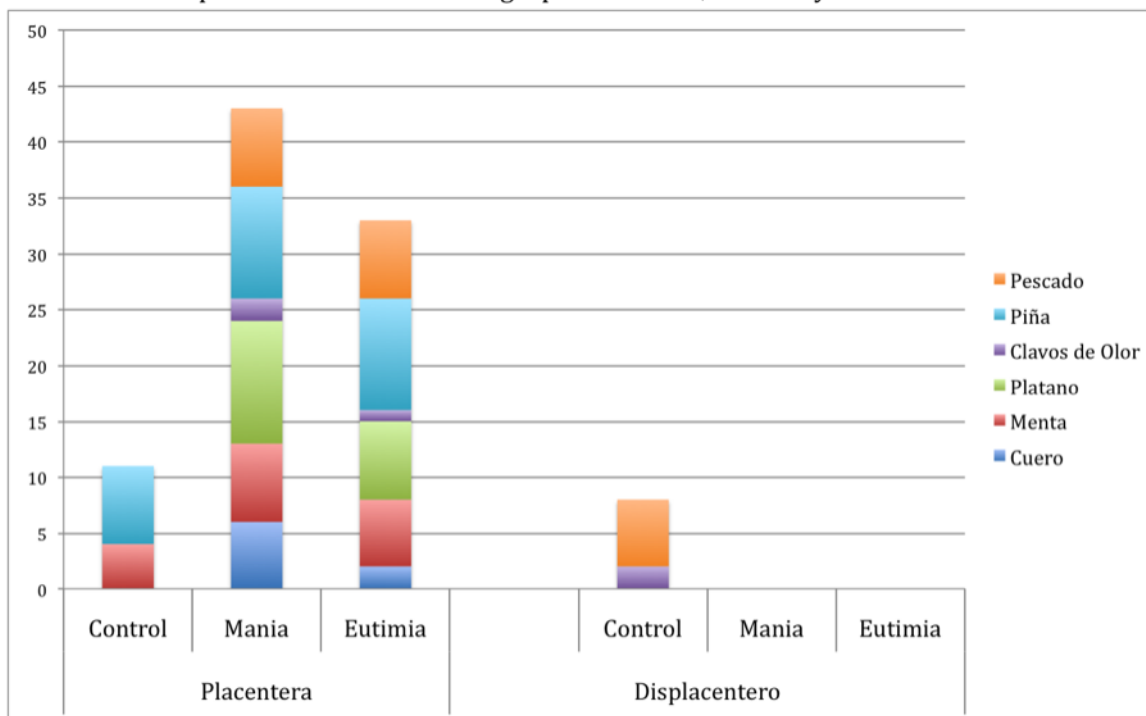
Figura nº 16
Valencia hedónica olfatoria para cada odorante según grupo



Encontramos además que habrían diferencias en ciertos odorantes según si estos eran máximamente placentero (puntaje 7) y aquellos considerados máximamente displacenteros (puntaje 0). En el grupo control, Clavos de Olor y Pescado obtuvieron puntajes de desagrado extremo, y Menta y Piña obtuvieron puntajes máximos como odorantes placenteros. Encontramos una distribución diferente en el grupo de pacientes bipolares, tanto en fase maniaca como eutimia con respecto a las valencias hedónicas extremas. En el grupo de pacientes bipolares no se obtuvieron puntajes extremos de displacentero, y en cambio obtuvimos mayor número de odorantes que recibían puntajes correspondientes a máximos placenteros. (Figura N° 17).

Figura nº 17

Puntuaciones extremas en la Valencia Hedónica Olfatoria, placentero/displacentero, para odorantes entre los grupos de Mania, Eutimia y Controles.



Estos resultados nos indican que los pacientes bipolares mantendrían puntuaciones altas, placenteras, para los odorantes piña y menta, que fueron consignados como tal para grupo control. Sin embargo, no se obtuvieron odorantes con puntuaciones como displacentero extremo, y además se amplía la consideración de otros odorantes, considerados neutros o incluso displacenteros, en los grupos de pacientes bipolares. Si bien, existe una diferencia a nivel descriptivo, entre ambos, resulta significativo que esta ampliación de odorantes considerados como extremadamente positivos se mantenga en ambos grupos de pacientes bipolares.

B. Segundo Análisis de resultados

Se llevó a cabo un segundo análisis, para cada una de las variables psicofísicas olfatorias, excluyendo de la muestra los datos de los pacientes bipolares maniacos que presentaron síntomas psicóticos.

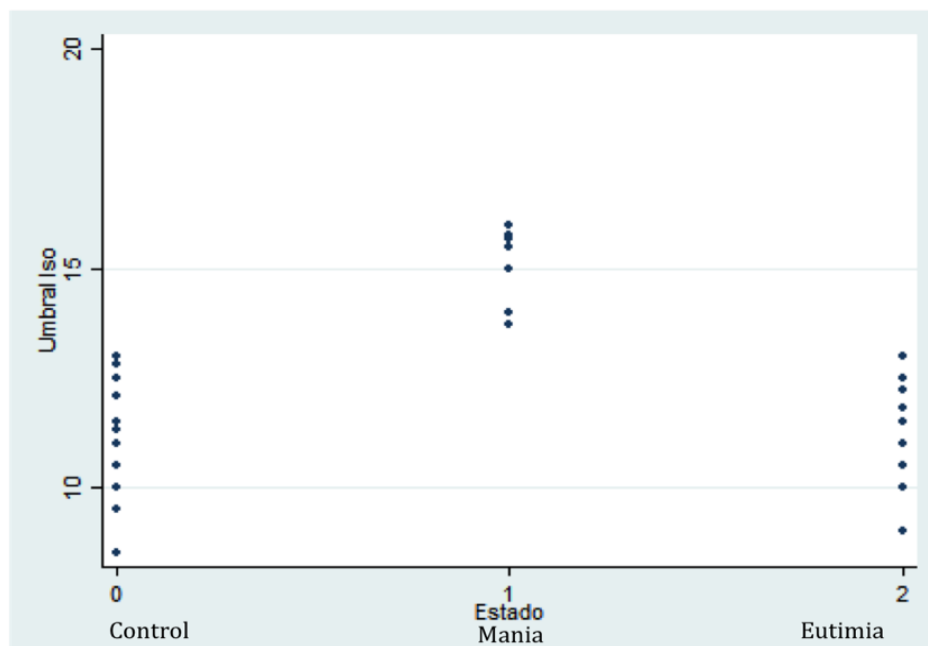
Sensibilidad Olfatoria:

- **Umbral de detección a Isoamilacetato** (*olfatoria exclusiva*):

El grupo de pacientes bipolares con manía presentó una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato con respecto al grupo control y con respecto al grupo de bipolares en eutimia ($15,2 \pm 0,88$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,0001$; $15,2 \pm 0,88$ DS; $11,2 \pm 1,22$ DS. Mann Whitney, $p=0,0001$). Esta diferencia significativa no se presentó al comparar la sensibilidad a isoamilacetato entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($11,2 \pm 1,22$ DS; $10,94 \pm 1,32$ DS. Mann Whitney, $p=0,60$).

Estos resultados son similares a los obtenidos en el análisis de la muestra completa. La Figura N° 18 y muestra los resultados encontrados para la sensibilidad olfatoria exclusiva (isoamilacetato) entre los diferentes grupos, en el segundo análisis (sin cuatro los pacientes con síntomas psicóticos).

Figura nº 18
Sensibilidad Olfatoria a Isoamil acetato en grupo Control, Mania y Eutimia
(segundo análisis)

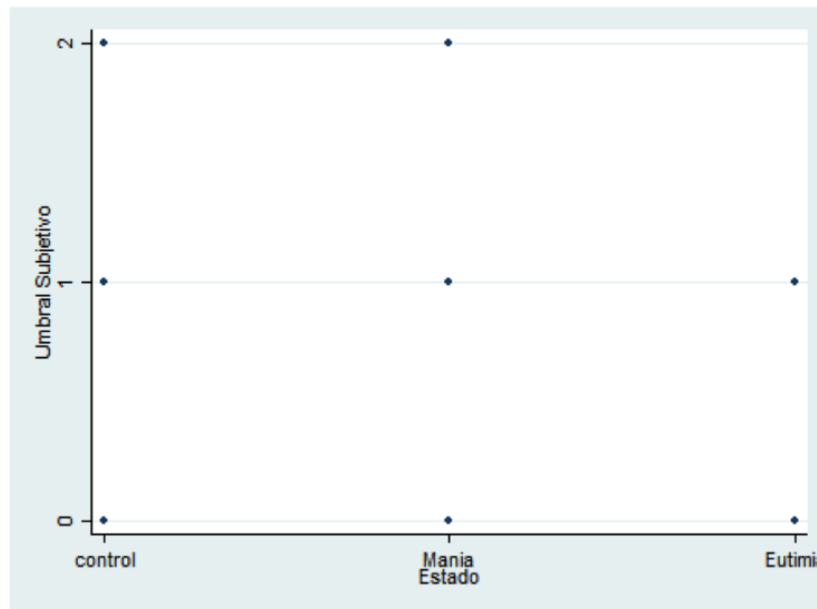


- **Umbral de detección a Ácido Propiónico** (*estímulo olfatorio y trigeminal*):

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad al ácido propiónico entre los distintos grupos evaluados. No hubo diferencias al comparar paciente bipolares con manía y el grupo control ($12,8 \pm 2,36$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,14$); pacientes bipolares eutimicos con el grupo control ($12,36 \pm 2,0$ DS; $11,44 \pm 2,31$ DS. Mann Whitney, $p=0,33$); ni al comparar pacientes bipolares en estado de manía y en eutimia ($12,8 \pm 2,36$ DS; $12,26 \pm 2,2$ DS. Mann Whitney, $p=0,51$).

- La sensibilidad olfatoria y trigeminal (ácido propiónico) se comportó de manera similar en ambos análisis estadísticos (muestra total y sin los pacientes psicóticos)

Figura n° 20. Sensibilidad Olfatoria Subjetiva en grupo Control, Mania y Eutimia (segundo análisis)



- **Identificación Olfatoria:**

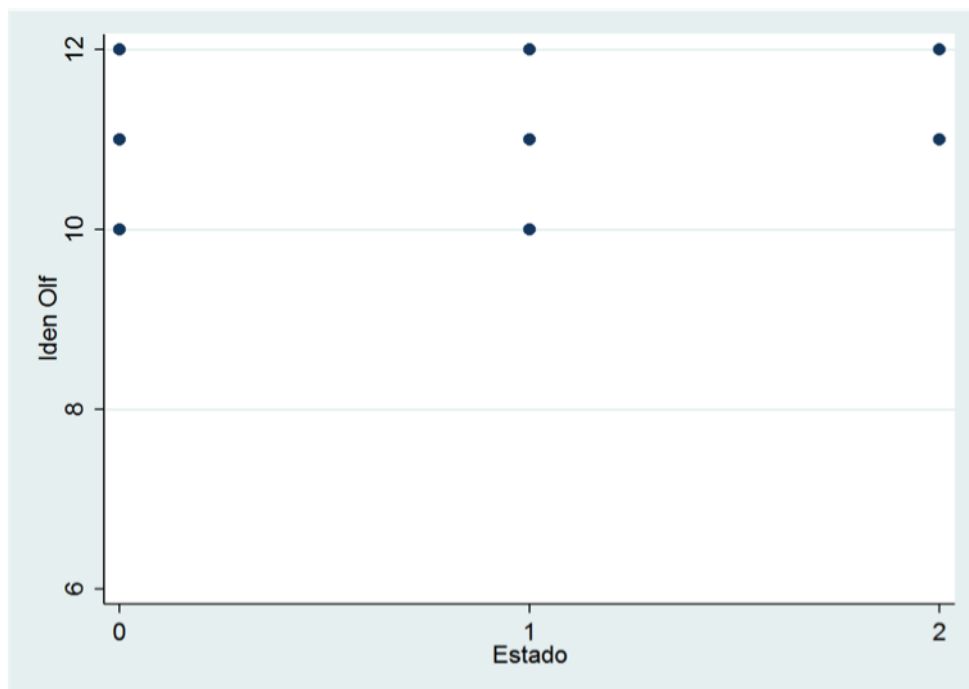
El comportamiento en la identificación olfatoria, al realizar el segundo análisis de los resultados en el que excluyó a pacientes maniacos con síntomas psicóticos (habían obtenido algunos de los puntajes más bajos en la identificación olfatoria), encontramos resultados diferentes a los presentados en el primer análisis con la muestra total.

El grupo de pacientes bipolares con manía, a diferencia del primer análisis, no presentó una capacidad de identificación olfatoria significativamente menor al grupo control ($10,82 \pm 0,75$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,09$). No se encontró diferencias significativas para la identificación olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($11,54 \pm 0,52$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,52$). Si encontramos una diferencia significativa entre el grupo de pacientes bipolares en estado maniaco y en eutimia, ($10,45 \pm 1,03$ DS; $11,54 \pm 0,52$ DS. Mann Whitney $p= 0,03$).

El grupo de pacientes bipolares eutímicos tendrían mejor desempeño al comparar con aquellos con manía, sin embargo, no hay tal diferencia al comparar pacientes bipolares (manía o eutimia) y el grupo control. Esto implica que al excluir del análisis el grupo de bipolares maniacos con síntomas psicóticos, no se encuentran diferencias en la identificación entre pacientes maniacos, eutímicos en relación al grupo control.

La Figura N° 21, muestra los resultados encontrados para la identificación olfatoria entre los grupos evaluados, en el segundo análisis (sin cuatro los pacientes con síntomas psicóticos).

Figura n° 21
Identificación Olfatoria en los grupos Control, Mania y Eutimia
(segundo análisis)



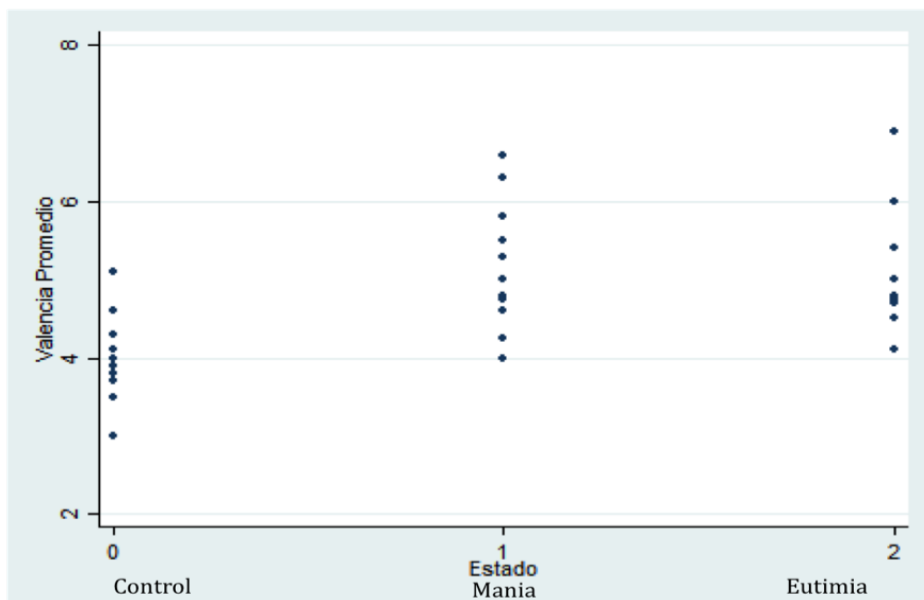
El grupo de pacientes bipolares con manía, a diferencia del primer análisis, no presentó una capacidad de identificación olfatoria significativamente menor al grupo control ($10,82 \pm 0,75$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,09$). No se encontró diferencias significativas para la identificación olfatoria entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($11,54 \pm 0,52$ DS ; $11,33 \pm 0,72$ DS. Mann Whitney $p= 0,52$). Si encontramos una diferencia significativa entre el grupo de pacientes bipolares en estado maniaco y en eutimia, ($10,45 \pm 1,03$ DS; $11,54 \pm 0,52$ DS. Mann Whitney $p= 0,03$).

- **Valencia Hedónica:**

En el segundo análisis, el grupo de pacientes maniacos presentó una valencia hedónica a los odorantes aumentada (más placentera) con respecto al grupo control ($5,2 \pm 0,82$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,004$) Esta diferencia significativa no se presentó al comparar la valencia hedónica olfatoria entre bipolares maniacos y eutímicos ($5,2 \pm 0,82$ DS; $5,07 \pm 0,77$ DS. Mann Whitney, $p=0,71$). Si se encontraron diferentes entre el grupo de bipolares en eutimia y el grupo control. ($5,07 \pm 0,77$ DS; $4,02 \pm 0,50$ DS. Mann Whitney, $p=0,0004$).

Estos resultados son similares a los encontrados en el primer análisis con la muestra completa. La Figura N° 22 muestra los resultados encontrados para la valencia hedónica olfatoria entre los grupos evaluados, en el segundo análisis (sin cuatro los pacientes con síntomas psicóticos).

Figura 22
Valencia Hedónica Olfatoria en los grupos Control, Mania y Eutimia
(segundo análisis)



C. Resumen de los resultados obtenidos

A continuación, presentamos un resumen de los resultados encontrados para las distintas medidas psicofísicas olfatorias entre los grupos estudiados (Manía, Eutimia, Control) en el análisis en que se incluyó toda la muestra y luego en el segundo análisis, en el que se excluyeron los pacientes bipolares con síntomas psicóticos.

La Tabla N° 3 muestra los valores promedio y la desviación estándar para el grupo de pacientes bipolares con manía, eutimia y controles, para cada una de las variables psicofísicas olfatorias registradas. La Tabla N° 4 es un resumen del comportamiento de las variables que tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y su comportamiento para cada cruce; Manía/Control, Manía/Eutimia, Eutimia/Control. Posteriormente en la Tabla N° 5 están aquellas medidas psicofísicas en las que no se encontró diferencia significativa en ninguno de los cruces mencionados.

Tabla nº3.

Promedio y Desviación Estandard por grupo para variables psicofísicas olfatorias

| Grupo Prom DS | Sensibilidad isoamil acetato | Sensibilidad ácido propiónico | Identificación Olfatoria | Valencia Hedónica Olfatoria | Sensibilidad Olfatoria Subjetiva |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Mania | 15,33 0,79 | 12,59 2,41 | 10 1,4 | 5,20 0,9 | 0,4 0,62 |
| Eutimia | 10 1,2 | 12,26 2,20 | 11,46 0,55 | 4,30 0,6 | 0,42 0,51 |
| Controles | 10,947 1,322 | 11,44 2,32 | 11,3 7,22 | 4,02 0,5 | 0,4 0,63 |

Tabla nº 4

Mediciones psicofísicas olfatorias con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos .

| Mediciones Psicofísicas | Mania (TB) / Control | Paciente Maniacos (TB)/Eutimia | Eutimia /Control |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Sensibilidad Olfatoria exculsiva | * Mayor Mania | * Mayor Mania | * Mayor Eutimia |
| Valencia hedónica olfatoria | *Aumentada en Mania | Sin diferencia sig | * Aumentada Eutimia |
| Identificación Olfatoria | * Baja en Mania | * Baja en Mania | Sin diferencia sig |

Tabla nº 5

Mediciones psicofísicas olfatorias sin diferencia estadísticamente significativa

| Medición Psicofísica | Paciente Maniacos (TB)/ Control | Paciente Maniaco (TB)/Eutimia | TB Eutimia/Control |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Sensibilidad Olfatoria y Trigeminal | Sin diferencia sig. | Sin diferencia sig | Sin diferencia sig |
| Sensibilidad Olfatoria Subjetiva | Sin diferencia sig. | Sin diferencia sig | Sin diferencia sig |

RESUMEN RESULTADOS DEL SEGUNDO ANÁLISIS**Tabla nº 6**

Promedio y Desviación Estandar por y variables psicofísicas olfatorias (sin pacientes psicóticos)

| Grupo Prom DS | Sensibilidad isoamil acetato | Sensibilidad ácido propiónico | Sensibilidad Olfatoria Subjetiva | Valencia Hedónica Olfatoria | Identificación Olfatoria |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Mania | 15,2 0,88 | 11,44 2,32 | 0,44 0,68 | 5,17 0,82 | 10,81 0,75 |
| Eutimia | 11,2 1,2 | 12,36 2,06 | 0,36 0,5 | 5,07 0,77 | 11,54 0,52 |
| Controles | 10,94 1,32 | 11,44 2,32 | 0,4 0,63 | 4,02 0,5 | 11,33 0,72 |

La Tabla N° 6 muestra los valores promedio y la desviación estándar para el grupo de pacientes bipolares con manía, eutimia y controles, para cada una de las variables psicofísicas olfatorias registradas al realizar el segundo análisis, donde fueron excluidos los datos de aquellos pacientes que presentaron manías con síntomas psicóticos. La Tabla N° 7 es un resumen del comportamiento de las variables que tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos y su comportamiento para cada cruce; Manía/Control, Manía/Eutimia, Eutimia/Control al excluir de la muestra los pacientes con síntomas psicóticos. La Tabla N° 8 indica aquellas medidas psicofísicas en las que no se encontró diferencia significativa en ninguno de los cruces entre los diferentes grupos.

Tabla nº7

Mediciones psicofísicas olfatorias con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

| Mediciones Psicofísicas Olfatorias | Manía (TB) / Control | Paciente Maniacos (TB)/Eutimia | Eutimia /Control |
|------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Sensibilidad Olfatoria excelsiva | * Mayor Mania | * Mayor Mania | * Mayor Eutimia |
| Valencia hedónica olfatoria | *Aumentada en Mania | Sin diferencia sig | * Aumentada Eutimia |
| Identificación Olfatoria | Sin diferencia sig | * Peor en Mania | Sin diferencia sig |

Tabla nº 8

Mediciones psicofísicas olfatorias sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos

| Medición Psicofísicas Olfatorias | Mania (TB) / Control | Maniaco (TB)/ Eutimia | Eutimia/Control |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| Sensibilidad Olfatoria/Trigeminal | Sin diferencia sig. | Sin diferencia sig | Sin diferencia sig |
| Sensibilidad Olfatoria Subjetiva | Sin diferencia sig. | Sin diferencia sig | Sin diferencia sig |

Encontramos que la única medida psicofísica olfatoria en la que hubo cambios fue en la identificación olfatoria. Al excluir el grupo de pacientes con síntomas psicóticos, los pacientes bipolares con manía dejaron de presentar una disminución significativa en la capacidad de identificar odorantes en relación al grupo control y eutimia. Lo anterior puede observarse en las Figuras N° 13 y N° 21 y que muestran la distribución de los datos de la identificación olfatoria en el primer análisis (con la muestra completa) y en el segundo análisis (sin los pacientes maniacos con síntomas psicóticos).

Otros resultados: Se estudió la existencia de correlaciones entre el número de fármacos, tipo de fármaco y cada una de las medidas psicofísicas olfatorias. Lo mismo se hizo con variables de índole clínica, tales como, número de episodios previos, predominio de fases depresivas o maníacas, y con variables sociodemográficas. No se encontraron correlaciones entre los datos mencionados y las variables psicofísicas olfatorias estudiadas.

9. DISCUSIÓN

La caracterización de estas variables olfatorias, si bien la muestra consta de sólo 15 pacientes, encontramos una sensibilidad olfatoria aumentada para isoamil acetato (odorante de estimulación exclusiva olfatoria exclusiva) en pacientes maniacos comparados con el grupo en eutimia y el grupo control. Este aumento en la sensibilidad olfatoria cuyos valores son diferentes en relación al grupo control, no hay dato que se superponga entre ambos grupos, desaparece al adquirir los pacientes bipolares el estado de eutimia. Podríamos agregar que no hubo cambios en la sensibilidad olfatoria para el ácido propiónico, odorante que evalúa la vía olfatoria y también la vía trigeminal. No encontramos tampoco, modificaciones en la sensibilidad subjetiva entre los distintos grupos. Encontramos una identificación olfatoria disminuida en el grupo de pacientes maniacos en relación a los otros dos grupos. Esta diferencia en la identificación olfatoria, que no está en línea con la literatura en cuadros depresivos al menos, desapareció al excluir en el análisis de los datos aquellos pacientes con síntomas psicóticos. Encontramos además un aumento significativo en la valencia hedónica para odorantes en el grupo de paciente bipolares, durante el estado maniaco así como durante el estado de eutimia, comparados con el grupo control. Con respecto a la valencia hedónica olfatoria, odorantes referidos como placenteros por el grupo control, siguieron siéndolo para el grupo de pacientes bipolares. El grupo de pacientes bipolares (manía y eutimia), refirieron como más placenteros, odorantes considerados neutros o incluso desagradables por el grupo control. El grupo de pacientes bipolares (manía y eutimia) no presentaron odorantes con puntuación displacentera extrema, a diferencia del grupo control. Este aumento en la valoración hedónica placentera, en el grupo de pacientes maniacos, se mantuvo en el grupo de eutimia encontrándose incluso odorantes considerados como extremo placenteros en ambos grupos, que fueron evaluados como extremo desagradables en el grupo control.

No fueron evaluadas otras vías sensoriales, a excepción de la vía trigeminal nasal, por lo que no se puede concluir que estos resultados den cuenta de un aumento en la sensibilidad que sea exclusivo para el sistema olfatorio en pacientes maniacos. Dados los resultados obtenidos se acepta la hipótesis de que pacientes bipolares maniacos presentarían un aumento de la sensibilidad. Este aumento de la sensibilidad olfatoria se observó frente a un odorante que sólo estimula la vía olfatoria (isoamil acetato) y no frente a un odorante que estimula la vía olfatoria y la trigeminal (ácido propiónico). Si bien, estos resultados se obtuvieron en una muestra de 15 pacientes, sugieren que pacientes en estado maniaco presentarían un aumento en la sensibilidad olfatoria (que alude a la vía olfatoria clasificada como periférica) y que estaría aumentada no sólo en comparación con un grupo control, sino que además ante la estimulación de la vía trigeminal. A su vez, encontramos que este aumento en la sensibilidad olfatoria, varía una vez que estos pacientes logran un estado de eutimia, asemejándose entonces a los resultados obtenidos en el grupo control. Hasta el momento estos resultados están en línea, aunque en sentido inverso con los encontrados por Pause (1) en paciente depresivos y no sería concordante con los 5 pacientes maniacos evaluados por el grupo de Hardy (4), que presentaron una disminución en la sensibilidad olfatoria. Desconocemos en que momento de la evolución de la fase maniaca se produce este aumento y cuando decae. Tampoco conocemos el comportamiento de esta variable en otros estados del TB, como la hipomanía, depresión, y estados mixtos. Es difícil atribuir este cambio al uso de fármacos, dado que como mencionamos anteriormente no se describen alteraciones olfatorias en los fármacos que fueron utilizados por los pacientes de este estudio. Cabe consignar además, que este resultado se mantuvo al realizar el segundo análisis, donde se excluyeron los pacientes bipolares maniacos con síntomas psicóticos. Este comportamiento, de un aumento significativo de la sensibilidad olfatoria que luego se pierde al llegar a la eutimia, es más propio de una variable de estado que de rasgo, aún cuando consideramos estos resultados no son suficientes como para sostener tal afirmación. Los pacientes bipolares en estado maniaco presentaron un aumento en la sensibilidad olfatoria exclusiva, que no fue percibido por los pacientes como tal. Es más, pacientes bipolares en estado de

manía, eutimia y del grupo control, consideraron que no habían cambios en su capacidad olfatoria. Desde un punto de vista clínico, este resultado puede comprenderse por la falta de consciencia o “insight” respecto al estar enfermos, que suelen presentar los pacientes en episodios maníacos, y que suele ser un síntoma más del episodio maniaco. Es decir, tendrían un aumento en la sensibilidad olfatoria exclusiva, la capacidad para detectar la presencia de odorantes, de la cual ellos no tienen consciencia.

Inicialmente rechazamos la hipótesis de que no habría diferencias significativas en la identificación olfatoria entre los grupos de pacientes bipolares maníacos, en eutimia y el grupo control. Esto porque los resultados iniciales, con la muestra completa encontró que la identificación olfatoria estaba disminuida con respecto a los pacientes en eutimia y al grupo control. Sin embargo, pese a las diferencias con significación estadística mencionadas para la identificación olfatoria, no hubo puntajes suficientemente bajos (conforme escala por edad), correspondientes a hiposmia o anosmia, en ninguno de los grupos. Los puntajes de identificación olfatoria obtenidos en el grupo de pacientes bipolares con manía se encuentran por sobre lo descrito en la literatura para pacientes con esquizofrenia (46,60). Los puntajes más bajos obtenidos en la prueba de identificación olfatoria lo presentaron pacientes con manías psicóticas, lo que es concordante con los resultados de Cumming y cols. (60) Estos autores, compararon la identificación olfatoria en pacientes con trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia y encontraron una disminución en la identificación olfatoria en ambos grupos, aunque más significativa en pacientes con esquizofrenia y en aquellos pacientes bipolares que presentaron síntomas psicóticos (Tabla N° 9).

Tabla N° 9.

Tabla de resultados de identificación olfatoria entre pacientes con Esquizofrenia, Bipolaridad y Controles de Cumming (57)

| | SZ | BP | CO |
|----------------------|----|----|----|
| Normosmia | 13 | 17 | 20 |
| Mild microsmia | 9 | 3 | 2 |
| Moderate microsmia | 2 | 0 | 0 |
| Severe microsmia | 2 | 0 | 0 |
| Total anosmia | 1 | 0 | 0 |
| Probable malingering | 0 | 0 | 0 |

Cumming A. (2011) Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* Jun 261(4):251–259

Dado lo anterior, y al constatar que en nuestra muestra había cuatro pacientes bipolares con manías psicóticas, decidimos realizar un segundo análisis para cada una de las variables donde no estuviesen incluidos estos pacientes. Considerando que la presencia de síntomas psicóticos, pudiese influir no sólo en la identificación olfatoria, sino que también en otras de las variables estudiadas. Al realizar este segundo análisis, sólo encontramos diferencia con respecto al primer análisis, en la identificación olfatoria. Excluyendo a aquellos pacientes con síntomas psicóticos, no encontramos diferencias entre los grupos de pacientes con manía, eutimia y controles. Este resultado confirma nuestra hipótesis inicial, y consideramos también que resulta más concordante con los resultados de Cumming et al (60). Pese al escaso número de pacientes evaluados podríamos aventurarnos a considerar que la presencia de psicosis, estaría relacionada con un rendimiento más bajo en las pruebas de identificación olfatorias (que corresponderían al sistema olfatorio central). Situación que sería interesante a la luz de los diferentes estudios en los que se han encontrado alteraciones en la identificación olfatoria en pacientes esquizofrénicos y familiares, como los reportados incluso por Cumming (60).

Respecto a la valencia hedónica olfatoria, considerando el contexto del cuadro clínico de los episodios maniacos (euforia, ánimo expansivo, bienestar subjetivo), nos pareció que lo más esperable es que estos pacientes otorgasen valores más altos, es decir placenteros, frente a los odorantes presentados. Nuestra hipótesis fue que pacientes con TB en fase maniaca presentarían un aumento en la valencia hedónica olfatoria (valoraciones más placenteras) en comparación con un grupo control y con pacientes eutímicos. Desde esa perspectiva nuestra hipótesis está bastante ligada a la sintomatología de los cuadros maniacos, que se pierde al lograr estados de eutimia. Fueron variables los tiempos en que los pacientes alcanzaron el estado de eutimia, sin embargo, para efectos del registro se realizaron las mediciones en aquellos pacientes que hubiesen mantenido un estado de eutimia por al menos un mes. Los resultados obtenidos respecto a la valencia hedónica olfatoria en nuestro estudio en parte apoyan esta hipótesis. Encontramos que el grupo de pacientes maniacos efectivamente tenía una valencia hedónica aumentada (más inclinada al extremo placentero), que el grupo control. Sin embargo, para nuestra sorpresa no encontramos diferencias significativas en la valencia hedónica olfatoria entre el grupo de pacientes maniacos y aquellos en eutimia, e incluso encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes eutímicos y el grupo control. Según estos resultados, y asumiendo que el tamaño muestral es pequeño, la valencia hedónica olfatoria estaría aumentada (odorantes considerados como más placenteros) en los pacientes con TB, sea en estado maniaco como en eutimia.

Al observar con mayor detención la valencia hedónica conforme el odorante particular presentado, encontramos que el grupo de pacientes con TB, evaluó placentero un espectro más amplio de odorantes que el grupo control. Tanto pacientes con TB como aquellos del grupo control evaluaron como placenteros, los odorantes de menta y piña, odorantes donde no hubo diferencias estadísticas entre los grupos. Sin embargo, encontramos que los pacientes con TB en manía y eutimia consideraron como placenteros de forma significativa un grupo más amplio de odorantes tales como; café, clavos de olor, plátano, cuero, rosa y pescado. El plátano, por razones que no conocemos recibió puntuaciones de extremo agradable (nota siete) en los pacientes maniacos y eutímicos, pero ninguna en el grupo control.

Por otra parte, resulta interesante que los odorantes con puntajes extremos más bajos, o más displacenteros para el grupo control fueron considerados significativamente más agradable y recibían incluso nota siete (lo más agradable). Estos resultados sugieren que la valencia hedónica podría estar aumentada en forma ampliada, incluso en aquellos odorantes considerados como desagradables. Esto es comprensible desde el punto de vista clínico en pacientes maniacos, pero no necesariamente en paciente eutímicos, y pese a la limitación del tamaño muestral, a diferencia de la sensibilidad olfatoria esta variable podría hablar más bien de una situación de rasgo más que de estado. Por otra parte, se conoce que pacientes depresivos, tienden a valorar caras neutras y alegres como más tristes o displacenteras que sujetos controles. ¿Cabe preguntarse, que sucede con esta variable en pacientes depresivos bipolares? ¿Se mantiene la valencia conforme el estado anímico y los odorantes son referidos como desagradables, o bien los pacientes bipolares aún estando deprimidos, registran más odorantes, incluso aquellos considerados desagradables, como agradables? ¿A que responde este aumento de la valencia hedónica olfatoria en pacientes bipolares? ¿Qué sucedería si aumentásemos el grupo de pacientes estudiados e incluyéramos a aquellos pacientes con personalidades hipertímicas, o ciclotímicas, como se comportaría esta variable? Consideramos que los resultados obtenidos pueden ser considerados como una luz hacia una línea de investigación, que de mantenerse y comprobarse que la valencia hedónica olfatoria se encuentra aumentada en los pacientes bipolares independientes de su estado anímico, como un rasgo, podría llegar a ser una herramienta de apoyo en el diagnóstico. De ser este el caso, podría ser de ayuda en aquellos pacientes jóvenes que debutan con un cuadro depresivo, en los que sabemos si serán depresivos monopolares o bipolares, por ejemplo. En todo caso, estamos conscientes que estas afirmaciones no pueden extraerse de los resultados de este trabajo, y que más bien estos resultados vendrían a iluminar un área a estudiar e investigar.

Estos resultados presentan entre otros, la limitación de corresponder a una muestra reducida de 15 pacientes bipolares, por lo que sus resultados no pueden ser generalizados. Los resultados obtenidos además, no permiten conocer el

comportamiento de la sensibilidad, valencia hedónica e identificación olfatoria en otros estados anímicos del TB. Otra limitación es la concerniente al uso de fármacos; la muestra no contempla un grupo de pacientes sin medicación. Esto por consideraciones éticas, ya que el no tratar a estos pacientes en estado maniaco resulta en detrimento de la salud para ellos, y además por dificultades prácticas en la mediciones de pacientes que estén con riesgo de agitación, o extremadamente sintomáticos. En relación a los fármacos, registramos el número, tipo, tiempo en tratamiento y dosis de fármacos, pero no registramos la presencia o no de síntomas extrapiramidales, reacción adversa que se ha asociado a una disminución en la identificación olfatoria (57). El respecto, en nuestro estudio no hubo pacientes usando antipsicóticos clásicos, que son los que han sido asociados a disminución en la identificación olfatoria (57).

10. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos, pese a corresponder a una muestra de tamaño reducido, indican que pacientes bipolares en estado de manía presentan diferencias olfatorias con respecto a una grupo control; un aumento en la sensibilidad para odorantes de estimulación olfatoria exclusiva (isoamil acetato). Este aumento en la sensibilidad al isoamil acetato, se pierde tras alcanzar la eutimia, grupo que no presenta diferencias al compararlos con sujetos del grupo control. Estos resultados sugieren que la sensibilidad olfatoria exclusiva podría ser un factor de estado y no de rasgo. Este aumento en la sensibilidad olfatoria en pacientes maniacos no se acompañó de un correlato subjetivo de aumento en la sensibilidad. Los pacientes bipolares no registraron de forma subjetiva el aumento en la sensibilidad en el estado maniaco, como tampoco la disminución de este al alcanzar la eutimia, y volver a valores de sensibilidad olfatoria a isoamil acetato similares a los del grupo control. Este aumento en la fase maniaca se daría en el sistema olfatorio, y no estaría presente en el componente nasal del sistema trigeminal. Esto puede explicarse en parte porque ambos sistemas sensoriales tienen vías separadas al proyectarse al sistema nerviosos central; vía olfatoria (olfato), vía somatosensorial (trigeminal) y en algunos caso se activaría una vía de integración (26).

Encontramos además, una valencia hedónica olfatoria aumentada (más placentera) y ampliada a más odorantes en pacientes con TB (independiente de si estaban en fase maniaca o eutimia), al comparar con sujetos control. Esta valencia hedónica aumentada en pacientes con TB en manía o eutimia, se presentó incluso en aquellos odorantes considerados como más desagradables por el grupo control. Nuestros resultados parecen indicar que la valencia hedónica olfatoria podría ser un factor de rasgo y no de estado en pacientes con TB. Sin embargo, consideramos que aún faltan más estudios para sostener lo anterior. Concluimos además, que no hay diferencias significativas en la identificación olfatoria, salvo en presencia de pacientes con síntomas psicóticos donde la identificación olfatoria disminuye (sin llegar a niveles de hiposmia). Nos parece además que nuestros resultados serían una

primera aproximación a fenómenos psicofísicos olfatorios en pacientes con TB, en fase maniaca y eutimia, y que abre una línea de investigación.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1 Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *35*(5), 271–277. doi:10.1016/S0022-3956(01)00029-2
- 2 Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A. M., Wiesmann, M. (2007). Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *102*(1-3), 101–108. doi:10.1016/j.jad.2006.12.012
- 3 Krüger, S., Frasnelli, J., Bräunig, P., & Hummel, T. (2006). Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *31*(4), 263–270.
- 4 Hardy, C., Rosedale, M., Messinger, J. W., Kleinhaus, K., Aujero, N., Silva, H., Malaspina, D. (2012). Olfactory acuity is associated with mood and function in a pilot study of stable bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *14*(1), 109–117. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.00986.x
- 5 Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., Kobal, G., & Hummel, T. (1997). “Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold.
- 6 Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(3), 237–243. doi:10.1007/s00405-006-0173-0
- 7 Corcoran, C., Whitaker, A., Coleman, E., Fried, J., Feldman, J., & Malaspina, D. (2014). Onset Psychosis, *80*(0), 1–16. doi:10.1016/j.schres.2005.07.028.
- 8 Lombion-Pouthier, S., Vandiel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J. L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *90*(2-3), 187–191. doi:10.1016/j.jad.2005.11.012

- 9 Altshuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Townsend, J., Proenza, M. A., Eisenberger, N., Sabb, F., Cohen, M. S. (2005). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 58(10), 763–769. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.012
- 10 Doty, R. L. (2001). Olfaction. *Annual Review of Psychology*.
- 11 Sanders, R. D., & Gillig, P. M. (2009). Cranial Nerve I : Olfaction Resulting in Olfactory Significance of Olfactory. *Psychiatry*, 6(7), 30–35.
- 12 Hadley, K., Orlandi, R. R., & Fong, K. J. (2004). Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*.
<http://doi.org/10.1016/j.otc.2004.06.009>
- 13 Herz, R. S. (2009). Symposium overview: Basic processes in human olfactory cognition: Current findings and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 313–317. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03921.x>
- 14 Patrick Suskind (1988). “El Perfume”, Editorial Seix-Barral
- 15 Savic, I. (2001). Processing of odorous signals in humans. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 307–312. doi:10.1016/S0361-9230(00)00439-1
- 16 Wilson, R. I., & Mainen, Z. F. (2006). Early Events in Olfactory Processing. *Annual Review of Neuroscience*, 29(1), 163–201.
<http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112950>
- 17 Menini, A., Lagostena, L., & Boccaccio, A. (2004). Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News in Physiological Sciences : An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*, 19, 101–104. <http://doi.org/10.1152/nips.1507.2003>
- 18 Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2013). *Principles of Neural Science. Neurology* (Vol. 4). <http://doi.org/10.1036/0838577016>

- 19 Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*. <http://doi.org/10.1006/brcg.1993.1033>
- 20 Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3), 387–400. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(88\)90093-0](http://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90093-0)
- 21 Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*.
- 22 Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., & Rouby, C. (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport*, 11(12), 2711–6. <http://doi.org/10.1097/00001756-200008210-00021>
- 23 Doty, R. L. (2009). The olfactory system and its disorders. *Seminars in Neurology*.
- 24 Tizzano, M., Gulbransen, B. D., Vandenbeuch, A., Clapp, T. R., Herman, J. P., Sibhatu, H. M., Finger, T. E. (2010). Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(7), 3210–3215. <http://doi.org/10.1073/pnas.0911934107> [pii]
- 25 Wise, P. M., Wysocki, C. J., & Lundström, J. N. (2012). Stimulus selection for intranasal sensory isolation: Eugenol is an irritant. *Chemical Senses*, 37(6), 509–514. <http://doi.org/10.1093/chemse/bjs002>
- 26 Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Frasnelli, J., Hoche, E., Unger, E., Mueller, C. A., Schöpf, V. (2015). Same same but different. Different trigeminal chemoreceptors share the same central pathway. *PLoS ONE*, 10(3). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0121091>
- 27 Association, A. P. (2013). *DSM 5. American Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>

- 28 Frank, E., Swartz, H. A., & Kupfer, D. J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00969-0](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00969-0)
- 29 Moberg, P. J., Arnold, S. E., Doty, R. L., Gur, R. E., Balderston, C. C., Roalf, D. R., Turetsky, B. I. (2006). Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(8), 1444–1461. <http://doi.org/J791225L95P05184>
[pii]\n10.1080/13803390500434409
- 30 Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu.Rev.Med.*, 49(0066-4219), 341–361.
- 31 Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213(1-2), 93–118. <http://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- 32 Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson Jr., J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. <http://doi.org/10.1038/386824a0>
- 33 Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Toni, I., Falkai, P., & Shah, N. J. (2007). Neural substrates of olfactory processing in schizophrenia patients and their healthy relatives. *Psychiatry Research*, 155(2), 103–12. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.12.004>
- 34 Yurgelun-Todd, D. a, Gruber, S. a, Kanayama, G., Killgore, W. D., Baird, a a, & Young, a D. (2000). fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 2(3 Pt 2), 237–248. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2000.20304.x>
- 35 Lawrence, N. S., Williams, A. M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Andrew, C., Phillips, M. L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical

neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry*, 55(6), 578–587. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.017>

- 36 Blumberg, H. P., Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Collins, S., Lacadie, C., Skudlarski, P., Krystal, J. H. (2005). Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology*, 183(3), 308–313. <http://doi.org/10.1007/s00213-005-0156-7>
- 37 Bowden, C. L. (2005). A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), 117–125. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
- 38 Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00203-8](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00203-8)
- 39 Holsboer, F., Gerken, A., Stalla, G. K., & Muller, O. A. (1987). Blunted aldosterone and ACTH release after human CRH administration in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 144(2), 229–231.
- 40 Cervantes, P., Gelber, S., Ng Ying Kin, F. N. K., Nair, V. N. P., & Schwartz, G. (2001). Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(5), 411–416.
- 41 Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 50(9), 651–658. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01263-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01263-X)

- 42 Leppänen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(1), 34–39. <http://doi.org/10.1097/01.yco.0000191500.46411.00>
- 43 Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Thomas, E. J., Downey, D., Juhasz, G., Anderson, I. M. (2012). Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: Relation to mood state and pharmacological treatment. *American Journal of Psychiatry*, 169(8), 841–850. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11121774>
- 44 Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., Bullmore, E. T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 877–889. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.877>
- 45 Mathews, a, & MacLeod, C. (1994). Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annual Review of Psychology*. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.45.1.25>
- 46 Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1990). Olfactory sense in psychoses. *Biological Psychiatry*. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90520-C](http://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90520-C)
- 47 Gross-Isseroff, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., & Zohar, J. (2002). Olfactory Sensitivity in Major Depressive Disorder and Obsessive Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*, 35(10), 798–802. [http://doi.org/0006-3223\(94\)91142-8](http://doi.org/0006-3223(94)91142-8) [pii]
- 48 Postolache, T. T., Wehr, T. A., Doty, R. L., Sher, L., Turner, E. H., Bartko, J. J., & Rosenthal, N. E. (2002). Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 59(12), 1119–1122.

- 49 Doty, R. L., & Bromley, S. M. (2004). Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6 SPEC.ISS.), 1229–1254. <http://doi.org/10.1016/j.otc.2004.05.002>
- 50 Postolache, T. T., Doty, R. L., Wehr, T. A., Jimma, L. A., Han, L., Turner, E. H., Rosenthal, N. E. (1999). Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 56(1), 27–35
- 51 Solomon, G. S., Petrie, W. M., Hart, J. R., & Brackin, H. B. (1998). Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(1), 64–7.
- 52 Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- 53 H. Tellenbach, (1969) Estudios sobre la patogénesis de las Perturbaciones Psíquicas. Fondo de Cultura Económica, México. Páginas 89-103.
- 54 Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (2011). A rating scale for mania : reliability , validity and sensitivity A Rating Scale for Mania : Reliability , Validity and Sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 133, 429–435. <http://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- 55 Snaith, R. P. (1977). Hamilton rating scale for depression. *British Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1192/bjp.131.4.431>
- 56 Hudson L, Silva MC, Núñez JC, Gómez R, Venegas-Francke P (2012) Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería "Sniffin Sticks" Rev Med Chile; 140: 442-446
- 57 Krüger, S., Haehner, A., Thiem, C., & Hummel, T. (2008). Neuroleptic-induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction. *Journal of Neurology*, 255(10), 1574–1579. <http://doi.org/10.1007/s00415-008-0993-5>

- 58 Bovi, T., Antonini, A., Ottaviani, S., Antonioli, A., Cecchini, M. P., Di Francesco, V., Osculati, F. (2010). The status of olfactory function and the striatal dopaminergic system in drug-induced parkinsonism. *Journal of Neurology*, 257(11), 1882–1889.
- 59 Johnson, B., Khan, R. M., & Sobel, N. (2010). Human Olfactory Psychophysics. *The Senses: A Comprehensive Reference*, 4, 823–857.
<http://doi.org/10.1016/B978-012370880-9.00130-4>
- 60 Cumming, A. G., Matthews, N. L., & Park, S. (2011). Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(4), 251–259.
<http://doi.org/10.1007/s00406-010-0145-7>

12. TRABAJOS O PRESENTACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

- 1 ZÁRATE P, CAROLINA, Véliz Jonathan, Ivanovic-Zuvic Fernando, "Characterization of Olfactory Psychophysics in Patients with Bipolar Disorder during a Manic Episode" 167th American Psychiatric Association Annual Meeting, May 3-6, 2014, New York, NY, USA.
- 2 ZÁRATE P, CAROLINA, Ivanovic-Zuvic Fernando, Lara Pamela, "Olfactory Sensitivity and Identification in Bipolar Disorder patients with a Manic Episode". 10th International Conference on Bipolar Disorders, June 13-16, 2013 Loews Miami Beach, Miami Beach, Florida, United States.
- 3 ZÁRATE P, CAROLINA, Ivanovic-Z Fernando. "Sensibilidad Olfatoria en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en Fase Maníaca". LXVII Congreso de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Valdivia, 2012.
- 4 ZÁRATE P, CAROLINA, Aguilar Guillermo, Ivanovic-Zuvic Fernando, Aylwin María de la Luz. Sensibilidad e Identificación Olfatoria en pacientes mujeres con Trastorno Afectivo Bipolar en fase maníaca; resultados preliminares. LXIV Congreso de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Puerto Varas, 2009.