



IMPACTO DEL TRAUMATISMO CEREBRAL AGUDO SOBRE EL SENTIDO DEL OLFATO: PAPEL DEL ENTRENAMIENTO OLFATIVO Y DE LA NEUROPROTECCIÓN EN LA RECUPERACIÓN POSTRAUMÁTICA DEL OLFATO

Joaquim Mollol i Miret

Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer



1. Resumen del proyecto

1.1. Objetivos principales

1º. Determinar la presencia de pérdida del olfato parcial (hiposmia) o total (anosmia) en pacientes que han sufrido un traumatismo cerebral agudo (TCA), así como la posible recuperación del olfato después de entrenamiento olfativo.

2º. Investigar el déficit olfativo y los cambios moleculares inducidos por una lesión excitotóxica parcial o total de los bulbos olfatorios, así como la posible recuperación olfativa y neuronal a través de entrenamiento y con tratamiento neuroprotector, en un modelo animal de degeneración neuronal secundaria en el TCA.

1.2. Hallazgos principales

A) En pacientes que han sufrido un TCA por accidentes de tráfico, laborales o domésticos:

1º. La pérdida del olfato se produce con mucha frecuencia (4 de cada 10 personas) con predominio (70%) de pérdida total del olfato o anosmia.

2º. La pérdida del olfato (en detección, memoria e identificación de olores) se correlaciona con el daño cerebral observado por resonancia magnética en las estructuras olfatorias (tractos y bulbos olfatorios) y se asocia claramente con trastornos alimenticios (3,5 veces más) y cambios de comportamiento (5 veces más).

3º. El entrenamiento olfativo a través de la batería de olores BASTAT-6, puede considerarse un tipo de terapia beneficiosa en la mejora de la percepción olfativa a pesar de que esta recuperación es ligera, vinculada a un continuo entrenamiento y en especial en pacientes con trastorno parcial del olfato o hiposmia.

B) En el modelo animal de excitotoxicidad en rata inducida por administración bilateral del neurotransmisor N-metil-D-aspartato (NMDA) en los bulbos olfatorios (BO):

1º. Los animales lesionados presentan una disfunción olfativa y una desestructuración de las capas celulares de los BO que se asocia a una disminución del volumen de los BO (por resonancia magnética) y a alteraciones de la neurogénesis en la zona subventricular y a cambios de las poblaciones celulares de los BO (por citometría de flujo).

2º. El entrenamiento olfativo induce la recuperación de la función olfativa en los animales lesionados.

3º. El tratamiento a bajas dosis de MK801, antagonista de los receptores NMDA, posee un efecto beneficioso (neuroprotector), mejorando el déficit olfativo.

4º. Se han obtenido cultivos celulares de BO en los que hemos podido caracterizar las tres poblaciones celulares: neuronas, células gliales y células proliferativas. En las tres poblaciones celulares, la administración de NMDA induce muerte celular. Estos hallazgos permitirán abrir una nueva línea de investigación en nuevos tratamientos neuroprotectores con el fin de atenuar el déficit olfativo en pacientes con TCA.

1.3. Relevancia y aplicación práctica:

1º. La elaboración de una puntuación de daño cerebral por imagen (RM) como indicador de la lesión de estructuras olfatorias en pacientes con TCA y su correlación con la gravedad de la disfunción olfativa.

2º. La comercialización y obtención de posible patente de una batería de 6 odorantes (BASTAT-6) para facilitar la rehabilitación olfativa en pacientes con TCA y pérdida del olfato.

3º. La creación de estos modelos animales e *in vitro* de degeneración neuronal secundaria en TCA servirá tanto para el estudio de la fisiopatología y mecanismos de la excitotoxicidad que ocurre de forma precoz en esta patología como para la investigación de nuevos tratamientos con fármacos neuroprotectores.

4º. La consolidación de una colaboración multidisciplinar (rehabilitadores, radiólogos, neurólogos y especialistas ORL) en el manejo de pacientes con TCA y pérdida del olfato.

2. Resultados

I. ESTUDIO CLÍNICO de pacientes con TCA (Institut Guttmann, Hospital Clínic):

1. Más de una tercera parte de los pacientes (37,5%) que han sufrido un traumatismo cerebral agudo (TCA) debido a accidente (de tráfico, laboral o doméstico) tienen pérdida del olfato, con un predominio de afectación total (70%) sobre la parcial (30%).

2. No observamos diferencias neurocognitivas entre los dos grupos de la cohorte A (con o sin pérdida olfativa), a pesar de que la puntuación de la independencia (medida por el test FIM) fue superior en los pacientes con pérdida del olfato. Este test se

correlaciona con la gravedad del TCA, observándose que la pérdida del olfato se manifiesta con mayor frecuencia en los pacientes con TCA de menor gravedad ($p < 0,05$).

3. La mayor parte de los pacientes con TCA y pérdida de olfato presentaron encefalomalacia frontal (73%), neuromalacia bulbar unilateral o bilateral (67,6%) y hemorragia bulbar crónica (51,4%). La puntuación de la afectación cerebral por RM relacionada con las vías olfatorias ($4,9 \pm 0,3$) resultó ser de grado leve, con una afectación superior en el lado izquierdo. Se observó una alta variabilidad en el volumen de los bulbos olfatorios, dificultando su correlación con el déficit olfatorio de cada paciente en concreto. El volumen bulbar bilateral medio en los pacientes con TCA y pérdida de olfato fue menor (106 mm^3) que en la población sin TCA (120 mm^3), pero sin diferencias significativas entre derecha e izquierda.

4. En los pacientes del grupo con entrenamiento olfativo, pero no en los del grupo control sin entrenamiento, se observó una mejora del sentido del olfato, tanto por EVA como por BAST-24 (identificación forzada), después de 3 meses de entrenamiento, y que tiene tendencia a perderse al cesar el entrenamiento olfativo.

CONSIDERACIÓN FINAL. La pérdida del olfato se manifiesta con mucha frecuencia (1 de cada 3) en los accidentes que cursan con traumatismo craneal, ya sean de tráfico (la mayoría), laborales o domésticos. Los test psiconeurológicos y el daño cerebral (por RM) se correlacionan mejor que la volumetría bulbar (por RM) con la afectación del sentido del olfato a pesar de no predecir su capacidad de recuperación por entrenamiento olfativo. Por último, el entrenamiento olfativo puede considerarse un tipo de terapia beneficiosa en la mejora del rendimiento olfativo a pesar de que esta recuperación es leve y vinculada a un entrenamiento continuo.

II. MODELO ANIMAL de lesión con NMDA de BO en ratas (IDIBAPS):

1. Los animales con lesión bilateral de los BO inducida por administración del agonista glutamatérgico NMDA presentan disfunción olfativa y una desestructuración de las capas celulares de los BO asociada a una disminución en el volumen de los BO, así como cambios en la neurogénesis en la zona subventricular.

2. El entrenamiento olfativo tiene un efecto positivo al inducir un incremento del porcentaje de aciertos en el test olfativo, una mayor rapidez en la discriminación olfativa y una disminución en el número de errores en ratas lesionadas con déficit olfativo.
3. El tratamiento a bajas dosis de MK801, antagonista de los receptores NMDA, posee un efecto beneficioso, mejorando el déficit olfativo, incrementando el porcentaje de aciertos y disminuyendo el tiempo que los animales emplean para reconocer el olor.
4. La administración de NMDA a cultivos celulares de BO produce muerte celular en las diferentes poblaciones celulares de los BO, similares a las que se obtienen en el modelo *in vivo*.

CONSIDERACIÓN FINAL. La excitotoxicidad inducida por la administración bilateral intrabulbar del agonista glutamatérgico NMDA en la rata proporciona un buen modelo experimental para el estudio del déficit olfativo que se produce debido al exceso de liberación de glutamato después de un TCA en el ser humano. Este modelo nos ha permitido conocer algunos de los mecanismos involucrados en este déficit olfativo, como son los cambios en la neurogénesis de la zona subventricular, y confirmar, como se ha visto en el estudio clínico, que el entrenamiento conlleva un efecto beneficioso en la recuperación del déficit olfativo.

3. Relevancia y posibles implicaciones

1ª.- En los accidentes que cursan con traumatismo cerebral agudo (TCA), ya sean de tráfico (la mayoría), laborales o domésticos, la pérdida del olfato se manifiesta con mucha frecuencia (4 de cada 10 casos). Las pruebas psiconeurológicas y la puntuación por RM, pero no el volumen de los bulbos olfatorios, pueden servir para realizar un diagnóstico de gravedad del TCA, aunque difícilmente serán predictivos de la mejora del sentido del olfato, ya sea espontáneamente o con entrenamiento olfativo.

2ª.- El estudio del efecto de la excitotoxicidad inducida por el agonista glutamatérgico NMDA en los BO en el modelo experimental en la rata nos ha permitido conocer con mayor profundidad los mecanismos bioquímicos, histológicos y moleculares que se

hallan involucrados en el déficit olfativo que tiene lugar en el TCA en los seres humanos.

3ª.- Este modelo animal experimental nos ha permitido también conocer la importancia del entrenamiento olfativo en la mejora que puede producirse en el déficit olfativo asociado a TCA en humanos, poniendo de manifiesto que el entrenamiento puede ser la mejor estrategia terapéutica en estos enfermos.

4ª.- Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la relevancia del proceso de neurogénesis en la recuperación del déficit olfativo en humanos, lo cual permitirá seguir y abrir nuevas líneas de investigación en relación con nuevos tratamientos que favorezcan este proceso y que sean beneficiosos para el tratamiento clínico del déficit olfativo en el TCA en el ser humano.

5ª.- La obtención de los cultivos de células de BO permite abrir una nueva línea de investigación para testar fármacos que de forma selectiva puedan ser neuroprotectores de las diferentes poblaciones celulares que se pueden cultivar y que tengan un beneficio clínico en la prevención de la muerte neuronal en el TCA en el ser humano.

6ª.- Así pues, el entrenamiento o rehabilitación olfativa en pacientes con TCA y pérdida del olfato puede considerarse un tipo de terapia –si no la única en la actualidad– eficaz y beneficiosa en la mejora del rendimiento olfativo, a pesar de que dicha recuperación sea leve y posiblemente vinculada a un entrenamiento olfativo continuo. La comercialización y obtención de posible patente de una batería de 6 odorantes (BASTAT-6) para facilitar la rehabilitación olfativa en pacientes con TCA y pérdida de olfato es también un logro importante de este proyecto.

7ª.- Finalmente, la colaboración multidisciplinar (neurocientíficos, médicos rehabilitadores, especialistas ORL e investigadores básicos) en el manejo de estos enfermos con TCA es fundamental respecto a la información sobre la pérdida olfativa en el marco de su traumatismo craneal y sobre las posibilidades de recuperación espontánea o por entrenamiento olfativo.

4. Bibliografía científica

I. COMUNICACIONES EN CONGRESOS

1. Lehrer E, Mariño-Sánchez F, Alobid I, Berenguer J, Bernabeu M, Centellas S, Laxe S, Marin C, Mullol C.

Olfactory training is helpful in patients with post-traumatic olfactory dysfunction: a randomized, controlled study.

Rhinology 2014;52(Suppl 25):E-809.

25th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Amsterdam (Holanda), 22-26 de junio de 2014.

2. Tejero I, Mullol J, Alobid I, Berenguer J, Bernabeu M, Centellas S, Laxe S, Lehrer E, Mariño-Sánchez F, Marin C.

Olfactory dysfunction induced by excitotoxicity in rats as a model for secondary neuronal degeneration in Traumatic Brain Injury.

Rhinology 2014;52(Suppl 25):E-811.

25th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Amsterdam (Holanda), 22-26 de junio de 2014.

3. Lehrer E, Mariño-Sánchez F, Alobid I, Berenguer J, Bernabeu M, Centellas S, Laxe S, Marin C, Mullol C.

La hiposmia/anosmia postraumática mejora con rehabilitación olfatoria. Estudio aleatorizado y controlado.

Libro de Resúmenes 2014:7. [PO 015]

65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial (SEORL-PCF). Madrid, 17-20 de octubre de 2014.

4. Marin C, Tejero I, Alobid I, Berenguer J, Bernabeu M, Centelles S, Laxe S, Lehrer E, Mariño-Sánchez F, Mullol J.

Loss and recovery of olfactory function induced by excitotoxicity in rats as a model for secondary neuronal degeneration in Traumatic Brain Injury: Role of adult neurogenesis. [P11391].

Society for Neuroscience Annual Meeting. Washington DC (EEUU), 15-19 de noviembre de 2014.

5. Tejero I, Alobid I, Berenguer M, Bernabeu M, Centellas S, Laxe S, Lehrer E, Mariño-Sánchez F, Mullol J, Marin C.

NMDA-induced olfactory bulb excitotoxicity and olfactory dysfunction as a model for secondary neuronal degeneration in traumatic brain injury: role of adult neurogenesis.

16 Congreso de la Sociedad Española de Neurociencias (SEN). Granada, 23-25 de septiembre de 2015.

6. Tejero I, I Alobid, J Berenguer, M Bernabeu, S Centellas, S Laxe, E Lehrer, F. Mariño-Sánchez, J Mullol, C. Marin.

Lack of correlation between olfactory bulb volume and olfactory dysfunction in a model of secondary neurodegeneration in traumatic brain injury. Rhinology 2016 (en prensa)

26th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Estocolmo (Suecia), 3-7 de julio de 2016.

7. Tejero I, I Alobid, J Berenguer, M Bernabeu, S Centellas, S Laxe, E Lehrer, F Mariño-Sánchez, [J Mullol](#), C. Marin.

Olfactory dysfunction in an excitotoxic model of secondary neuronal degeneration in traumatic brain injury: Effects of training and neuroprotective treatment.

Rhinology 2016 (en prensa)

26th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Estocolmo (Suecia), 3-7 de julio de 2016.

8. Langdon C, S Laxe, E Lehrer, F Mariño, I Alobid, J Berenguer, S Centellas, M Bernabeu, C Marin, J Mullol.

Acute Traumatic Brain Injury and sense of smell: The role of smell on neuropsychological outcomes.

Rhinology 2016 (en prensa)

26th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Estocolmo (Suecia), 3-7 de julio de 2016.

9. Langdon C, J Berenguer, E Lehrer, F Mariño, I Alobid, S Laxe, S Centellas, M Bernabeu, C Marin, J Mullol.

The loss of olfactory function correlates with MRI brain damage in traumatic brain Injury.

Rhinology 2016 (en prensa)

26th Congress of the European Rhinologic Society (ERS-ISIAN). Estocolmo (Suecia), 3-7 de julio de 2016.

II. ARTÍCULOS (en preparación)

1. Laxe S*, C Langdon*, E Lehrer, F Mariño, I Alobid, J Berenguer, S Centellas, C Marin, M Bernabeu*, J Mullol*.

Induction of eating disorders and behavioural changes due to loss of smell in traumatic brain injured patients.

Chemical Senses (en preparación)

2. Langdon C*, E Lehrer*, J Berenguer, F Mariño, S Laxe, S Centellas, M Bernabeu, C Marin, I Alobid, J Mullol.

[Olfactory training improves smell perception in patients with post-traumatic olfactory dysfunction. A randomized, controlled study.](#)

Rhinology (en preparación)

3. Tejero I, I Alobid, J Berenguer, M Bernabeu, S Centellas, S Laxe, E Lehrer, F Mariño-Sánchez, [J Mullol*](#), C. Marin*.

Characterization of olfactory dysfunction in an excitotoxic animal model of secondary neuronal degeneration in traumatic brain injury. A behavioural, histological, and neuroimaging study.

Neurobiology of Disease (en preparación)

4. Tejero I, I Alobid, J Berenguer, M Bernabeu, S Centellas, S Laxe, E Lehrer, F Mariño-Sánchez, [J Mullol*](#), C Marin*.

Effects of olfactory training and neuroprotective treatment in an excitotoxic animal model of secondary neuronal degeneration in traumatic brain injury.

European Journal of Neuroscience (en preparación)