

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28

***CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
DE PARKINSON EN TRATAMIENTO CON LEVODOPA***

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:  
MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A:  
*DRA. JUANA MARLEN RUIZ BATALLA*

DIRECTOR DE TESIS:  
*DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS*

ASESOR:  
*DR. JAFET FELIPE MÉNDEZ LÓPEZ*



***No.DE REGISTRO: R-2010-3609-11  
MÉXICO, D.F. 2010***



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**AUTORIDADES DEL IMSS**

---

**DR. JUVENAL OCAMPO HERNÁNDEZ**  
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 IMSS.

---

**DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO**  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 IMSS.

---

**DR. JAFET FELIPE MÉNDEZ LÓPEZ**  
PROFESOR TITULAR LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR Y  
MÉDICO FAMILIAR ADSCRITO A LA UNIDAD DE MEDICINA  
FAMILIAR No. 28

***“CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN  
TRATAMIENTO CON LEVODOPA”***

**DIRECTOR DE TESIS**

---

**DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS**  
Especialista en Neurología

**ASESOR DE TESIS**

---

**DR. JAFET FELIPE MÉNDEZ LÓPEZ**  
Especialista en Medicina Familiar

**TESISTA**

---

**DRA. JUANA MARLEN RUIZ BATALLA**  
Residente de Tercer Año  
Especialidad en Medicina Familiar

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS:**

Este logro es muy en especial para ti, porque he puesto mi vida en tus manos y me has enseñado, que todo lo que pasa en mi vida, tiene un propósito, Gracias Jesús porque tú haces posible lo que el humano cree imposible.

### **A MI ESPOSO CESAR SOLÍS:**

Doy gracias a dios por compartir mi vida, mis sueños y triunfos contigo. Por brindarme tu amor incondicional y hacerme crecer como persona. Me siento muy orgullosa de ser tu esposa, recuerda siempre juntos. Te amo.

### **A MIS PADRES GUILLERMO Y ADELA:**

Con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por continuar con su apoyo incondicional y sembrar en mí la semilla del amor, del esfuerzo, y la superación.

### **A MI TÍA ANDREA Y HERMANA ZULLY:**

Por creer y confiar siempre en mí, apoyándome en todas las decisiones que he tomado en la vida. Sé que cuento con ustedes para toda la vida.

### **A LA DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS:**

Antes que nada gracias por su amistad, por su apoyo insuperable, sabios consejos y su experiencia brindada para lograr este trabajo.

### **AL DR. APOLINAR MEMBRILLO LUNA:**

Por ser mi amigo, maestro y cultivar en mí la semilla de la enseñanza.

**¡Gracias a cada uno de ustedes, por hacer realidad este proyecto!**

**MARLEN**

# ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
II. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	4
III. ANTECEDENTES NACIONALES	7
IV. MARCO TEÓRICO	9
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
VI. JUSTIFICACIÓN	36
VII. OBJETIVOS	37
VIII. HIPÓTESIS	38
IX. MATERIAL Y MÉTODOS	39
X. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	46
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	47
XII. CRONOGRAMA	48
XIII. RESULTADOS	49
XIV. DISCUSIÓN	59
XV. CONCLUSIONES	62
XVI. ANEXOS	64
XVII. BIBLIOGRAFÍA	75

# **CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN TRATAMIENTO CON LEVODOPA**

*Dra. Juana Marlen Ruiz Batalla, Dra. Brenda Bertado Cortés,  
Dr. Jafet Felipe Méndez López*

## **RESUMEN**

La Enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico progresivo, causado por degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, que se caracteriza por temblor, rigidez y lentitud de movimientos. Esta entidad es una enfermedad crónica, por lo que afecta al individuo y a su familia. Implica una serie de trastornos psico-emocionales, económicos y sociales., como resultado de la enfermedad es necesario una redistribución de tareas, modificando así su la calidad de vida.

**Objetivo:** Evaluar la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en Tratamiento con Levodopa, mediante el cuestionario Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de tipo transversal y prospectivo. Para el que se utilizará como universo a pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y evolución de 7 años o más, que se encuentren bajo tratamiento con Levodopa; El tamaño muestral será a conveniencia, la técnica muestral corresponderá a un muestreo no probabilística. La presente investigación será llevada a cabo del mes de abril a julio del 2010, en el área de la consulta externa de Neurología del Hospital General Regional Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México DF.

**Resultados:** Se estudió una población total de 30 pacientes del servicio de Neurología del Hospital Regional General No 1. del IMSS. De los cuales el 63% correspondió al sexo masculino. La media de edad en este grupo de estudio fue de 72.03 con una DE  $\pm$  10.94. La Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se vio afectada en menos al 50% en el grupo de 1 a 5 años con un 33.3% (10) y con el 30.0% (9) para el grupo de 1 a 6 años que se mantuvo administrando la Levodopa. Sin embargo podemos observar que aquellos pacientes que presentaron una afección de la Calidad de Vida mayor al 50%, en el grupo de 1 a 5 años fue del 6.7% (2), y del 30.0% (9) para el grupo de 1 a 6 años.

**Conclusiones:** En conclusión la Calidad de Vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se ve afectada en relación al tiempo de administración de éste fármaco. El conocimiento de este cuadro resultaría de suma importancia, a fin de encarar nuevas líneas de investigación y estrategias terapéuticas.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Parkinson, Calidad de Vida, UPDRS, Levodopa.

**“CALIDAD DE VIDA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD  
DE PARKINSON EN  
TRATAMIENTO CON LEVODOPA”**



# I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una afección neurodegenerativa relacionada con la edad, que ocupa el segundo lugar en frecuencia de presentación en el mundo en este grupo, después de la Enfermedad de Alzheimer.<sup>1</sup>

Actualmente se reconoce que los síntomas clínicos de la enfermedad surgen en individuos en que la enfermedad lleva años en su evolución preclínica. Después de su debut, a pesar del uso de los fármacos que constituyen el tratamiento sintomático, el cuadro clínico empeora con una inevitable progresión, ocasionando complicaciones que conllevan a la pérdida de las habilidades de la vida cotidiana y de la deambulacion independiente, la consecuencia es la discapacidad para trabajar socialmente y para mantener las actividades de la vida cotidiana.<sup>2</sup>

La calidad de vida se entiende en términos generales como el bienestar, felicidad y satisfacción de un individuo, que le otorga a éste cierta capacidad de actuación, funcionamiento o sensación positiva de su vida. Su realización es muy subjetiva, ya que se ve directamente influida por la personalidad y el entorno en el que vive y se desarrolla el individuo.<sup>3</sup>

## II. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Los primeros bosquejos de su descripción los hizo el célebre médico y escritor griego Galeno, en el siglo II DC; Sylvius de le Boe, en el siglo XVII, realizó varios estudios de los diferentes temblores y distinguió dos tipos: uno que aparecía en reposo (*tremor coactus*) y otro cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (*motus tremulous*). François Boissier de Sauvages, un siglo después, añadió que los temblores de reposo, a los que llamó *palpitaciones*, desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento.<sup>4</sup>

La primera descripción formal de esta enfermedad la realizó el médico londinense James Parkinson en 1817, cuando no representaba mayor problema epidemiológico, quien la detalló y denominó *Parálisis agitante*. En ese momento no vislumbró la trascendencia de su publicación, de hecho, en el prólogo de su ensayo reconocía que publicaba sólo “sugerencias precipitadas” y que había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva, y también aceptaba que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos.<sup>5</sup>

Aunque su descripción fue incompleta, su mérito fue relacionar una serie de síntomas aislados con una sola enfermedad. Jean-Martin Charcot, padre de la neurología clínica, fue quien a finales del siglo XIX denominó a la “parálisis agitante” enfermedad de Parkinson, en honor de quien primero la describió. En 1919, Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la *sustancia nigra*.<sup>6</sup>

Carlsson y Hornykewicz, a finales del decenio de 1950, descubrieron que en el cerebro de los enfermos con este padecimiento había poca dopamina, lo que dio el sustento para la búsqueda de un tratamiento farmacológico, que fue realidad en 1961. Ni Galeno, ni Parkinson o Charcot podían prever que a principios del siglo XXI este padecimiento fuera tan importante en los programas de salud pública de hoy.<sup>7</sup>

La expectativa de vida se incrementó de manera importante en los últimos cien años, quienes nacieron en los últimos dos decenios tienen la posibilidad de vivir entre 40 y 50 años más que quienes nacieron un siglo antes. Esto plantea un panorama de salud completamente distinto y una distribución poblacional etaria también diferente; las personas mayores de 40 años son más numerosas y, aunque disminuyen cada decenio después de los 60 años, son mucho más que antaño.<sup>8</sup>

Se abre un horizonte epidemiológico nuevo, las enfermedades cardiovasculares, degenerativas y el cáncer tomaron gran importancia, pues además de modificarse su frecuencia, suelen ser incurables y de larga evolución, lo que ocasiona mayor número de casos que, traducidos en costos, se transforman en grandes erogaciones para los diferentes sistemas de salud. Este es el escenario de la enfermedad de Parkinson, padecimiento de personas mayores que gracias a los progresos de la medicina logran vivir por más tiempo.<sup>9</sup>

La enfermedad de Parkinson afecta a todos los grupos étnicos y a uno y otro sexo, con ligera predilección por los varones. La incidencia es menor entre individuos de raza negra de Asia y África, en comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es claramente mayor. Si se compara la incidencia entre las personas de raza negra que residen en África y las de América, es menor en las primeras.<sup>10</sup>

Bower y colaboradores realizaron una investigación en la comunidad de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos, en la que se estimaron los nuevos casos a lo largo de 15 años, y encontraron una incidencia de 10.8/100,000 personas por año y frecuencia mayor entre hombres que en mujeres. Kuopio et al, en un estudio efectuado en el sur de Finlandia, observaron una incidencia de 17.2/100,000 para la población general.<sup>11</sup>

El 95% de los casos, el grueso de estos enfermos, son pacientes de más de 60 años, lo cual es de gran interés para los estudiosos del tema, pues se trata de una variante esporádica de la enfermedad en la que no se ha demostrado vínculo familiar, por lo que se han propuesto diferentes teorías sobre el efecto determinante de los factores ambientales en su génesis.<sup>12</sup>

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la población general se estima en 0.3%, aunque entre personas con 65 a 90 años se incrementa exponencialmente hasta 3%.<sup>13</sup>

Errea y cols. publicaron un estudio que llama la atención porque la prevalencia en la población de la provincia de Aragón, España, fue 2.5 veces menor que la estimada en una encuesta europea, la explicación para este hallazgo no es clara. Sólo 10% de todos los pacientes con la enfermedad la manifiestan antes de los 40 años, esta variedad tiene características peculiares y quizá lo más relevante es que es una forma familiar del padecimiento, lo que plantea aristas genéticas y epidemiológicas distintas.<sup>14</sup>

La importancia económica de este padecimiento es contundente, el gasto en Estados Unidos oscila entre 7.1 y 24.5 millardos de dólares anuales, y la erogación implica tanto a gastos directos (servicio médico, fármacos, programas de rehabilitación, etc.) como a indirectos (básicamente disminución en la productividad).<sup>15</sup>

### III. ANTECEDENTES NACIONALES

A pesar de que la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson no se ha explorado con precisión en nuestro país, se ha estimado sobre la base de los datos obtenidos en un centro de concentración de tercer nivel de atención (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS), que existen al menos 500,000 pacientes con Enfermedad de Parkinson en el país, situando la prevalencia de la enfermedad en un rango de media a baja: 50-100 por 100,000 habitantes. Prevalencia similar a la de los países orientales. Lo anterior no escapa a la similitud que se presenta con otras enfermedades en México y con algunos países orientales, posiblemente por el origen genético que comparten ambas poblaciones.<sup>16</sup>

El 75% de los casos tienen origen degenerativo, debido al deterioro de las neuronas del sistema que controla el movimiento, ya sea inconsciente o voluntariamente y el otro 25 por ciento se debe, entre otras causas, a diferentes sustancias contenidas en medicamentos o drogas, cuando éstas se suministran durante mucho tiempo y en dosis elevadas.<sup>17</sup>

Esta enfermedad, que afecta al sistema nervioso central, no se pueden identificar los factores de riesgo, sin embargo, es recomendable llevar un buen estilo de vida para disminuir las probabilidades de desarrollarla como evitar fumar, controlar la diabetes, presión arterial, niveles de colesterol y triglicéridos, hacer ejercicio y mantener un peso adecuado.<sup>18</sup>

Prevalencia de 2.7 por mil en Enfermedad de Parkinson la cual es similar a la reportada por otros autores como Bharucha que en la Ciudad de Bombay encontró una prevalencia de 3.2 por mil; Muñoz en una región de Francia también reporta una prevalencia de 3.2 por mil, predominando tal patología en mayores de 65 años.<sup>19</sup>

La Enfermedad de Parkinson en México, es una de las primeras causas de atención en consulta externa en centros de atención de tercer nivel. Representa un número elevado de consultas anuales, debido a la cronicidad del padecimiento y al manejo específico con medicamentos que en la actualidad son regulados o controlados por la Secretaría de

Salud.<sup>20</sup> Como se mencionó previamente la prevalencia real de la Enfermedad de Parkinson no es clara, pero se infiere que existen al menos 500,000 pacientes en el país. Evidentemente existe un subregistro, ya que los pacientes de las áreas rurales tienen poco acceso directo a los centros de atención hospitalaria. Sin embargo se sabe también que algunos pacientes se registran en más de una institución de salud.<sup>20</sup>

Teniendo en cuenta el aumento en la esperanza de vida de la población mundial y de la mexicana, se espera en que en las próximas décadas el número de pacientes con Enfermedad de Parkinson aumente, así como la comorbilidad que presenta con otras afecciones del área de la salud mental como la depresión o la demencia.<sup>20</sup>

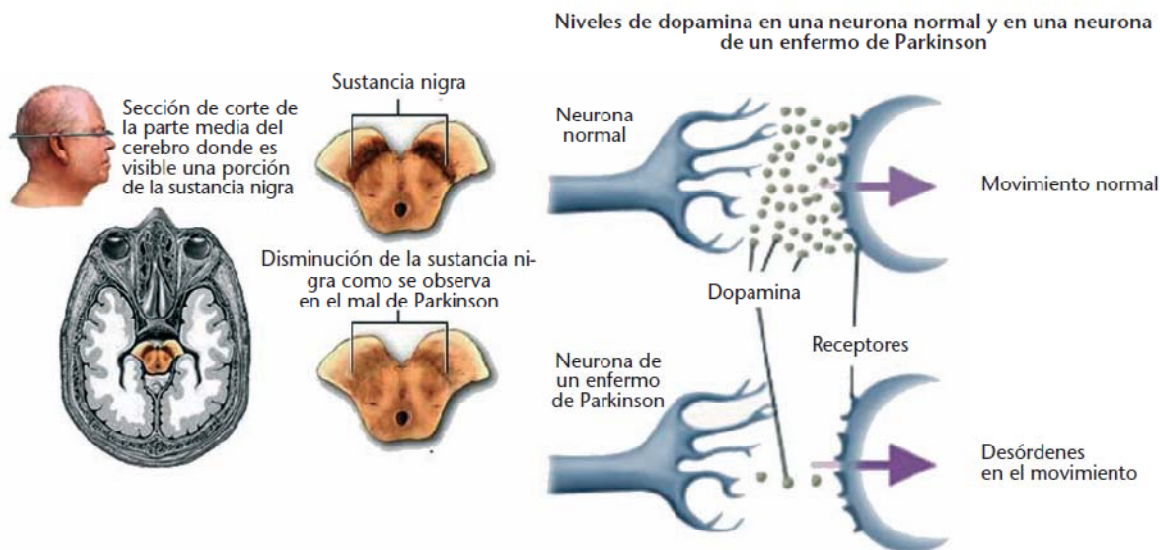
## IV. MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas degenerativas más frecuentes, con una prevalencia que aumenta con la edad, llegando a 1% en mayores de 60 años. Se caracteriza por inicio insidioso y curso progresivo. Muchos síntomas iniciales son inespecíficos como fatiga, depresión, falta de destreza o rigidez. Usualmente los síntomas motores son asimétricos, describiéndose cuatro signos cardinales: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Es común apreciar cierto grado de deterioro cognitivo sin constituir demencia propiamente tal; este hallazgo no implica que estos pacientes desarrollen demencia posteriormente.<sup>21</sup>

La lesión fundamental de la enfermedad de Parkinson recae en la parte compacta de la sustancia nigra, que forma parte de los ganglios basales (en el núcleo caudado y putamen). En esta enfermedad se produce una desaparición progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado, con despigmentación y consecuente gliosis, mientras que en las neuronas supervivientes aparecen los cuerpos de Lewy. La degeneración axonal de las células nigricas en el estriado explica la disminución de la dopamina en esta localización y el fallo en la transmisión dopaminérgica. Esta afectación de los ganglios basales, cuya función es el mantenimiento de la postura corporal y de las extremidades, junto con la producción de movimientos espontáneos y automáticos que acompañan a los actos voluntarios, justifica las alteraciones motrices que aparecen con esta enfermedad.<sup>22</sup>

El eje cardinal de la neuropatología en la Enfermedad de Parkinson está caracterizado por una pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y aunque no se conoce la causa y los mecanismos exactos de cómo se lleva a cabo este proceso de degeneración se ha postulado la existencia de genes mutados los cuales han sido identificados en algunos casos de Enfermedad de Parkinson familiar que son sólo el 10%.<sup>23</sup> Otra hipótesis postula que existe una combinación de procesos que incluyen: deficiencia de factores de crecimiento, disfunción del sistema de degradación de proteínas, específicamente, del sistema ubiquitina-proteasoma y mecanismos excitotóxicos<sup>24,25</sup>.

## “Sustancia nigra y dopamina en la enfermedad de Parkinson”.



### Factores de crecimiento

En general, las neurotrofinas pueden actuar en neuronas maduras después de un daño o después de un proceso degenerativo. El factor de crecimiento nervioso (NGF) funciona como agente anti-apoptótico<sup>16</sup>. NGF es expresado en linfocitos T y B, macrófagos y mastocitos, los linfocitos B expresan dos receptores para NGF (TrkA y p75NTR) por lo que se piensa que puede participar de forma importante en procesos como la proliferación de células B, producción de inmunoglobulinas y supervivencia celular. Los linfocitos B de memoria sobreviven gracias a que la proteína B se mantiene íntegra, fenómeno regulado por NGF en un circuito autocrino<sup>24</sup>. Finalmente, dado que la producción de citocinas está confinada al sitio de daño, quizá las células gliales cercanas a las neuronas dopaminérgicas liberen estas citocinas, lo que perpetúa el daño y muerte neuronal en la Enfermedad de Parkinson.<sup>26</sup>

### Sistema ubiquitina-proteasoma

Se han encontrado defectos en el sistema ubiquitina-proteasoma en forma hereditaria o esporádica, lo que sugiere que este sistema puede ser un candidato para la producción de sustancias tóxicas liberadas durante el transcurso de la enfermedad. Los defectos en la estructura y función del proteasoma<sup>26/205</sup> ocurren en la sustancia nigra y puede conducir a la acumulación de la proteína alfa-sinucleína que forma cuerpos de inclusión<sup>27</sup>.



## **Mecanismos excitotóxicos**

La muerte neuronal dopaminérgica en la *pars compacta* de la sustancia negra se ha visto acompañada de disminución en los niveles de glutatión e inhibición de la actividad del complejo I en cultivos de células normales o activadas. La inhibición o activación de las células gliales solo o en combinación con la depleción de glutatión resulta en la acumulación extracelular de glutamato y en la formación de óxido nítrico (NO) y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que pueden formar a su vez peroxinitrítos y radicales hidróxilo. La falla en la función glial conduce a estrés oxidativo y excitotoxicidad que contribuye al inicio o progresión de la muerte neuronal en la Enfermedad de Parkinson. Los mecanismos neuroinflamatorios pueden estar relacionados con la progresión de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la Enfermedad de Parkinson, dado que las células gliales son uno de los mayores sustratos para los mecanismos citotóxicos llevados a cabo en esta patología.<sup>26</sup>

El origen de la neuroinflamación y la amplificación de la respuesta inmune innata y adaptativa dentro del parénquima cerebral sugiere que la posible etiología de la Enfermedad de Parkinson pueda ser viral o autoinmune.<sup>26</sup>

La deficiencia de factores de crecimiento, las fallas en el sistema ubiquitina-proteasoma, el aumento en las citocinas proinflamatorias y la neuroinflamación, entre otras alteraciones, son también parte de la complejidad de la Enfermedad de Parkinson.<sup>26</sup>

## **Factores de riesgo**

Recuérdese que: 1) se desconoce la causa de la enfermedad, 2) se considera neurodegenerativa y progresiva, y 3) pese a que la pérdida neuronal es selectiva, afecta a poblaciones neuronales heterogéneas. Además, las manifestaciones clínicas ocurren cuando la pérdida neuronal alcanza entre 60 y 70%, y pese a que se estima que el comienzo de la mengua de células nerviosas ocurre alrededor de los cinco años previos al inicio clínico de la enfermedad.<sup>28</sup>

Existe la hipótesis de que los herbicidas, pesticidas y la ingestión de agua de pozo aumentan el riesgo, aunque se limita a sólo 10% de la población con la enfermedad (rango: 2-25%; IC 95%). Los principales metales vinculados con el riesgo de enfermedad de Parkinson son manganeso, hierro, zinc, cobre y aluminio. Como el hierro puede inducir la formación y el incremento de radicales libres en la sustancia *nigra*, se considera que el aumento en la ingestión de este metal predispone a la enfermedad de Parkinson. Un factor que consistentemente se ha observado reduce el riesgo de enfermedad de Parkinson es el consumo de tabaco, un metanálisis sobre su efecto en la reducción del riesgo. Hellenbrand et al, demostraron que esta reducción en el riesgo de enfermedad de Parkinson por consumo de tabaco es del 50% respecto de la población general (RR 0.5, -0.3-0.7, IC 95%).<sup>29</sup>

El 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tiene un componente genético bien definido y 90% corresponde a la variante esporádica ( NAT2, MAOB, GSTT1, alelo APOE-2 y el haplotipo para Tau H1), en este último grupo parece que influyen tanto factores ambientales como genéticos, sin definirse aún la proporción de ellos para cada persona. Los genes vinculados con la enfermedad son los que participan en el metabolismo de la dopamina y el mitocondrial, y en la detoxificación, además de los relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas y con los factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson.<sup>30</sup>

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se desarrolla lentamente a lo largo de los años de modo que en el momento del inicio de los síntomas, han transcurrido varios años de muerte neuronal y adaptaciones neurofisiológicas y neuroquímicas que han evitado la aparición de las manifestaciones clínicas. Si bien los datos no son absolutamente concordantes, la mayoría de los estudios con neuroimagen funcional (SPECT y PET) del estado dopaminérgico estriatal, así como los estudios postmortem, señalan el período preclínico de la enfermedad entre 4 y 13 años antes del inicio de los síntomas<sup>30</sup>. Se reconoce además que en el momento de la aparición de éstos, la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta alcanza al menos al 50% y la disminución de las concentraciones de dopamina estriatal bordea el 60%. Se

entiende, por tanto, que el concepto etapa inicial o avanzada, tienen solo validez relativa en el contexto clínico. Con fines prácticos dividiremos la evolución de la Enfermedad de Parkinson en las siguientes etapas:<sup>31</sup>

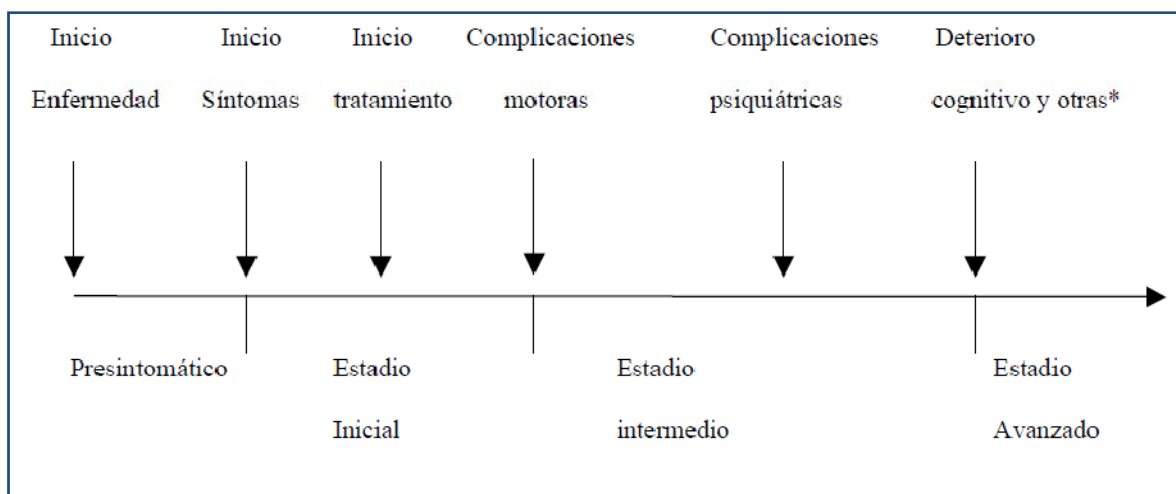
**Estadio presintomático:** desde el inicio del proceso neurodegenerativo al comienzo de los síntomas. Período clínicamente silente y aún difícil de pesquisar. El uso de neuroimagen funcional puede permitir el diagnóstico en esta etapa en poblaciones susceptibles (ej. Portadores de mutaciones asociadas a formas familiares de Enfermedad de Parkinson). Su importancia radica en que es el período ideal para establecer terapias neuroprotectoras que prevengan del desarrollo de la fase clínica.

**Estadio Inicial:** Comprende el período que transcurre entre el inicio de los síntomas y aproximadamente los primeros 5 años de evolución. Más que por un período concreto de tiempo está definida por la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento farmacológico. Es en esta etapa en la cual las intervenciones realizadas se esforzarán en mejorar la calidad de vida sin agravar el avance de la enfermedad.

**Estadio Intermedio:** Período que transcurre después de la aparición de complicaciones motoras relacionadas con la terapia dopaminérgica y que habitualmente ocurre entre los 5 y 10 años del inicio de los síntomas. A medida que la Enfermedad de Parkinson progresa, en las fases avanzadas, además de las complicaciones motoras se hacen evidentes manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, autonómicas y otras que dificultan marcadamente el manejo de estos pacientes.

**Estadio Avanzado:** Después de varios años de una gran eficacia del tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes vuelven a empeorar. Entran en una nueva fase de la enfermedad, en la que aparecen una serie de cambios que obligan a hacer importantes modificaciones en el tratamiento. Las complicaciones más importantes de la Enfermedad de Parkinson a largo plazo son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento.

## “Estadios de la Evolución de la Enfermedad de Parkinson”



El enfermo, que hasta ahora había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, percibe que por momentos se agudizan los síntomas de la enfermedad. A estos períodos con empeoramiento de los síntomas parkinsonianos se les llama períodos ‘off’. No obstante, durante una gran parte del día, el enfermo se encuentra bien. A estos períodos sin síntomas parkinsonianos, se les denomina ‘on’. Los períodos ‘off’ alternan con los ‘on’, y entonces se dice que el paciente presenta fluctuaciones. Además de estas oscilaciones de la clínica parkinsoniana, durante los períodos ‘on’ aparecen movimientos involuntarios anormales, llamados discinesias.<sup>32</sup>

Las fluctuaciones y discinesias producen un cambio sustancial en la expresión clínica de la Enfermedad de Parkinson durante el tratamiento prolongado con levodopa. Con el paso de los años aparece una pérdida de eficacia de la medicación, y nos encontramos con una etapa más grave, más compleja, fisiopatológicamente mal conocida, y de tratamiento menos eficaz.<sup>33</sup>

La descripción anterior como se menciona tiene un carácter práctico en la clínica, mas no se correlaciona necesariamente con la evolución de parámetros cuantificables de pérdida dopaminérgica por neuroimagen o neuropatología, si bien es cierto que la pérdida neuronal es progresiva a lo largo de todo el proceso.<sup>3</sup>

Ésta patología se caracteriza por la pérdida progresiva de dopamina en la sustancia negra y en el estriado. La muerte del 70% de neuronas dopaminérgicas ocurre antes de que los primeros síntomas aparezcan, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento temprano, de manera tal, que sólo terapias sintomáticas son utilizadas para restaurar el contenido dopaminérgico. El estrés oxidativo y la generación de radicales libres resultantes del deterioro mitocondrial y del metabolismo de la levo-dopa y de la dopamina pueden jugar un papel determinante en la etiología y progresión de la enfermedad.<sup>34</sup>

En muestras *post mortem* de la sustancia negra, en pacientes con Enfermedad de Parkinson, se ha observado un incremento en la lipoperoxidación, oxidación de proteínas y cambios en el DNA. La vulnerabilidad de las neuronas de la sustancia negra parece relacionarse con el contenido de neuromelanina, un incremento en el hierro tisular podría potenciar el daño a las neuronas dopaminérgicas, porque su unión a las melaninas produciría un mayor número de radicales libres, y con ello aumentaría la posibilidad de muerte celular.<sup>34</sup>

## **Manifestaciones Clínicas**

**La Bradicinesia** se ha definido como una lentitud en el inicio, realización o finalización del movimiento voluntario que es especialmente notoria en movimientos repetitivos o alternantes de las extremidades, en que hay una progresiva reducción de la velocidad y amplitud.<sup>35</sup>

Se pueden distinguir tres componentes en la bradicinesia:

- 1) La bradicinesia propiamente tal como el enlentecimiento de la velocidad del movimiento.
- 2) La acinesia como:
  - a) Pobreza de los movimientos espontáneos (falta expresión facial o hipomimia) o en los movimientos Asociados (disminución del braceo al caminar).

- b) Retardo en la iniciación de los movimientos o en el cambio entre dos movimientos fluidos.

### 3) La Hipocinesia como una disminución de la amplitud del movimiento (micrografía).

La bradicinesia se evidencia en las tareas motoras que requieren mayor destreza y movimientos secuenciales, acentuándose cuando se realiza otro movimiento concomitante. En la actividad diaria la bradicinesia es evidente en múltiples aspectos, en el entecimiento y pequeños pasos de la marcha, disminución o ausencia de braceo, dificultad para abotonarse, se empequeñece la letra en forma progresiva. En etapas más avanzadas de la enfermedad los pacientes presentan dificultad para levantarse, episodios de congelamiento en la marcha y mayor compromiso a nivel axial. La bradicinesia se correlaciona estrechamente con el compromiso de la vía dopaminérgica nigroestriada.<sup>35</sup>

**Temblor:** El temblor característico de la Enfermedad de Parkinson es de reposo, se detecta cuando los músculos involucrados no están activados voluntariamente y disminuye durante la mantención de una postura o al realizar un movimiento. Frecuentemente compromete distalmente las extremidades superiores con un movimiento de oposición alternante del pulgar y el índice dando la clásica apariencia de cuenta monedas. Al continuar la evolución se hace bilateral y en etapas más avanzadas puede comprometer la cara, labios y mandíbula.<sup>36</sup>

Tiene una frecuencia de 3-6 Hz, suele aumentar al distraer al paciente o al hacerlo realizar alguna tarea que requiera concentración, desaparece durante el sueño y empeora con la ansiedad. Aunque es infrecuente la Enfermedad de Parkinson puede iniciarse con un cuadro de temblor de reposo como síntoma único agregándose los otros síntomas después de años de evolución. Se ha descrito diferentes formas de presentación del temblor en la Enfermedad de Parkinson. La ausencia de temblor no descarta el diagnóstico de esta patología.<sup>36</sup>

**Rigidez:** La resistencia que opone un segmento corporal a la movilización pasiva se denomina rigidez. En estadios iniciales puede presentarse en forma de rueda dentada en que hay breves episodios de oposición alternados con episodios de relajación, o por una resistencia más constante que se denomina en tubo de plomo donde, la intensidad de la resistencia se mantiene constante en todo el rango del movimiento, tanto en flexión como en extensión y no cambia al variar la velocidad con la que se moviliza el segmento a diferencia de la espasticidad. Puede llegar a ser tan extrema que no permita la movilización completa en el rango articular. Está presente en un 89-99% de los pacientes durante la primera evaluación.<sup>36</sup>

**Alteración de los reflejos posturales:** Este es uno de los síntomas más discapacitantes en estadios inicial, predispone a caídas y es causa habitual de la pérdida de la capacidad de los pacientes de valerse solos. Si bien es uno de los signos cardinales de la Enfermedad de Parkinson, en las etapas iniciales de la enfermedad se manifiesta sólo en forma de una ligera desestabilización ante la prueba del empujón. En esta etapa presenta con una buena respuesta a la terapia se hace más evidente con los años de evolución, junto con la aparición de otros síntomas axiales con los años de evolución. La aparición precoz durante la evolución de inestabilidad postural debe hacer sospechar de diagnósticos alternativos a la Enfermedad de Parkinson, como la parálisis supranuclear progresiva.<sup>37</sup>

La **depresión** está causada parcialmente por un desequilibrio químico cerebral, como es frecuente en los ancianos o por diversos factores y el paciente no suele relacionarla con otros síntomas precoces del Parkinson. Más tardíamente, a veces precozmente en los pacientes que no reciben tratamiento, se desarrollan las alteraciones del pensamiento, la memoria, el lenguaje y la capacidad de solucionar problemas. En casi el 30% de los pacientes la evolución es hacia la demencia, más frecuente en los más ancianos con depresión mayor. Todos estos síntomas pueden perdurar mucho tiempo antes de que se manifiesten los signos clásicos que confirman el desarrollo de la enfermedad.<sup>38</sup>

Es llamativo que al anciano le resulta muy difícil levantarse de una silla o de una cama o girar en esta. Hay disminución de los movimientos faciales y del parpadeo, lo que ofrece el

aspecto de "cara de pez o máscara", con falta de expresión. El golpeteo del músculo frontal produce el cierre ocular inevitable (*Signo de Myerson*).<sup>37</sup>

La marcha es lenta, arrastrada, con pasos cortos y falta de balanceo de los brazos, hasta llegar a veces a la carrera (*festinación*). La pérdida de los reflejos posturales hace que el cuerpo se desplace hacia delante (*propulsión*) o hacia atrás (*retropulsión*) y aparecen alteraciones en la postura corporal.<sup>38</sup>

La **taquicinesia** (tendencia de los movimientos a hacerse cada vez más pequeños y rápidos) puede afectar a varias funciones: el habla se hace más rápida, cambia el tono y volumen pudiendo sonar ronca y monótona, en muchos casos las palabras se funden pareciendo un murmullo (*taquifemia*). La mitad de los pacientes tienen problemas con la deglución, pudiendo derramar comida y líquido de su boca. La escritura se hace pequeña (*micrografía*).<sup>38</sup>

Otras manifestaciones pueden ser dificultades con la concentración, en el aprendizaje o para recordar nombres, depresión, pérdida de peso y trastornos al dormir. Existen una serie de síntomas secundarios que aunque no afectan a todos los enfermos provocan trastornos importantes, ya que, empeoran los síntomas principales y agravan las condiciones físicas y psicológicas del paciente anciano.<sup>39</sup>

- **Problemas urinarios:** Las deficiencias del sistema nervioso que regula la actividad muscular provocan que algunos enfermos sufran incontinencia o tengan dificultades para orinar.
- **Constipación:** La lentitud progresiva de los músculos intestinales y abdominales es la principal causa del estreñimiento, aunque también influyen la dieta o la escasa actividad física, además de los medicamentos en uso por la enfermedad.

**Trastornos del sueño:** La somnolencia y las pesadillas son características en esta enfermedad y generalmente están asociadas a los fármacos.



- **Existe una disminución del olfato en el 70% de los pacientes.** La visión también se afecta, incluyendo la percepción de los colores. El paciente puede experimentar cambios en las sensaciones térmicas, llamadas de calor, sudoración excesiva, calambres y sensaciones urentes en las piernas.

- **En personas con historia de migraña,** el inicio del Parkinson coincide con cambios en los síntomas de la misma (con mayor frecuencia una mejoría).

**La pérdida de memoria** que se produce en la Enfermedad de Parkinson, debido a una excesiva liberación de glutamato, que a su vez causa daño en las células piramidales por los radicales libres que se generan. La melatonina abate la pérdida de neuronas piramidales producida por el ácido kaínico, un agonista glutamatérgico, y preserva la memoria de los animales expuestos a daño por el procedimiento de isquemia-reperfusión.<sup>40</sup>

Las funciones cognitivas predominantemente afectadas, cuando se presenta como demencia asociada a Parkinson, son: memoria reciente, funciones ejecutivas y funciones visoespaciales. La presencia de demencia aumenta la morbimortalidad y limita el tratamiento farmacológico del Parkinson, en el sentido de ser más sensibles a los efectos adversos de drogas dopaminérgicas o anticolinérgicas.<sup>40</sup>

Los factores de riesgo de presentar **demencia en pacientes parkinsonianos** son: inicio de enfermedad de Parkinson a edad avanzada, severidad de síntomas motores, ausencia de temblor, depresión, mala tolerancia al tratamiento y fascie de máscara como signo de presentación inicial.<sup>41</sup>

## Diagnóstico

Es exclusivamente clínico. En ocasiones es tan complejo que algunos autores recomiendan definirlo como “confirmado”, “probable” o “posible” en función de la evolución de varios aspectos neurocognitivos que se obtienen de diferentes escalas. Desde un punto de vista práctico, se considera que estamos ante una probable EP si:<sup>41</sup>

1. Se trata de una enfermedad progresiva.
2. Presencia de al menos dos de los siguientes hechos:
  - Respuesta a la **Levodopa**
  - Sintomatología asimétrica
  - Comienzo asimétrico
3. Ausencia de síntomas clínicos que sugieran un diagnóstico alternativo.
4. Ausencia de una etiología que cause hechos clínicos similares.

Se considerarán los criterios clínicos del “United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank”, los cuales contemplan tres pasos principales basados en los hallazgos del examen físico y los antecedentes del paciente.<sup>41</sup>

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Enfermedad de Parkinson**

**Bradicinesia** y al menos uno de los siguientes elementos:

- **Rigidez muscular.**
- **Temblor de reposo** de 4-6 Hz
- **Inestabilidad postural** no explicable por falla visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

Para valorar la progresión y severidad de la enfermedad se han propuesto varias escalas. La escala de Hoehn y Yarh por la simplicidad de su valoración clínica, puede seguir utilizándose para la clasificación clínica de la enfermedad, aunque es necesario tener en cuenta la presencia, en estadios avanzados, de situaciones comorbilidad que empeoren el estado basal del paciente.<sup>42</sup>

**Tabla 2. Escala de Hoehn y Yarh para valorar la progresión y severidad de la Enfermedad de Parkinson**

<b>Estadio 0</b>	<b>No hay signos de enfermedad.</b>
<b>Estadio 1</b>	Enfermedad unilateral.
<b>Estadio 2</b>	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio.
<b>Estadio 3</b>	Enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente.
<b>Estadio 4</b>	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
<b>Estadio 5</b>	Permanece en silla de rueda o encamado si no tiene ayuda.

### **Tratamiento**

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, el médico debe tomar la decisión de tratar o no la enfermedad, y si el tratamiento está indicado, qué fármaco usar. Actualmente, el tratamiento se divide en 4 categorías:<sup>43</sup>

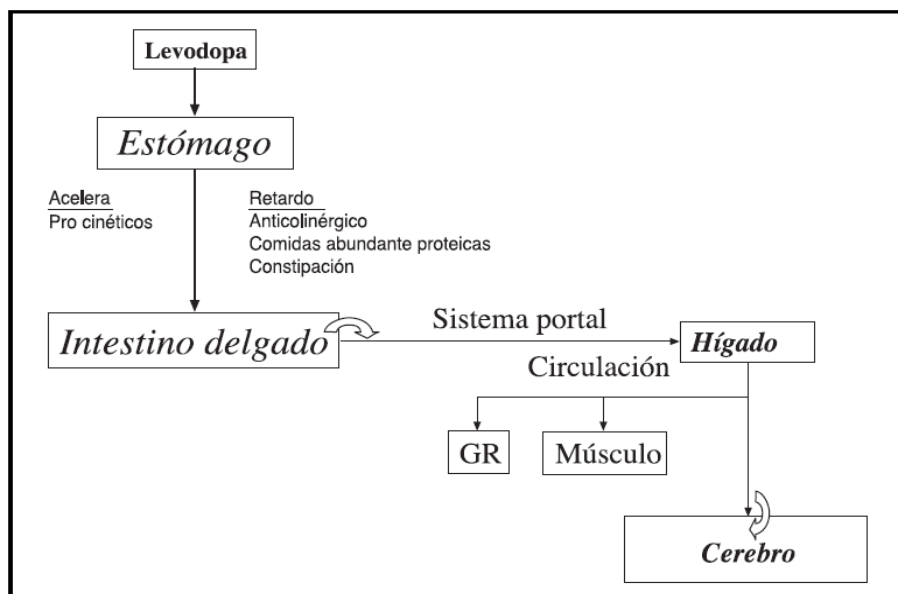
- **Preventiva o neuroprotectora.** Interfiere con la causa que origina la muerte neuronal, con objeto de intentar evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad.
  
- **Sintomática.** Su finalidad es restaurar la función dopaminérgica estriatal. Puesto que la enfermedad de Parkinson se produce por una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, uno de los objetivos del tratamiento es restaurar los valores normales de esta sustancia.
  
- **Cirugía.** A través de diferentes técnicas quirúrgicas (lesión o estimulación) se interfiere en los mecanismos fisiopatológicos de la Enfermedad de Parkinson.
  
- **Restauradora.** Esta terapia aporta nuevas células o estimula células normales o enfermas. A esta función se dedican buena parte de las investigaciones actuales, que intentan estimular las células para que produzcan más dopamina.

Actualmente existen distintos medicamentos que pueden proporcionar un gran alivio de los síntomas. **El tratamiento más potente, específicamente con Levodopa, se reserva para la época durante la que los pacientes lo necesiten más.** La Levodopa retrasa el inicio de los síntomas debilitantes y permite a la mayoría de los pacientes de Parkinson, que de otra forma quedarían muy incapacitados, prolongar el período en el que pueden llevar vidas relativamente normales y productivas. Este medicamento es en realidad la forma de aportar dopamina para compensar la deficiencia de este neurotransmisor. Actualmente es el fármaco disponible más eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson.<sup>44</sup>

La Levodopa es un aminoácido neutro de cadena larga, está presente en forma natural en ciertas legumbres. La levodopa es un precursor de la dopamina que se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica.<sup>44</sup>

La levodopa administrada por vía oral es absorbida en su totalidad en el duodeno y primeras porciones del yeyuno, el estómago actúa como reservorio, su ingreso al torrente circulatorio desde el intestino es mediado por transporte activo<sup>6</sup>. En este paso compete con otros aminoácidos para su absorción, por ello, aminoácidos aromáticos y de cadenas ramificadas de los alimentos pueden afectar su absorción. En el plasma sufre metabolismo hepático y aclaramiento renal<sup>45</sup>.

### “Farmacocinética de la Levodopa”



La levodopa absorbida es convertida a dopamina por la enzima dopadecarboxilasa (DDC). La levodopa en el plasma, en presencia de inhibidor de la DDC, es metabolizada a nivel hepático, músculos, riñones y glóbulos rojos por la catecol orto metil transferasa (COMT) formando 3-o-metil dopa (3-OMD), éste tiene una vida media de 15 h en el plasma y se acumula en concentraciones varias veces mayores a la de levodopa. Altas dosis de 3-OMD interfieren el paso de la levodopa a nivel de la BHE. Sin embargo, en la práctica clínica contribuyen poco al *pool* de aminoácidos neutros de cadena larga que compiten por la entrada de la levodopa a nivel de la BHE. La conversión de levodopa en dopamina es altamente eficiente. La dopamina que circula en el plasma, luego de la acción de la DDC sobre la levodopa, produce múltiples y frecuentes efectos adversos, siendo la estimulación del área postrema del bulbo, específicamente el centro del vómito, la que genera náuseas y vómitos que hacen intolerable el tratamiento con levodopa<sup>45</sup>.

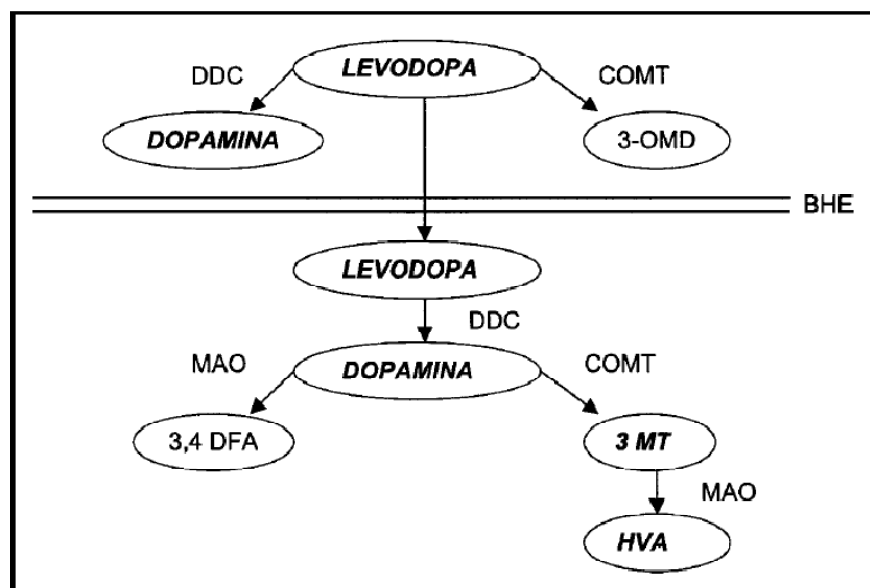
La levodopa es metabolizada a dopamina en el estómago, por lo que sólo 30% de la dosis administrada será encontrada a nivel sanguíneo. Por este motivo, se requiere inhibidores eficientes de la DDC. Actualmente disponemos de dos: carbidopa y benzerasida. Todas las formulaciones de levodopa para uso clínico llevan asociado un inhibidor de la DDC. La administración de levodopa sin éste, genera que sólo 5% de la levodopa administrada alcance el sistema nervioso central, lo que se incrementa en 25% al utilizar inhibidor de la DDC. Existe para la carbidopa dos presentaciones, una con relación entre levodopa/carbidopa 10:1 y otra 4:1, estas dos presentaciones se explican porque la dosis necesaria para inhibir la decarboxilasa a nivel gástrico es de 75 mg/día, haciendo necesario para iniciar la terapia tener presentaciones con una mayor proporción de carbidopa.<sup>46</sup>

La decarboxilación de la levodopa a nivel gástrico aumenta en presencia de factores que retarden su vaciamiento, como la disminución del pH gástrico, estreñimiento y los fármacos con efecto anticolinérgico, los que generan enlentecimiento y reducción de la absorción de la levodopa<sup>46</sup>.

### Mecanismos de acción.

La levodopa cruza la BHE por medio de transportadores de la misma clase que permiten su ingreso desde el intestino. Una vez en la circulación encefálica, entra a la neurona directamente y es convertida mediante la DDC en dopamina. La levodopa y sus productos siguen diversas vías metabólicas intra y extra neuronales <sup>47</sup>.

#### “Vías del metabolismo de la levodopa”.



DDC: Dopa decarboxilasa. COMT: catecol orto metil transferasa. BHE: barrera hematoencefálica. 3-OMD: 3 orto metil dopa. MAO: mono amino oxidasa. 3,4 DFA: ácido 3,4 dihidroxifenil acético. 3 MT: 3 metoxitiramina. HVA: ácido homovanílico.

El efecto de la levodopa es ejercido fundamentalmente a través de la dopamina producida en la neurona. La dopamina actúa estimulando directamente los receptores dopaminérgicos tipo 1 y tipo 2. Los receptores del tipo 1 se asociarían con mayor riesgo de complicaciones motoras, mientras que los de tipo 2 no tendrían dichos problemas.

La liberación de la dopamina desde la terminal sináptica se haría siguiendo el patrón de descarga tónico y fásico característico de la sinapsis dopaminérgica. La dopamina liberada al espacio sináptico es recaptada por la neurona dopaminérgica a través del transportador de dopamina (DAT) y realmacenada para su liberación. Este mecanismo de aclaramiento sináptico es altamente eficiente <sup>47</sup>.

Probablemente, la levodopa además de convertirse en dopamina, sufre transformación a noradrenalina, así como a productos trazas de aminas, los cuales actúan en receptores no dopaminérgicos. Del mismo modo la dopamina sería capaz de estimular receptores GABA inhibitorios en la sustancia negra<sup>47</sup>.

Cuando se administra por vía oral, se metaboliza periféricamente por la dopa decarboxilasa y la catecol-O metiltransferasa (COMT), lo que genera diversos metabolitos, responsables de sus efectos secundarios sistémicos. Por esta razón, actualmente la Levodopa se adiciona con un inhibidor de la dopa decarboxilasa (carbidopa o benzerasida) que no atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre la Levodopa extracerebral, lo que permite minimizar esos efectos y disminuir sus requerimientos diarios.<sup>48</sup>

Este fármaco reduce marcadamente la mayoría de los síntomas de la enfermedad (rigidez y bradicinesia principalmente, ya que es menos eficaz para otros como disfunción autónoma o demencia), prolonga el tiempo en que el paciente es capaz de realizar su vida normal e incluso hay trabajos que lo relacionan con una disminución de la mortalidad en estos pacientes. Las dosis medias oscilan entre 300 y 600 mg/día y es poco común superar los 1.000 mg/día.<sup>49</sup>

A pesar de la eficacia de la levodopa, tiene problemas derivados de su empleo; estos problemas no sólo incluyen efectos adversos como náuseas, vómitos o hipotensión ortostática, sino otros más importantes como las fluctuaciones motoras, las discinesias y las alteraciones psíquicas que aparecen tras años de tratamiento (el 50% de los pacientes presenta fluctuaciones motoras a los 5 años). Estos problemas del uso de la levodopa a largo plazo no se sabe si se deben a la propia progresión de la enfermedad o a la levodopa en sí misma, pues se ha hablado de que sus metabolitos podrían actuar como neurotóxicos.<sup>49</sup>

### **Levodopa y progresión de la enfermedad de Parkinson.**

La levodopa es el tratamiento más potente disponible para la Enfermedad de Parkinson, reduciendo incluso la mortalidad asociada en esta población. Tras 5 años de tratamiento con levodopa, cerca de 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras manifestadas

por la disminución de la duración del efecto (*wearing-off* o deterioro de fin de dosis) y por la aparición de movimientos involuntarios (discinesias)<sup>50</sup>. Lo anterior, junto con estudios *in vitro* que muestran muerte neuronal acelerada por la presencia de levodopa, han planteado la posibilidad de que la levodopa sea tóxica para las neuronas remanentes en Enfermedad de Parkinson<sup>51</sup>.

### **Fluctuaciones motoras**

Con la progresión de la enfermedad y el mantenimiento del tratamiento, aparecen las fluctuaciones en la respuesta motora. El paciente percibe una disminución en el efecto antiparkinsoniano en la medida que aumenta el tiempo desde la última dosis ingerida. El llamado *wearing-off* o fin de dosis es habitualmente la primera complicación motora que aparece durante el tratamiento con medicamentos dopaminérgicos, se hace más frecuente al progresar la Enfermedad de Parkinson, y compromete al 20% de los pacientes dentro de los cinco años del inicio de la patología y al 60% después de 15 años<sup>52</sup>. El *wearing-off* se caracteriza por ser un evento predecible en relación con el tiempo de toma del fármaco, por lo que se trata al paciente fluctuante aumentando el número de dosis diarias de levodopa. Como se evidenciará a continuación, el *wearing-off* depende de las modificaciones farmacodinámicas a las cuales se somete la levodopa en el cerebro de los pacientes parkinsonianos. Otras fluctuaciones motoras aparecen en relación con las tomas vespertinas del fármaco, como el desbloqueo motor retardado (*delayed-on*) o la falta de efecto motor (*no-on*). Éstas dependen más de fenómenos farmacocinéticos periféricos de absorción y transporte del fármaco a través de la barrera hematoencefálica en competencia con otros aminoácidos de la alimentación<sup>52</sup>.

En los estadios más avanzados de la Enfermedad de Parkinson, la respuesta al fármaco se presenta menos predecible y, a pesar de las modificaciones posológicas realizadas en el curso del tratamiento, el paciente presenta fluctuaciones motoras que aparentemente no están relacionadas con la ingesta de levodopa. Estas fluctuaciones, denominadas *on-off*, se caracterizan por el repentino paso de una condición de respuesta clínica a una condición de bloqueo motor, que puede ser grave, y viceversa. Estos episodios tienen duración variable y pueden resultar de un aporte desordenado de levodopa al cerebro, mediante el uso de



pequeñas dosis del fármaco varias veces al día. Tal conducta terapéutica, en relación con la absorción de cada dosis individual de levodopa, determina niveles plasmáticos impredecibles, por lo cual, a bajas concentraciones plasmáticas siguen picos particularmente elevados, y viceversa<sup>53</sup>. Las características de impredecibilidad del fenómeno *on-off* suelen ser el resultado de una interacción del comportamiento del fármaco y la evolución de la enfermedad. Puede ser útil cambiar esta respuesta controlando la absorción errática del fármaco. En estos casos, la optimización de la terapia con levodopa puede permitir convertir una fluctuación impredecible, como en el fenómeno *on-off*, en una predecible del tipo *wearing-off*.<sup>54</sup>

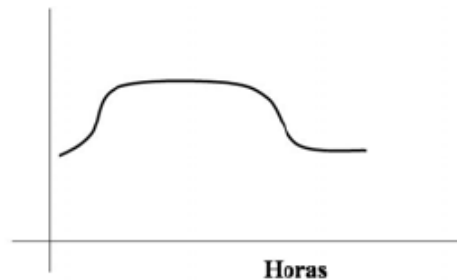
### 1) Trastornos de la respuesta motora

Las complicaciones motoras se presentan en el 50% de los pacientes tratados con levodopa por 5 años y en más del 80% de los tratados por más de 10 años. Se caracteriza por que la duración de la respuesta a la medicación varía con la evolución presentando diferentes tipos de respuestas en el tiempo:<sup>55</sup>

a) **Respuesta de larga duración:** Muchos pacientes parkinsonianos experimentan al inicio del tratamiento una excelente y gradual mejoría. Una única dosis de levodopa es capaz de producir una respuesta clínica que puede mantenerse estable durante muchas horas, por lo que la administración del fármaco tres veces al día resulta suficiente para mantener una movilidad adecuada y estable durante el día y la noche. Se observa una pérdida de efecto a los 3-10 días de la interrupción del tratamiento.<sup>55</sup>



b) **Respuesta de mediana duración:** Con la evolución de la enfermedad se acorta el período de beneficio siendo estable durante el día siempre que el paciente ingiera las tabletas de levodopa regularmente. Debido a que el efecto de cada dosis dura solamente unas pocas horas, los signos parkinsonianos retornan durante la noche, apareciendo una falta de movilidad matutina (acinesia matutina) antes de la primera dosis de levodopa. Este tipo de fluctuación suele aparecer al cabo de 1 o 2 años de terapia.<sup>55</sup>



c) **Respuesta de corta duración:** El efecto terapéutico de cada dosis de levodopa es inferior a las 3 horas; con lo que el paciente nota la aparición de ciclos en que se alternan episodios de evidente efecto de la medicación sobre su actividad motora (períodos On) y episodios de pérdida del efecto con reaparición del parkinsonismo (período Off) en relación a las dosis de levodopa administradas. Inicialmente puede aparecer sólo en momentos aislados del día, especialmente durante las tardes. Su presentación es variable de unos días a otros, guardando en general una relación temporal con la ingesta de las dosis de levodopa (fluctuaciones simples). Posteriormente en estados evolutivos más avanzados, los cambios en la movilidad son impredecibles, rápidos e invalidantes. Este tipo de fluctuación motora, en apariencia, no se relaciona temporalmente con la administración de la levodopa (fluctuaciones complejas).<sup>55</sup>



También se pueden presentar complicaciones motoras no relacionadas a las variaciones plasmáticas de la levodopa como son los episodios de congelamiento, aparición súbita de dificultad en la marcha que es evidente especialmente al traspasar un umbral o al enfrentar un obstáculo, y el beneficio del sueño.<sup>56</sup>

La cinesia paradójica es un fenómeno en que en forma súbita y en general ante una situación de contenido emocional el paciente presenta por unos pocos segundos o minutos buena movilidad y el beneficio del sueño.<sup>56</sup>

### **Discinesias**

Las discinesias inducidas por fármacos dopaminérgicos son una complicación frecuentemente observada en pacientes con EP. Típicamente, éstas aparecen después de meses o años desde el inicio del tratamiento. Los primeros trastornos del movimiento aparecen en relación con la concentración pico plasmático de levodopa (discinesia de pico) y desaparecen un poco antes del fin del efecto clínico del fármaco. Son generalmente de tipo coreico o atetósico y comprometen inicialmente el lado más afectado de la sintomatología parkinsoniana. Sucesivamente, aparecen otros trastornos del movimiento más complejos en relación con bajos niveles plasmáticos de levodopa, de tipo balístico y/o distónico, al inicio y al final del efecto clínico de cada dosis (discinesias bifásicas) o bien en los períodos de bloqueo motor, con espasmos distónicos dolorosos de los pies (primer ortejo) al despertarse por la mañana (disonía *off*).<sup>57</sup>

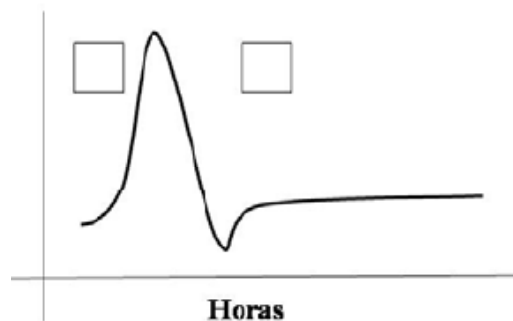
Los pacientes con respuesta estable a la levodopa, pueden ocasionalmente presentar disquinesias, particularmente movimientos involuntarios en cara y cuello, ante situaciones de estrés o durante la ejecución de tareas manipulativas finas. Sin embargo, lo más frecuente es que las disquinesias relacionadas con la levodopa se presenten en pacientes con fluctuaciones de la movilidad. Pudiendo presentarse como:

a. **Discinesia: "on"**: Los movimientos involuntarios (corea, movimientos distónicos, mioclonías) coinciden con el período de mayor movilidad, porque suelen aparecer cuando la acción de la levodopa es máxima, coincidiendo habitualmente con los niveles del

medicamento en el plasma más elevados o pueden estar presentes durante todo el período de beneficio motor sin cambios en su intensidad.<sup>57</sup>



b. **Disquinesias bifásicas:** Se definen como movimientos involuntarios que aparecen inmediatamente al inicio y final del beneficio motor inducido por una dosis aislada de levodopa. La presentación bifásica no necesariamente ocurre en todos los pacientes y pueden estar solamente presentes en una fase del ciclo. Estas disquinesias aparecen preferentemente en las extremidades inferiores, particularmente en el lado más afectado por la enfermedad y en la mayoría de los casos suelen presentarse como movimientos lentos repetitivos alternantes.<sup>57</sup>



c. **Distonía de los periodos "off":** Habitualmente coincide con niveles plasmáticos bajos de levodopa. Su localización más frecuente es en las extremidades inferiores, adoptando posturas dolorosas en flexión plantar e inversión del pie junto con flexión plantar de los dedos, a excepción del primer orjejo que suele estar en extensión. En una gran proporción de pacientes, esta disquinesia ocurre por la mañana antes de recibir la primera dosis de levodopa del día, por lo que también se la conoce como "distonía matutina". Sin embargo, puede aparecer durante el día, coincidiendo con los períodos de pérdida del efecto de la medicación (OFF), particularmente durante la tarde.<sup>57</sup>

## **Calidad de Vida**

Según la OMS, la calidad de vida es "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno".<sup>3</sup>

La calidad de vida, para poder evaluarse, debe reconocerse en su concepto multidimensional que incluye estilo de vida, vivienda, satisfacción en la escuela y en el empleo, así como situación económica. Es por ello que la calidad de vida se conceptualiza de acuerdo con un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de lugar a lugar; así, la calidad de vida consiste en la sensación de bienestar que puede ser experimentada por las personas y que representa la suma de sensaciones subjetivas y personales del "sentirse bien." En el área médica el enfoque de calidad de vida se limita a la relacionada con la salud. (Health- Related Quality of Life). Este término permite distinguirla de otros factores y está principalmente relacionado con la propia enfermedad o con los efectos del tratamiento.<sup>58</sup>

En 1948, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la salud como el completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad. Este término ha evolucionado desde una definición conceptual hasta una serie de escalas que permiten medir la percepción general de salud. Tanto la vitalidad, como el dolor y la discapacidad, se dejan influir por las experiencias personales y por las expectativas de una persona. Considerando que las expectativas de salud, el soporte social, la autoestima y la habilidad para competir con limitaciones y discapacidad pueden afectar la calidad de vida, dos personas con el mismo estado de salud tienen diferente percepción personal de su salud. En este sentido, la calidad de vida no debe evaluarse por el equipo de salud, ni extrapolarse de un paciente a otro. Se han observado diferentes interpretaciones entre el paciente, la familia, y el equipo de salud, así como discrepancias en su evaluación. En este contexto, es

el paciente quien debe emitir el juicio perceptivo de calidad de vida. Se ha evaluado calidad de vida en diversos grupos con diferentes padecimientos y con distintos instrumentos.<sup>58</sup>

El concepto de calidad de vida asociada a la salud, aparece en las sociedades occidentales en un momento en el que la esperanza de vida ha aumentado sensiblemente y en el que predomina la convicción de que el papel de la medicina no debe ser únicamente el de proporcionar muchos años de vida a las personas, sino, sobre todo, el de aportar una mejora en la calidad de los años vividos.<sup>59</sup>

Los instrumentos de medida de la calidad de vida son cuestionarios que contienen las instrucciones para su cumplimentación y cuyo objetivo es la medición de las dimensiones de la calidad de vida a través de un número determinado de ítems descriptivos que ordenan los diferentes niveles de cada dimensión.<sup>59</sup>

Existen dos tipos fundamentales de cuestionarios de la Calidad de Vida relacionado a la Salud: el genérico y el específico. Ambos tipos adquieren y colectan información sobre las dimensiones fundamentales de calidad de vida. (funciones físicas, aspectos sociales y factores emocionales).<sup>59</sup>

### **Instrumentos genéricos**

Los instrumentos genéricos no están relacionados con ningún tipo de enfermedad en particular y son aplicables tanto a la población general como a grupos específicos de pacientes, dado que incluyen un amplio espectro de dimensiones de la calidad de vida. Se pueden dividir en tres grandes grupos: las medidas de ítem único, los perfiles de salud y las medidas de utilidad o preferencia.<sup>60</sup>

Las medidas de ítem único consisten normalmente en preguntar al paciente acerca de su salud o calidad de vida en un período temporal. Se trata de obtener la valoración de la salud general del enfermo. Un perfil de salud es un cuestionario que mide diferentes dimensiones de la calidad de vida. Éste proporciona una puntuación específica para cada uno de los aspectos del cuestionario en cuanto a que mide, como mínimo, incluyen las dimensiones física, mental y social. Las medidas de utilidad se basan en las preferencias o

utilidades que los individuos asignan a los diferentes estados de salud del instrumento. Las utilidades se obtienen por medio de diferentes técnicas de medida: la escala por categorías, el intercambio temporal y el juego estándar.<sup>60</sup>

### **Instrumentos específicos**

Los instrumentos específicos incluyen dimensiones de la calidad de vida de una determinada afección que se quiere estudiar. Las medidas concretas se centran en áreas en las que los clínicos, a través de la entrevista con el paciente y la exploración física, se encuentran más familiarizados. Normalmente incluyen preguntas sobre el impacto de los síntomas en dimensiones de la calidad de vida. Respecto a los instrumentos genéricos, tienen la ventaja de presentar una alta sensibilidad a los cambios ante el problema específico de salud que se está evaluando. Su mayor desventaja radica en que no permiten comparaciones entre diferentes enfermedades y, por lo tanto, no son útiles para conocer la eficacia relativa de diferentes tratamientos. En los últimos años se han desarrollado numerosos instrumentos específicos destinados a evaluar la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide, con síntomas gastrointestinales, oncológicos, en diálisis, epilépticos, con insuficiencia respiratoria crónica, en los ancianos y otros muchos más.<sup>60</sup>

**El U.P.D.R.S. (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)**, la más ampliamente difundida, se desarrolló en 1987 sobre la base de las escalas disponibles en la época, incluyendo la de Webster y la de Columbia. Consiste en tres secciones principales: Sección 1: Estado mental, conducta y humor; aplicada por el observador; puntuación máxima: 16 (13 ítems). Sección 2: Actividades de la vida diaria en ON y en OFF; a criterio del paciente o cuidador; puntuación máxima 52 (13 ítems). Sección 3: Situación motora, en ON y en OFF; según el observador; puntuación máxima 108 (18 ítems).<sup>61</sup>

Sección 4: se ocupa de pacientes con complicaciones derivadas de la levodopa, y se desprenden subescalas para signos parkinsonianos específicos (temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural). Complicaciones de la medicación según el paciente o cuidador, parte A: Discinesias, parte B: Fluctuaciones), la mayor puntuación indica la peor situación del paciente puntuación máxima 13 (6 ítems).<sup>61</sup>

Las puntuaciones van de 0 (normal) a 4 (máxima gravedad) para cada ítem, siendo el tiempo estimado de administración de 30 min.<sup>61</sup>

Representa el instrumento de monitoreo más utilizado en la evaluación de la severidad de los síntomas parkinsonianos por parte del especialista tanto en investigación como en la práctica clínica, con un grado de fiabilidad y eficacia ampliamente estudiada.<sup>61</sup>



## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diferentes estudios han destacado que la Enfermedad de Parkinson representa un grave problema sociosanitario debido al incremento progresivo del gasto sanitario, la pérdida de productividad y la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y sus cuidadores. Debido a las tendencias demográficas existentes, donde se observa un progresivo envejecimiento de la población, se espera que los gastos sociosanitarios originados por la Enfermedad de Parkinson se incrementen en los próximos años al ser ésta una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta principalmente a la población anciana.<sup>2</sup>

En nuestro país, entre las principales quince causas de pérdida de años de vida saludable (AVISA), se encuentran las enfermedades psiquiátricas y neurológicas, que representan en conjunto el 18% del total de AVISA; las cuales tienen un fuerte impacto en la economía y en la sociedad al impedir la participación activa de millones de individuos en actividades productivas. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) representan el 20%; estos trastornos medidos por años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), alcanzan el 11.5% de la carga total de enfermedades.<sup>16</sup>

Desde un punto de vista sociosanitario, la gravedad de la Enfermedad de Parkinson, la discapacidad originada y sus signos motores contribuyen significativamente al costo directo total originado por esta enfermedad. Es de esperar que en los próximos años los avances terapéuticos puedan aliviar y reducir el impacto sociosanitario y la carga económica que produce la Enfermedad de Parkinson.<sup>17</sup>

Por lo anterior la pregunta de investigación es *¿Cuál es la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en Tratamiento con Levodopa?*

## VI. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Parkinson ha ido adquiriendo una importancia mayor en nuestra sociedad debido al aumento en la sobrevivencia de la población mundial, y por ende la evolución progresiva hacia una gama de manifestaciones que previamente no se alcanzan a observar.<sup>17</sup>

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica, por lo que afecta no sólo al individuo que la padece sino también a aquellos que lo rodean. Implica una serie de trastornos psico-emocionales, económicos y sociales que deben ser conocidos y asumidos por el paciente y la familia. Las diferentes etapas de la enfermedad involucran una serie de sentimientos, como tristeza, desesperanza, depresión, angustia, ira, enojo, insatisfacción e incertidumbre. Los pacientes se avergüenzan, no se aceptan, se aíslan, se encierran en sí mismos o se vuelven más irascibles; surgen conflictos con la familia. Las reacciones que cada familia asume cuando uno de sus miembros se ve afectado por una patología crónica son variadas, algunas se angustian, otras se unen en torno a la enfermedad, otras se aíslan; comienza un proceso de incomunicación y desvinculación no sólo de sus familiares directos sino también de sus redes secundarias y comunitarias. El paciente desconoce que existen otras personas que pueden estar viviendo la misma situación, se vuelven más apáticos, no participa en grupos de apoyo o no reconoce los beneficios que las distintas organizaciones cercanas le pueden ofrecer.<sup>18</sup>

Por otra parte, producto de la enfermedad se hace necesario una redistribución de tareas y el cambio de roles en la familia, de tal manera que el restablecer el equilibrio perdido, pone a prueba la constante adaptabilidad del grupo familiar.<sup>21</sup>

Es importante que el personal salud conozca el comportamiento de la Enfermedad de Parkinson, así como la influencia que tiene la calidad de vida durante la evolución de ésta patología. El reto actual es el de seguir desarrollando nuevas recomendaciones y que se apliquen de manera homogénea en cuanto a la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson.<sup>21</sup>

## VII. HIPÓTESIS

Los estudios observacionales no contrastan hipótesis

Para fines didácticos y de enseñanza utilizaremos la hipótesis:

### HIPÓTESIS ALTERNA

- La calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se modifica.

### HIPÓTESIS NULA

- La calidad de vida no se modifica en aquellos pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa.

## **VIII. OBJETIVOS**

### GENERAL

Evaluar la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa, mediante el cuestionario Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

### ESPECÍFICOS

Analizar que los pacientes con Enfermedad de Parkinson, muestran deterioro importante en la calidad de vida después de 7 años de evolución.

Describir a la población estudiada, en función de las principales variables sociodemográficas.

Determinar si el tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson repercute en la calidad de vida.

## IX. MATERIAL Y MÉTODOS

### **TIPO DE ESTUDIO:**

El presente estudio es:

**Prospectivo:** Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.

**Transversal:** Según el número de la variable o el período y secuencia de la investigación.

**Descriptivo:** Según el control de las variables y alcance de los resultados.

**Observacional:** De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se realiza.

### **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y evolución de 7 años o más, que se encontraron bajo tratamiento con Levodopa; de la consulta externa de Neurología del Hospital General Regional Número 1 del IMSS.

Ubicación espacio – temporal

Tiempo: La presente investigación se llevó a cabo del mes de abril a julio del 2010.

Lugar: Hospital General Regional Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, D.F. México.

Espacio: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, que asistieron a la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital General Regional Número 1 del IMSS.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, que asistieron a la consulta externa de Neurología del Hospital General Regional Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- b) Pacientes con evolución de la patología de 7 años o más.
- c) Pacientes que se encontraron bajo tratamiento con Levodopa.
- d) Pacientes que acudieron regularmente a sus citas de control.
- e) Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con Enfermedad de Parkinson que se encontraron hospitalizados.
- b) Aquel paciente que no acepto participar en el estudio de manera voluntaria.
- c) Pacientes que se encontraron bajo cualquier otro tratamiento que no sea Levodopa.
- d) Pacientes que no concluyeron la evaluación de la escala UPDRS

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

Debido al tipo de estudio no contamos con criterios de eliminación, ya que la presente investigación consistió en una sola evaluación del paciente.

# VARIABLES

- **DEPENDIENTE:**

Calidad de Vida.

- **INDEPENDIENTE:**

Pacientes con Enfermedad de Parkinson en Tratamiento con Levodopa.

## **DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LA VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE**

### **Calidad de Vida**

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** La percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Valor asignado a la perduración de la vida, así como a las modificaciones de la deficiencia, el estado funcional y la percepción de la salud.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Mediante la Escala **UPDRS** (UNIFIED PARKINSON DISEASE RATING SCALE) que evalúa en los pacientes con Enfermedad de Parkinson: el estado mental, conducta y humor, así como las actividades de la vida diaria y la situación motora.

## Enfermedad de Parkinson en Tratamiento con Levodopa

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Es una enfermedad neurodegenerativa, crónica y progresiva relacionado con la edad. Causado por degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo. El tratamiento más potente, específicamente con Levodopa, se reserva para la época durante la que los pacientes lo necesiten más.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Presencia de Bradicinesia y al menos uno de los siguientes elementos: 1) Rigidez muscular, 2) Temblor de reposo, 3) Inestabilidad postural no explicable por falla visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva. Levodopa se utiliza en estadio intermedio. Para su estudio se dividirán en 2 grupos aquellos que se afecten en < del 50% y en aquellos que se afecte la calidad de vida > al 50%.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN DE VARIABLES
Calidad de Vida  Escala UPDRS	Dependiente	Cualitativa Ordinal	<b>Sección 1: Estado mental, conducta y humor</b>	1..ninguno 2.leve 3.moderada 4.severo 5.muy severo
			<b>Sección 2: Actividades de la vida diaria</b>	1.normal 2.leve 3.moderado 4.severo 5.necesita ayuda
			<b>Sección 3: Situación motora</b>	1.ausente 2.leve infrecuente 3.leve presente 4.moderado 5.marcado
<b>Pacientes con Enfermedad de Parkinson en Tratamiento con levodopa. (años de evolución)</b>	Independiente	Cualitativa Nominal	<b>Tiempo de evolución</b>	1. 7 a 10 años 2. 11 a 15 años 3. 16 a 20 años



## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño muestral fue a conveniencia. El diseño muestral correspondió a un muestreo no probabilístico.

## **DISEÑO ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS 17.0. Para el análisis de los resultados se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, valor mínimo, valor máximo), estimación de medidas. El tipo de muestra fue a conveniencia.

Se utilizaron pruebas de hipótesis  $\chi^2$ , para variables cualitativas, con un nivel de significancia de 0.05.

## **INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN**

El instrumento que se utilizó para obtener datos fue el cuestionario Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), ya avalado por la Secretaría de Salud de México. <sup>(Ver anexo 1)</sup>

## **MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

1. Se invitó a participar en el estudio a pacientes de la consulta externa de Neurología del Hospital General Regional Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Explicándoles el motivo de la investigación y bajo consentimiento informado se otorgó un folio para poderlos identificar.
3. Se le explicó al paciente en qué consistían los cuestionarios (Él cual consta de 3 secciones donde se exploró: I. Estado mental, conducta y humor, II. Actividades de la vida diaria, III. Examen Motor) y la forma de aplicación fue mediante el investigador a cargo.
4. Se verificó que el llenado fuera correcto y completo de dichos cuestionarios.
5. Se organizó la información mediante el folio asignado y se vaciaron los datos en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se formó una base de datos.
6. Se procesó y transformó la base de datos en el programa estadístico SPSS 17.0. Para realizar el análisis de dicha información.
7. Se obtuvieron resultados y conclusiones de la investigación.

## **MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS**

### **RECOLECCIÓN**

1. Se asignó un folio a los pacientes con Enfermedad de Parkinson que acudieron a la consulta externa del servicio de Neurología del HGR No1.
2. El investigador no indujo respuestas durante el llenado de los cuestionarios.
3. El investigador estuvo presente durante la aplicación del cuestionario para resolver dudas en el llenado de éste.
4. Se verificó el llenado completo de los cuestionarios.

### **CAPTURA DE DATOS**

1. Se integraron los cuestionarios de cada paciente en un folder.
2. Se asigno un folio.

## **X. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **HUMANOS**

- Asesor:

La coordinación del estudio estuvo a cargo de la Dra. Brenda Bertado Cortés, médico adscrito al servicio de Neurología del HGR No1.

- Investigador:

La evaluación de los pacientes estuvo a cargo de la Dra. Juana Marlen Ruíz Batalla, residente de la especialidad de Medicina Familiar.

- Co asesores.

Dr. Jafet Felipe Méndez López, Profesor Titular de la residencia en Medicina Familiar de la UMF N.28 “Gabriel Mancera”.

### **MATERIALES**

- Cuestionario UPDRS para evaluar Calidad de Vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Hojas de Consentimiento Informado.
- Consulta Externa del servicio de Neurología del HGR No1 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Programa estadístico SPSS 17.0.

### **FINANCIEROS**

- Autofinanciado por el investigador.

## **XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos, la presente se clasifica como riesgo 1 (investigación sin riesgo).

El estudio no representó riesgo alguno para el paciente y se conservaron los principios de respeto, beneficencia y justicia. Los resultados permitirán conocer mejor la relación entre la Enfermedad de Parkinson y su deterioro a lo largo de su evolución, así como establecer sugerencias para disminuir los efectos adversos del tratamiento en el paciente y mejorar su calidad de vida.

Respecto a los códigos de ética en la investigación con seres humanos la presente se baso en la declaración de Helsinki y Ginebra para conservar ante todo la integridad del paciente.

Por lo anterior se trabajo bajo consentimiento informado, asegurando la confidencialidad de los pacientes así como de los datos obtenidos.

Esta investigación fue autorizada por el Comité Local de Investigación en Salud 3609 del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número de registro:

***R-2010-3609-11***

## XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Trimestres

ETAPA/ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Planeación de Proyecto												
Marco Teórico												
Material y Métodos												
Registro y autorización del proyecto												
Prueba Piloto												
Etapa de ejecución												
Recolección de datos												
Análisis de datos												
Descripción de los resultados												
Discusión de los resultados												
Conclusiones												
Integración y revisión final												
Reporte final												
Autorizaciones												
Impresión del trabajo final												
Solicitud de examen de tesis												

## XIII. RESULTADOS

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

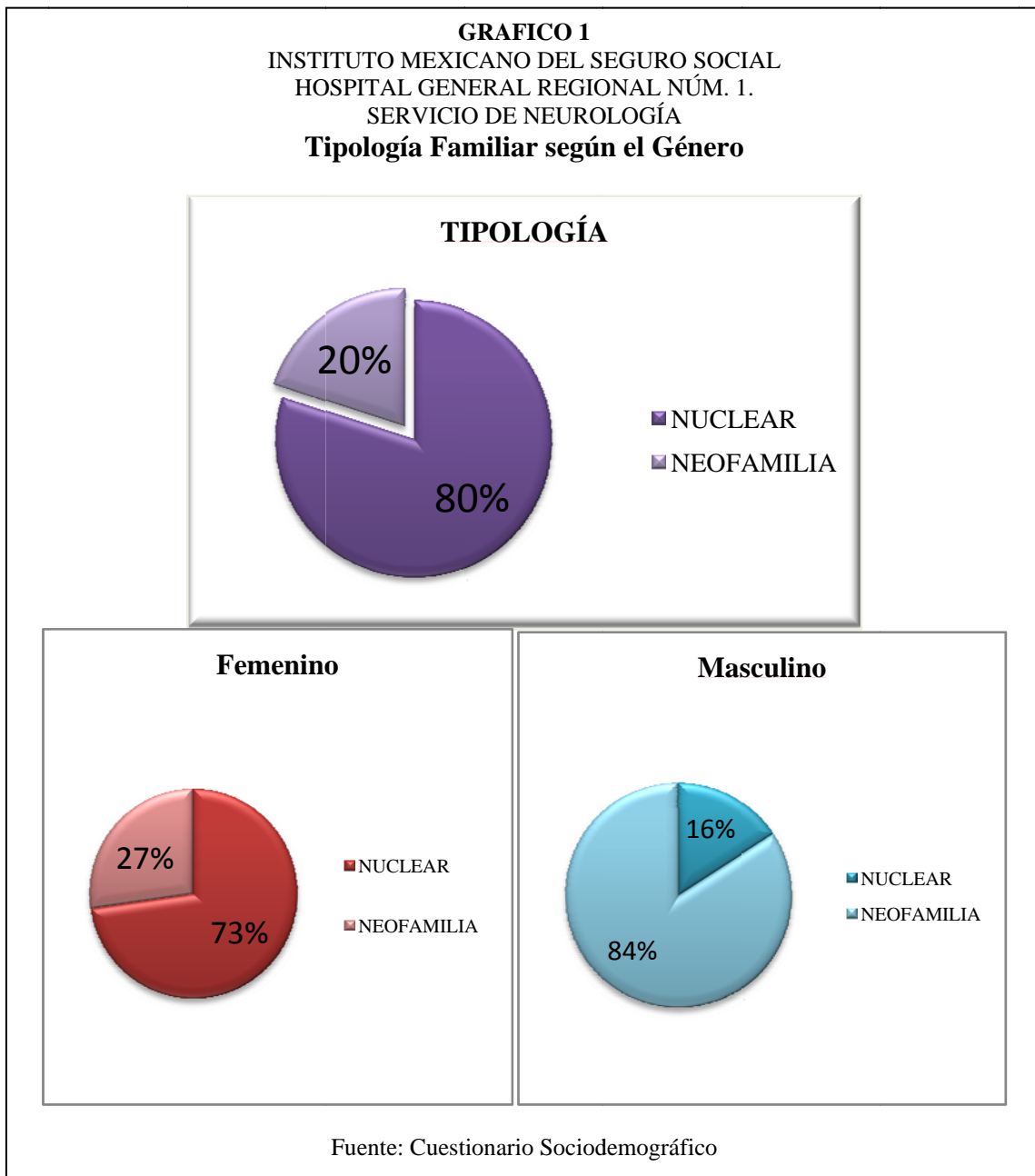
#### Características Sociodemográficas de la Población de Estudio

Se estudió una población total de 30 pacientes del servicio de Neurología del Hospital Regional General No 1. del IMSS. De los cuales el 63% correspondió al sexo masculino. Con respecto a la edad, la mayor proporción se encontró entre los 71 y 80 años de edad con el 30%. En relación al tipo de ocupación el 63% correspondió a pacientes pensionados. Se encontró que el 80% de los pacientes pertenecían a una familia Nuclear y el 20% a una Neofamilia. (Cuadro 1)

<b>CUADRO 1</b>		
<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b>		
<b>HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1.</b>		
<b>SERVICIO DE NEUROLOGÍA.</b>		
<b>Descripción Sociodemográfica de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa.</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SEXO</b>		
Femenino	11	36.67
Masculino	19	63.33
<b>EDAD</b>		
50- 60 años	5	16.67
61-70 años	8	26.67
71-80 años	9	30.00
81-90 años	8	26.67
<b>ESTADO CIVIL</b>		
Casado	18	60.00
Divorciado	3	10.00
Soltero	2	6.67
Viudo	7	23.33
<b>OCUPACIÓN</b>		
Ama de Casa	7	23.33
Empleado	2	6.67
Pensionado	19	63.33
Profesional	1	3.33
Técnico	1	3.33
<b>TIPOLOGÍA</b>		
Nuclear	24	80.00
Neofamilia	6	20.00

Fuente: Cuestionario Sociodemográfico

Con respecto al tipo de Familia al que pertenecen los pacientes, se estimó que el 80% una familia nuclear. La tipología más frecuente fue nuclear con el 73% en el género femenino y en el masculino fue del 84%. (Gráfico 2)





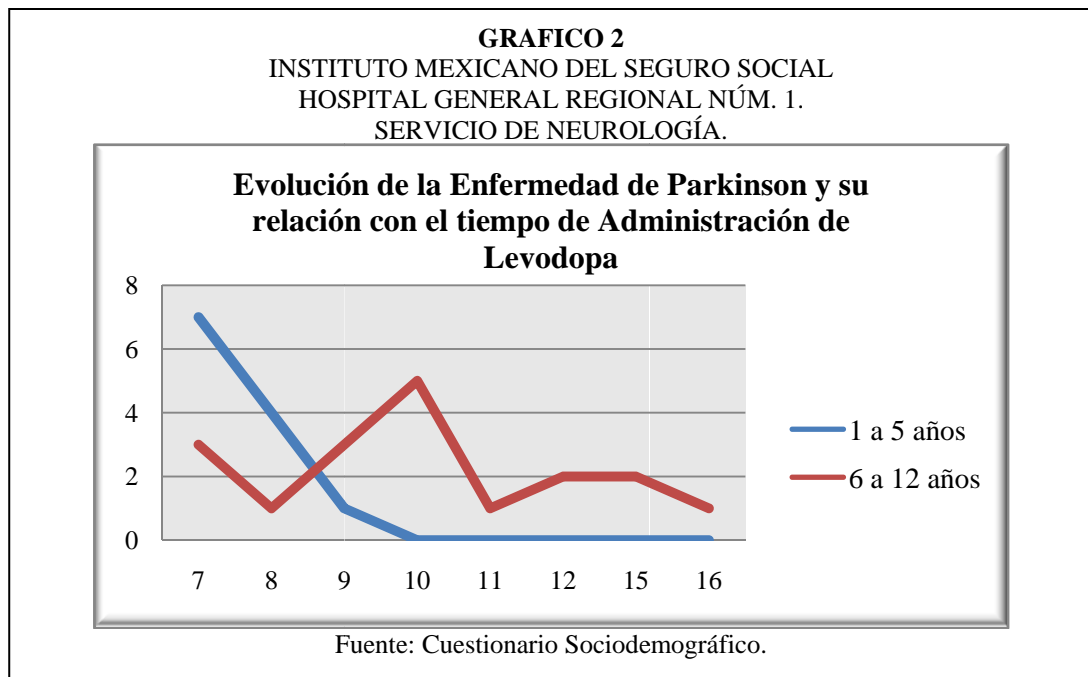
En el cuadro 2 podemos encontrar las medidas de tendencia central y dispersión de las principales variables cuantitativas. La media de edad en este grupo de estudio fue de 72.03 con una DE  $\pm 10.94$ . En relación a la evolución de la Enfermedad de Parkinson la moda fue de 7 años encontrando diferencias significativas. En lo que se refiere al tiempo de administración de la Levodopa la media fue de 6.53 años con una DE de  $\pm 2.80$ .

**CUADRO 2**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1.**  
**SERVICIO DE NEUROLOGÍA.**  
**Medidas de Tendencia Central y Dispersión de las Principales Variables Cuantitativas.**

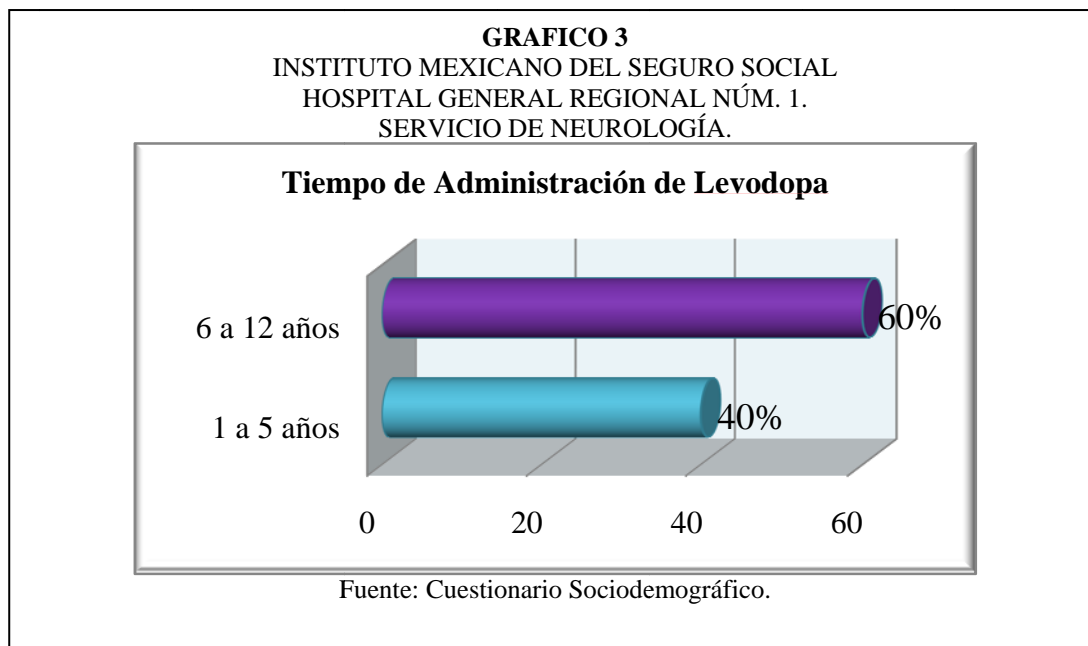
<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>MODA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>VALOR P</b>
<b>Edad</b>	72.03	74.50	70	$\pm 10.94$	< 0.05
<b>Evolución de la Enfermedad de Parkinson</b>	9.23	8.50	7	$\pm 2.56$	< 0.05
<b>Tiempo de Administración de Levodopa</b>	6.53	6.50	10	$\pm 2.80$	< 0.05

Fuente: Cuestionario Sociodemográfico

Con respecto a la evolución de la Enfermedad de Parkinson y su relación con el tiempo de administración de la Levodopa, observamos que en el grupo de 1 a 5 años se ha mantenido el efecto de la levodopa, no así en el grupo de 6 a 12 años, donde a partir de los 8 años ha sido necesario incrementar la dosis de levodopa. (Gráfico 2)

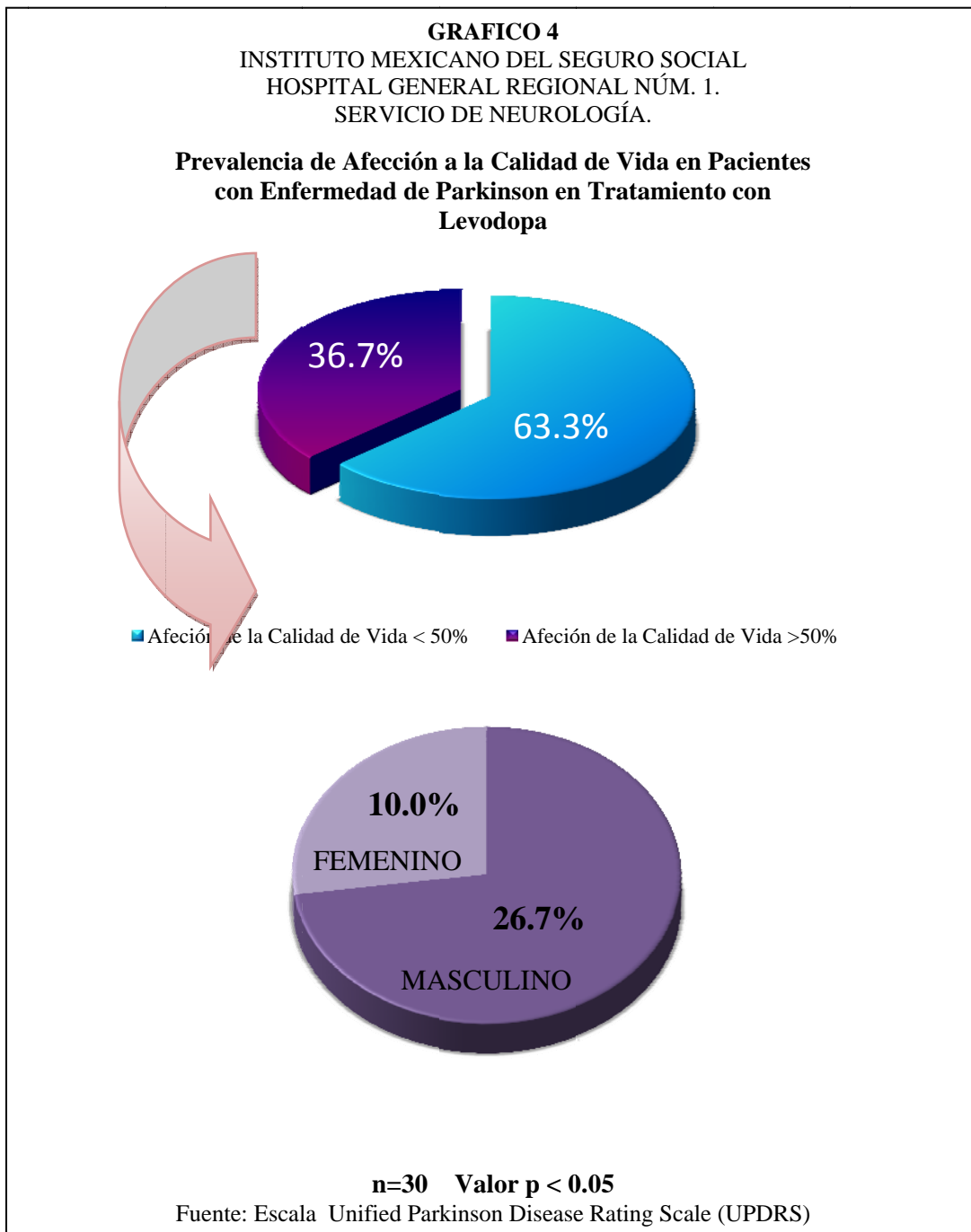


El gráfico 3 muestra que en el grupo de 6 a 12 años el 60% (18) de los pacientes ha estado ministrándose la Levodopa, en comparación con el grupo de 1 a 5 años sólo el 40% (12) la han tomado.

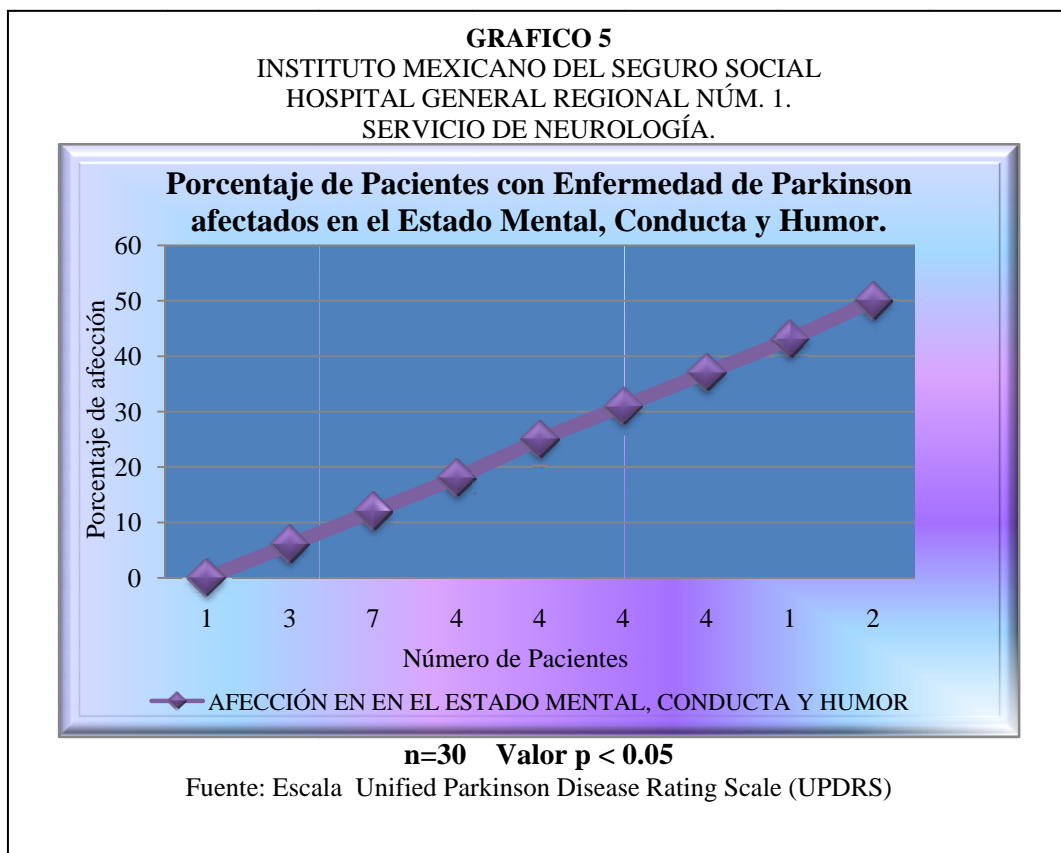


## ANÁLISIS BIVARIADO

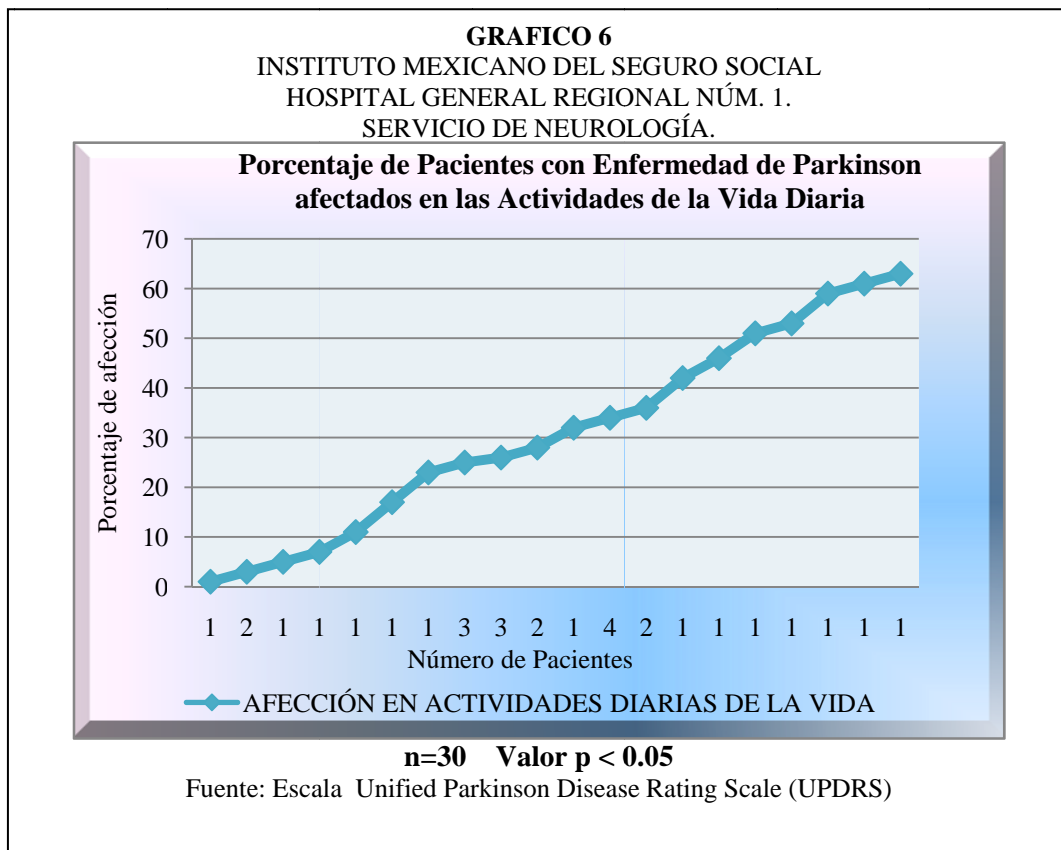
Para el análisis de la Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson, se dividieron en dos grupos, aquellos en los que su calidad de vida se vio afectada en menos del 50%, observando que la prevalencia en éste grupo fue del 63.3%. Para el grupo de afección a la calidad de vida mayor al 50% fue del 36.7%, el sexo masculino tuvo una prevalencia mayoritaria con el 26.7%, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los géneros.



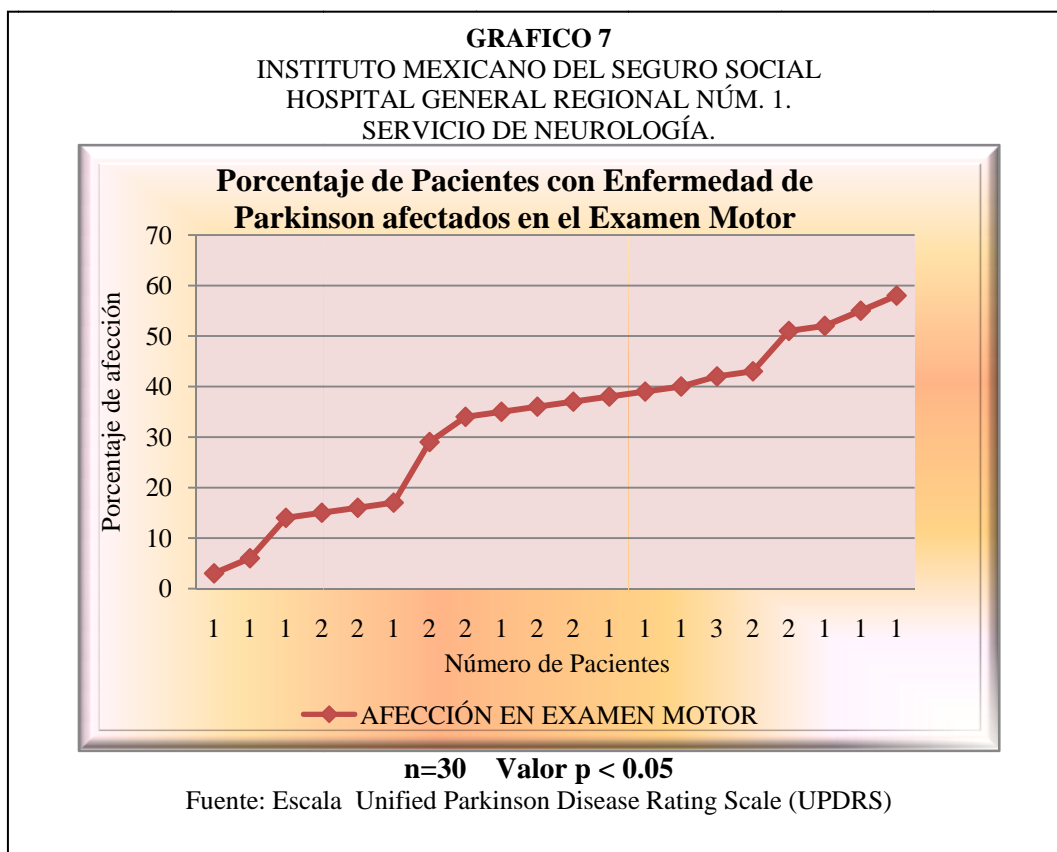
Al explorar el Estado Mental, la conducta y el humor de los pacientes con Enfermedad Parkinson encontramos que la mayor proporción de los pacientes se ve afectada en un 12%, sin embargo sólo el 6.7% (2) de este grupo de estudio se afectó en un 50%.



Al observar el comportamiento de las Actividades Diarias en pacientes con Enfermedad de Parkinson, la escala UPDRS nos reporta que este rubro se puede ver afectado hasta un 63%, después de 7 años de evolución de la enfermedad, en este grupo de estudio. (Gráfico 6)



En el gráfico 7 observamos que al explorar el área motora de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, esta se puede ver afectada hasta un 58%. La mayor proporción de pacientes afectados en esta área, presentó limitaciones de hasta el 42%.



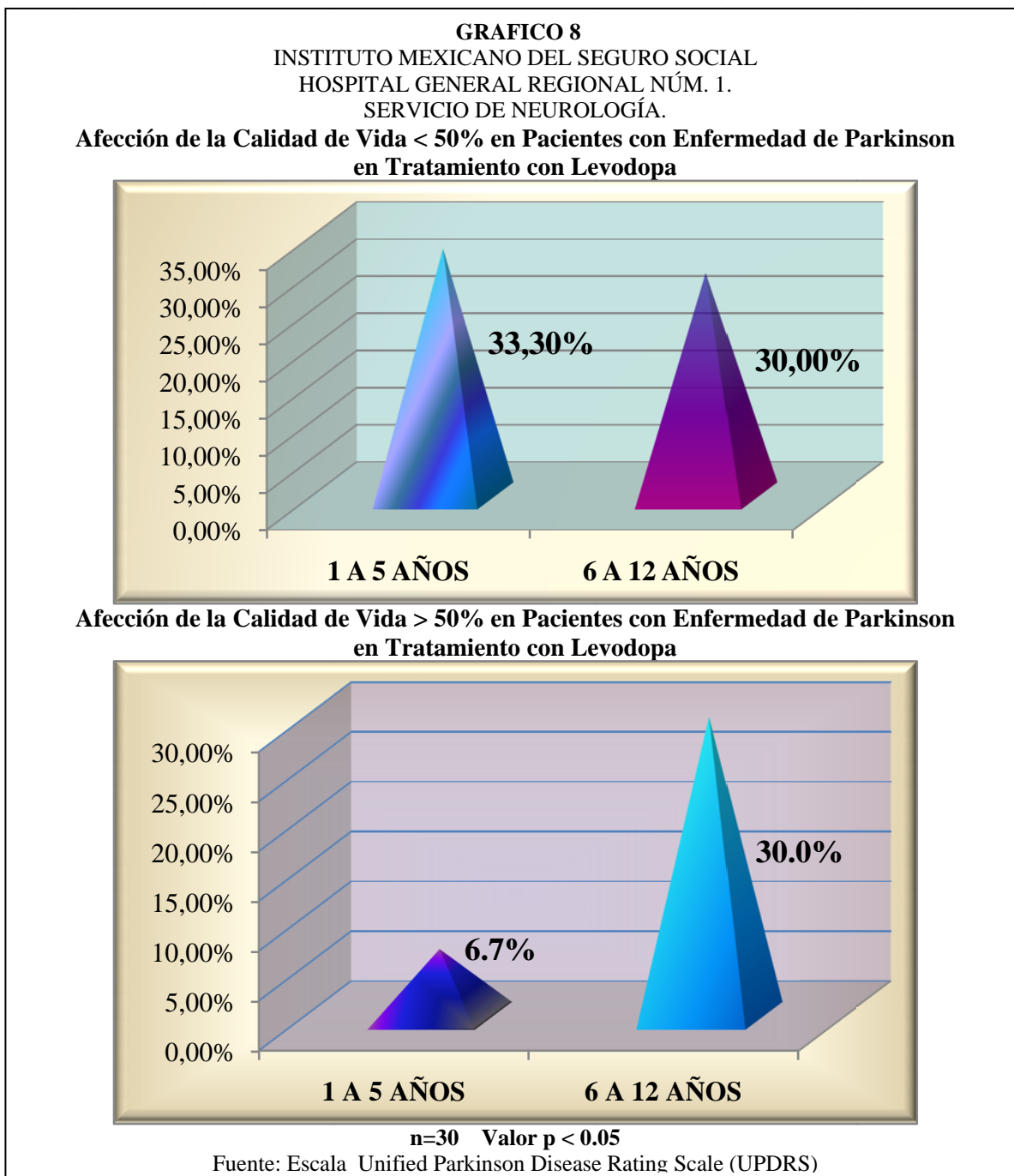
En relación a la edad la población de 71 a 80 años tuvo una prevalencia mayor en comparación a los que presentaron afección a la calidad de vida menor al 50%, con el 23.3% (7) existiendo diferencias significativas al interior de los grupos. En el grupo de pensionados se observó la mayor afección a la calidad de vida con un 33.3% (10) para los que se afectó la calidad de vida menor al 50% y 30.0% (9) para los que se afectaron en más del 50%. Con respecto a la evolución de la Enfermedad de Parkinson observamos que a partir de los 7 años la calidad de vida se ve afectada en menos del 50%, no así para los 12 años de evolución donde observamos que la calidad de vida se ve afectada en más del 50%. (Cuadro 3).

**CUADRO 3**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1.**  
**SERVICIO DE NEUROLOGÍA.**  
**Prevalencia de Afección en la Calidad de Vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson**  
**de las principales variables cuantitativas**

VARIABLE	AFECCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA <50%	AFECCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA >50%	VALOR P
<b>SEXO</b>			
Femenino	26.7 (8)	10.0 (3)	< 0.05
Masculino	36.7 (11)	26.7 (8)	
<b>EDAD</b>			
50- 60 años	16.7 (5)	0	< 0.05
61-70 años	20.0 (6)	6.7 (2)	
71-80 años	6.7 (2)	23.3 (7)	
81-90 años	20.0 (6)	6.7 (2)	
<b>OCUPACIÓN</b>			
Ama de Casa	20.0 (6)	3.3 (1)	< 0.05
Empleado	3.3 (1)	3.3 (1)	
Pensionado	33.3 (10)	30.0 (9)	
Profesional	3.3 (1)	0	
Técnico	3.3 (1)	0	
<b>EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>			
7 años	20.0 (6)	13.3 (4)	< 0.05
8 años	13.3 (4)	3.3 (1)	
9 años	13.3 (4)	0	
10 años	16.7 (5)	0	
11 años	0	3.3 (1)	
12 años	0	6.7 (2)	
15 años	0	6.7 (2)	
16 años	0	3.3 (1)	

Fuente: Escala Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

La Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se vio afectada en menos al 50% en el grupo de 1 a 5 años con un 33.3% (10) y con el 30.0% (9) para el grupo de 1 a 6 años que se mantuvo administrando la Levodopa. Sin embargo podemos observar que aquellos pacientes que presentaron una afección de la Calidad de Vida mayor al 50%, en el grupo de 1 a 5 años fue del 6.7% (2), y del 30.0% (9) para el grupo de 1 a 6 años. (Grafico 8)





## XIV. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Parkinson, es una de las enfermedades crónicas neurodegenerativas más frecuentes del anciano. En la última década ha habido un creciente interés por el estudio del impacto de la Enfermedad de Parkinson en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. La presente investigación es de carácter clínico epidemiológico y fue realizada en una población adscrita al Instituto Mexicano del Seguro Social, para evaluar la Calidad de Vida a través de la escala UPSRS.<sup>61</sup>

La enfermedad de Parkinson se considera la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y afecta a personas mayores de 65 años.<sup>62</sup> Los resultados obtenidos en este estudio nos muestran que la media de edad fue de 72.03 años. En relación al género Benito-León et al, describe que existe un predominio en el sexo masculino siendo éste de 3:1.<sup>10</sup> Resultados semejantes se encontraron en esta investigación donde observamos que el sexo masculino se presentó en el 63.33%, en comparación con el género femenino con el 36.67%.

Después del diagnóstico de enfermedad de Parkinson, tanto el paciente como su familia deben afrontar numerosos cambios en sus vidas; son necesarios varios reajustes prácticos y emocionales para permitir al paciente mantener sus actividades de todos los días.<sup>63</sup> Por lo anterior en esta investigación también se evaluó el tipo de familias a la que pertenecían los pacientes, encontrando que la mayor proporción de los pacientes con el 80% pertenecían a una familia nuclear concluyendo que tienen mayores redes de apoyo. No así para el 20% de nuestra población la cual reportó que vive sola.

La afección tiene un curso progresivo, y la dependencia al aporte de Levodopa se hace más patente a través del fenómeno de “wearing off” o deterioro de fin de dosis. Transcurridos más de cinco años una proporción cercana al 50% de los pacientes que padecen Enfermedad de Parkinson pueden presentar un síndrome de largo plazo.<sup>64</sup> El presente estudio demuestra que en el grupo de 1 a 5 años de estar en tratamiento se ha mantenido el efecto de la levodopa, no así en el grupo de 6 a 12 años, donde a partir de los 8 años ha sido necesario incrementar la dosis de levodopa.

La preocupación del uso temprano de la Levodopa podría predisponer a complicaciones motoras a largo plazo, Algunos estudios han reportado una incidencia de complicaciones motoras de hasta un 80% en pacientes jóvenes y 44% en ancianos luego de 5 años de tratamiento con Levodopa. La frecuencia de disquinesias varía entre el 30 y 70% luego de 5 a 7 años de uso de Levodopa.<sup>57</sup> En nuestro estudio el 60% de los pacientes han estado en tratamiento con Levodopa en un rango de 6 hasta 12 años encontrando complicaciones motoras hasta en un 58%.

En las etapas tempranas de la enfermedad, la mayoría de los síntomas pueden ser controlados con la medicación, habitualmente Levodopa combinada con un inhibidor de la dopa decarboxilasa. Esto permite al paciente continúe con sus actividades de cuidado personal, laborales y recreativas. Dentro de las primeras se incluyen la higiene, vestido, alimentación y compras.<sup>64</sup> En esta investigación se observó que la mayor proporción en cuanto a la afección a las actividades diarias es del 34%.

El tratamiento con Levodopa no sólo ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, asimilándola a la de la población normal, sino que también ha cambiado por completo su expresión semiológica. Actualmente resulta excepcional encontrar pacientes completamente invalidados (por ejemplo, en silla de ruedas o encamados), como ocurría hasta los años setenta, cuando los tratamientos resultaban poco eficaces.<sup>63</sup>

En contrapartida, cada vez es más frecuente asistir al desarrollo de otros signos clínicos no considerados previamente habituales en la Enfermedad de Parkinson, como el deterioro cognitivo, casi 1 de cada 3 parkinsonianos con larga duración de su enfermedad llegan a padecer una forma especial de demencia, conocida como "tipo frontosubcortical". En general padecen demencia los enfermos de Enfermedad de Parkinson más ancianos, los que se encuentran en estadio IV ó V de la escala Hoehn-Yahr.<sup>40</sup> En relación a éste punto en éste estudio el estado mental se afecta en un 12%, sin embargo el 6.7% de nuestra población se vio afectada hasta un 50%.

La utilización a largo plazo de la Levodopa ocasiona complicaciones motoras como movimientos involuntarios y fluctuaciones en la respuesta. A pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, la enfermedad continúa su progresión. En etapas más tardías, el paciente presenta diversos grados de deficiencia motora, cognitiva y de la comunicación, que pueden limitar severamente la capacidad para continuar con sus actividades de cuidado personal, laborales y recreativas. Esto resulta en una discapacidad grave y una disminución importante de la calidad de vida (Yarrow 1999).<sup>57</sup> Nuestro estudio reporta que la Calidad de Vida se ve afectada en más del 50% en aquellos pacientes que han estado en tratamiento por más de 6 años.

Desde hace un par de décadas la medicina centra su interés en la calidad de vida relacionada con la salud o el estado general del paciente. Con respecto a la enfermedad de Parkinson Martínez Martín et al, encontró que el estado evolutivo de la enfermedad, la depresión y el deterioro mental juegan en contra de la calidad de vida de estas personas.<sup>63</sup> En comparación con la presente investigación donde observamos que la calidad de vida se ve afectada en más del 50% después de 7 años de tratamiento con Levodopa con el 30%. Por lo anterior la práctica médica tiene como meta preservar la Calidad de Vida a través de la prevención y tratamiento de ésta enfermedad.

## XV. CONCLUSIONES

El concepto de calidad de vida se apoya en la idea de que es el individuo quien puede definir y evaluar el significado o la relevancia de sus cambios personales. La Enfermedad de Parkinson implica una fractura en el estado de bienestar físico, psicológico y social.

El presente estudio demuestra que la calidad de vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se puede ver afectada en más del 50% en una proporción del 30% en esta población de estudio, en donde el género masculino tuvo mayor prevalencia. Por lo que podemos decir que el género influye significativamente. La mayor proporción con respecto a la edad se encontró en el grupo de 71 a 80 años, con lo anterior reafirmamos que este tipo de patología se presenta con mayor frecuencia en mayores de 65 años.

Es interesante observar que la evolución de la Enfermedad de Parkinson y su relación con el tiempo de administración de la Levodopa, en el grupo de 1 a 5 años se ha mantuvo el efecto de la levodopa, no así en el grupo de 6 a 12 años, donde a partir de los 8 años ha sido necesario incrementar la dosis de levodopa. Una de las complicaciones más serias en relación al uso de Levodopa después de 5 años de tratamiento son las motoras, en donde observamos que la mayor proporción de la población de estudio se vio afectada hasta un 42%. En relación a lo anterior la mejor calidad de vida social se explica por resultados satisfactorios en los períodos de “off” de los síntomas motores y discinesias. Éstos interfieren con el aspecto social, no solo en la discapacidad funcional, sino en el estigma que generan los síntomas.

En conclusión la Calidad de Vida en pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con Levodopa se ve afectada en relación al tiempo de administración de este fármaco. El conocimiento de este cuadro resultaría de suma importancia, a fin de encarar nuevas líneas de investigación y estrategias terapéuticas.

Gran parte del desafío de convivir con una enfermedad crónica como la Enfermedad de Parkinson pasa:

**A nivel personal:** Por conocer cuáles son las características de ésta enfermedad y aceptar las limitaciones que impone en la vida personal. Tratar de fortalecer las capacidades personales y buscar la manera de superar las limitaciones. Buscar la información que facilite la adaptación a los cambios que sean necesarios en el estilo de vida. Colaborar con el tratamiento médico.

**A nivel familiar:** Que los familiares que conviven con una persona que tiene Enfermedad de Parkinson, o los cuidadores de personas con ésta enfermedad, conozcan las características de esta enfermedad para reconocer, cuáles son las necesidades que tienen que atender de la persona con Parkinson. Así como respetar la expresión de la personalidad con dicha patología en la medida de lo posible tienen que buscar la mejor manera de fomentar conductas de autonomía, tanto en actividades de la vida diaria como en decisiones de vida o futuro de la persona con Parkinson.

Además los familiares tienen que colaborar para lograr el mejor tratamiento médico posible. Para esto es muy importante el acceso y consulta oportuna con un servicio especializado, lograr confianza con el equipo de salud, estar al tanto de los avances en el conocimiento o tratamiento de la enfermedad, mantener actitudes de participación y colaboración. Participar en grupos de apoyo para personas con Enfermedad de Parkinson.

**A nivel social:** Una difusión y educación continúa sobre la Enfermedad de Parkinson a nivel comunitario. Sin lugar a dudas, las características del contexto social facilitan u obstaculizan el proceso de aceptación y adaptación.

# XVI. ANEXOS

## ANEXO 1

### CUESTIONARIO SOCIO DEMOGRÁFICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N. 1  
SERVICIO DE NEUROLOGÍA.

No. Folio: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Estado Civil:

- 1) Soltero
- 2) Casado
- 3) Viudo
- 4) Divorciado
- 5) Unión Libre.

Sexo:

- 1) Femenino
- 2) Masculino

Ocupación:

Código	Ocupación
1	Profesional
2	Empleado
3	Técnico
4	Comerciante Establecido
5	Comerciante Informal
6	Ama de Casa
7	Jubilado/Pensionado
8	Desempleado
9	Campesino
10	Artesano
11	Obrero
12	Conductor de auto
13	Servicios Diversos

Tiempo de Evolución de Enfermedad de Parkinson: \_\_\_\_\_

Tiempo que ha estado tomando la Levodopa: \_\_\_\_\_

¿Con quién vive?: \_\_\_\_\_

ANEXO 2  
**ESCALA DE EVALUACIÓN UPDRS  
(UNIFIED PARKINSON DISEASE RATING SCALE)**

***I. ESTADO MENTAL, CONDUCTA Y HUMOR***

1.- AFECTACIÓN INTELECTUAL

0- Ninguna

1- Leve (olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades)

2- Moderada pérdida de memoria con desorientación y moderada dificultad manejando problemas complejos

3- Severa pérdida de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad para manejar problemas

4- Severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas. No puede dejarse solo

2.- TRASTORNO DEL PENSAMIENTO

0- Ninguno

1- Sueño intenso

2- Alucinaciones "benignas" con retención de las mismas

3- Alucinaciones más frecuentes sin retención, pueden interferir con la actividad diaria

4- Alucinaciones persistentes, ilusiones o psicosis floridas. No puede cuidarse solo

3.- DEPRESIÓN

0- No presente

1- Periodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana

2- Depresión persistente durante más de 1 semana

3- Depresión persistente con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso)

4- Depresión persistente con síntomas vegetativos y pensamientos o intenciones suicidas [ ]

4.- MOTIVACIÓN INICIATIVA

0- Normal

1- Menos activo de lo normal; más pasivo

2- Pérdida de iniciativa o desinterés en actividades electivas (no rutinarias)

3- Pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria

4- Abandono, pérdida completa de la motivación

***II. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA***

5.- LENGUAJE

0- Normal

1- Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido

2- Moderadamente afectado, puede ser preguntado para repetir las cosas

3- Severamente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas

4- Ininteligible la mayor parte del tiempo

## 6.- SALIVACIÓN

0- Normal

- 1- Leve exceso de saliva
- 2- Moderado exceso de saliva, babeo nocturno
- 3- Marcado exceso de saliva con babeo
- 4- Marcado babeo, requiere uso constante de pañuelos desechables

## 7.- DEGLUCIÓN

0- Normal

- 1- Obstrucción rara
- 2- Obstrucción ocasional
- 3- Requiere comida blanda
- 4- Requiere intubación o gastrostomía

## 8.- ESCRITURA

0- Normal

- 1- Pequeña o lenta
- 2- Todas las palabras pequeñas pero legibles
- 3- Severamente afectada, no son legibles todas las palabras
- 4- Mayoritariamente ilegibles

## 9.- CONTAR ALIMENTOS MANEJAR UTENSILIOS

0- Normal

- 1- Lento y poco hábil pero se vale solo
- 2- Puede cortar la mayoría de alimentos, para algunos necesita ayuda
- 3- Le deben cortar la comida, pero puede alimentarse solo
- 4- Necesita que lo alimenten

## 10.- CAPACIDAD PARA VESTIRSE

0- Normal

- 1- Lento, pero no requiere ayuda
- 2- Ocasionalmente requiere ayuda para abotonarse e introducir los brazos en las mangas
- 3- Necesita considerablemente ayuda aunque puede hacer algunas cosas solo
- 4- Necesita ayuda completa

## 11.- HIGIENE

0- Normal

- 1- Lento pero sin ayuda
- 2- Necesita ayuda con el baño o la ducha o es muy lento en el cuidado de la higiene
- 3- Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes o el cabello, ir al baño
- 4- Necesita ayuda completa, requiere sonda Foley u otras ayudas mecánicas

## 12.- CAPACIDAD PARA ACOSTARSE Y ARREGLAR LA CAMA

0- Normal

- 1- Lento pero sin ayuda
- 2- Puede volverse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad
- 3- No puede volverse o ajustar las sábanas
- 4- Necesita ayuda completa



### 13.- CAÍDAS SIN RELACIÓN A LA RIGIDEZ

- 0- Ninguna
- 1- Raras
- 2- Ocasionales, menos de una por día
- 3- En promedio una caída al día
- 4- Más de una caída por día

### 14.- RIGIDEZ MIENTRAS CAMINA

- 0- Normal
- 1- Rigidez raramente, dificultad al dar el paso
- 2- Rigidez ocasional al caminar
- 3- Frecuente rigidez, caídas ocasionales
- 4- Frecuentes caídas por rigidez

### 15.- DEAMBULACIÓN

- 0- Normal
- 1- Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos
- 2- Moderada dificultad, puede o no requerir poca ayuda
- 3- Severa afectación que requiere asistencia
- 4- No puede andar, incluso con ayuda

### 16.- TEMBLOR EN CUALQUIER PARTE DE CUERPO

- 0- Ausente
- 1- Leve e infrecuente, no molesta al paciente
- 2- Moderado, molesto para el paciente
- 3- Severo, interfiere con muchas actividades
- 4- Marcado, interfiere con la mayoría de las actividades

### 17.- MOLESTIAS SENSITIVAS RELACIONADAS CON EL PARKINSON

- 0- Ninguna
- 1- Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo y leve dolor
- 2- Frecuente pero no estresante
- 3- Sensación de dolor frecuente
- 4- Dolor insoportable

## **III. EXAMEN MOTOR**

### 18.- LENGUAJE

- 0- Normal
- 1- Leve pérdida de expresión, dicción y/o volumen
- 2- Monótono, mal articulado pero comprensible
- 3- Marcada dificultad, difícil de entender
- 4- Ininteligible

## 19.- EXPRESIÓN FACIAL

0- Normal

1- Leve hipomimia "Cara de Poker"

2- Leve pero definida disminución anormal de la expresión facial

3- Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo

4- Cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión

## 20.- TEMBLOR REPOSO

20a. Extremidad Superior Derecha (ESO)

0-Ausente

1- Leve e infrecuente

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo

20b. Extremidad Superior Izquierda (ESI)

0-Ausente

1- Leve e infrecuente

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo

20c. Extremidad Inferior Derecha (EID)

0-Ausente

1- Leve e infrecuente

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo

20d. Extremidad Inferior Izquierda (EII)

0-Ausente

1- Leve e infrecuente

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo

20e. Cabeza y cuello

0-Ausente

1- Leve e infrecuente

2- Leve y presente la mayor parte del tiempo

3- Moderado y presente la mayor parte del tiempo

4- Marcado y presente la mayor parte del tiempo

## 21.- TEMBLOR POSTURAL O DE ACCIÓN EN MANOS

21a. Extremidad Superior Derecha (ESD)

0-Ausente

1- Leve, presente con acción

2- Moderado, presente con acción

3- Moderado, presente con acción y manteniendo la postura

4- Marcado, interfiere con la alimentación

21b. Extremidad Superior Izquierda (ESI)

0-Ausente

1- Leve, presente con acción

2- Moderado, presente con acción

3- Moderado, presente con acción y manteniendo la postura

4- Marcado, interfiere con la alimentación

22.- RIGIDEZ (MOVIMIENTO PASIVO DE ARTICULACIONES MAYORES CON EL PACIENTE RELAJADO Y SENTADO)

- 22a. Cuello
- 0- Ausente
  - 1- Leve o sólo con actividad
  - 2- Leve/Moderada
  - 3- Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente
  - 4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad
- 22b. Extremidad Superior Derecha (ESD)
- 0- Ausente
  - 1- Leve o sólo con actividad
  - 2- Leve/Moderada
  - 3- Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente
  - 4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad
- 22c. Extremidad Superior Izquierda (ESI)
- 0- Ausente
  - 1- Leve o sólo con actividad
  - 2- Leve/Moderada
  - 3- Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente
  - 4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad
- 22d. Extremidad Inferior Derecha (EIO)
- 0- Ausente
  - 1- Leve o sólo con actividad
  - 2- Leve/Moderada
  - 3- Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente
  - 4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad
- 22e. Extremidad Inferior Izquierda (EII)
- 0- Ausente
  - 1- Leve o sólo con actividad
  - 2- Leve/Moderada
  - 3- Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente
  - 4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad

23.- TOCAR LA PUNTA DEL DEDO ÍNDICE CON EL PULGAR

- 23a. Dedos derechos
- 0- Normal
  - 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
  - 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
  - 3- Severa dificultad
  - 4- Apenas puede realizarlos
- 23b. Dedos Izquierdos
- 0- Normal
  - 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
  - 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
  - 3- Severa dificultad
  - 4- Apenas puede realizarlos

24. MOVIMIENTOS DE LA MANO  
(ABRIR Y CERRAR LAS MANOS EN  
RÁPIDA SUCESIÓN)

24a. Mano derecha

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

24b. Mano Izquierda

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

25. MOVIMIENTOS ALTERNATIVOS  
RÁPIDOS (PRONACIÓN Y  
SUPINACIÓN DE LAS MANOS  
SIMULTÁNEAMENTE)

25a. Mano derecha

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

25b. Mano Izquierda

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

26. AGILIDAD EN LA PIERNA  
(MOVIMIENTOS CON EL TALÓN  
SOBRE EL SUELO, AMPLITUD  
DEBERÍA SE DE 8 CM)

26a. Pierna Derecha

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

26b. Pierna Izquierda

- 0- Normal
- 1- Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2- Moderada dificultad, fatiga temprana
- 3- Severa dificultad
- 4- Apenas puede realizarlos

27. LEVANTARSE DE UNA SILLA  
(CON BRAZOS CRUZADOS)

- 0- Normal
- 1- Lento, puede necesitar más de un intento
- 2- Se empuja hacia arriba con los brazos de la silla
- 3- Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda
- 4- Incapaz de levantarse sin ayuda

28. POSTURA
- 0- Normal o erecto
  - 1- Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor
  - 2- Anormal. Inclinado, puede ser que hacia algún lado
  - 3- Severa inclinación con escoliosis
  - 4- Marcada flexión con anormalidad extrema en la postura
29. MARCHA
- 0- Normal
  - 1- Camina lentamente, pasos cortos, sin propulsión
  - 2- Camina con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión
  - 3- Afectación severa, necesita ayuda frecuente
  - 4- No puede caminar ni con ayuda
30. ESTABILIDAD POSTURAL (TEST DE RETROPULSIÓN)
- 0- Normal
  - 1- Retropulsión, pero se recupera sin ayuda
  - 2- Caería si no se sostiene
  - 3- Se cae espontáneamente
  - 4- Imposible mantenerse de pie
- 31 BRADICINESIA HIPOCINESIA
- 0- Nada
  - 1- Mínima lentitud, podría ser considerada normal
  - 2- Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos
  - 3- Moderada lentitud, escasez de movimientos o disminuye la amplitud de movimientos
  - 4- Marcada lentitud, escasez de movimientos o disminuye la amplitud de movimientos

ANEXO 3.

Carta Dictamen

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3609

FECHA 23/06/2010

**Estimado JAFET FELIPE MENDEZ LOPEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

**CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN TRATAMIENTO CON LEVODOPA**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-3609-11

Atentamente

**Dr(a). Carlos Ernesto Castillo Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3609

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

[http://sirelcis.cis.gob.mx/pi\\_dictamen\\_cdis.php?idProyecto=2010\\_1559&IDCE=3609](http://sirelcis.cis.gob.mx/pi_dictamen_cdis.php?idProyecto=2010_1559&IDCE=3609)

ANEXO 4.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N. 1  
SERVICIO DE NEUROLOGÍA.  
**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente yo: \_\_\_\_\_

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado.

***“CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON  
EN TRATAMIENTO CON LEVODOPA”***

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: R-2010-3609-11

El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson en Tratamiento con Levodopa, mediante el cuestionario Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- 1.- Acudir al servicio de Consulta Externa de Neurología del HGR No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se me preguntarán datos personales generales. Y se me realizará una exploración clínica no invasiva y no dolorosa.
- 2.- Así mismo responderé a un cuestionario de calidad de vida.

El investigador principal se ha comprometido a darme una información oportuna sobre cualquier procedimiento que se me realizará, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que llevaran a cabo, así como los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en el momento que yo decida sin que ello afecte la atención médica que he recibido del Instituto.

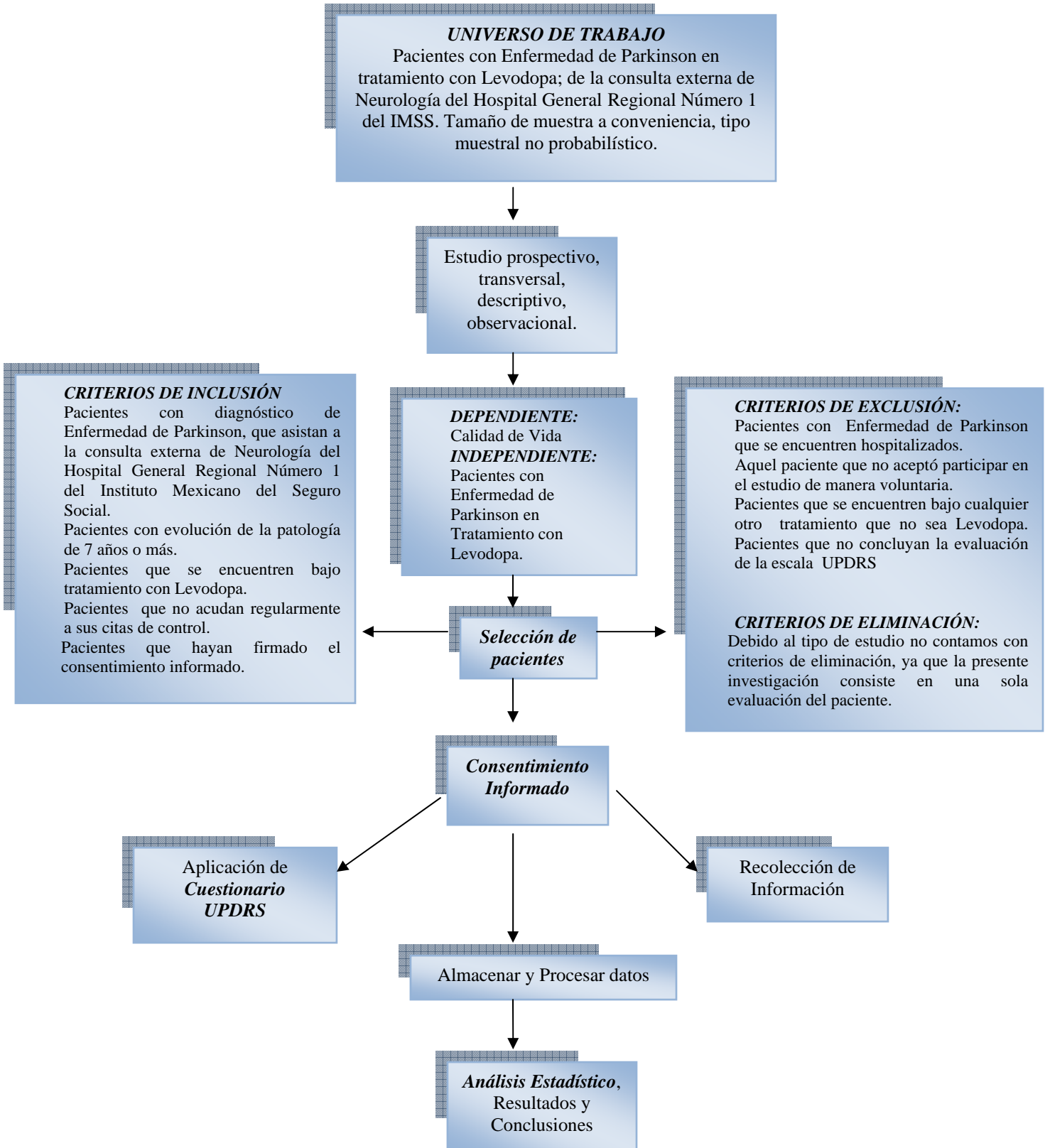
EL investigador principal me ha dado seguridades que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos obtenidos serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre, Firma y Matrícula del Investigador Principal

ANEXO 5.  
**DISEÑO DEL ESTUDIO**





## **XVII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Casariego E, Castiñeira MC, Costa C, González C, Louro A, Viana C. Enfermedad de Parkinson. Guías Clínicas 2007.
2. MBE Galicia . Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología; 2006;6(23).
3. Elizabeth Velarde-Jurado, MC Evaluación de la calidad de vida Salud Publica Mex 2002;44:349-361.
4. Patricio Tagle. Departamento de Neurocirugía Escuela de Medicina Pontifica Universidad Católica Chile. 2005;1:1-10.
5. García Silvia, Sauri Suárez Sergio, Meza Dávalo Erika. Perspectiva Histórica y aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson. Med Int Mex 2008;24(1):28-37.
6. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. Ann Neurol 2006;59:591-6.
7. James Parkinson. Who named it? Consultado en julio de 2005. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/392.html>.
8. P.J. García. Prehistoria de la Enfermedad de Parkinson. Neurología 2004;19(10):735-737.
9. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. J Neurol 2006;253(Suppl. 7):2-6.
10. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. Neurology 2005;62(5):734-41.
11. Siderowf A. Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics. Neurol Clin 2007;19(3):565-78.
12. Herreros A, Ferrari JM, Goyache MP, Porta J. Neurología. Libro de Farmacia Hospitalaria. 2007;2: 15-2.
13. Rodriguez del Alamo Alfredo. Prevalencia de Enfermedad de Parkinson, en una muestra de pacientes de la Comunidad de Madrid. 2007;7:2-7.
14. Errea, cols. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 2006;55(9):1358-63.

15. J. Puig-JunoyR. Puig Peiró. Revisión de la evidencia económica sobre el uso de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson avanzada. *Neurología* 2009;24(4):220-229.
16. Alfredo Cabrera Rayo, Oscar Martínez Olazo, Guadalupe Laguna Hernández, Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex* 2008;24(2):98-103
17. Melba Barrantes-Monge, MC,(1) Emilio José García-Mayo, MC, Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos. *salud pública de México.* 2007;49(4):459-465.
18. M.P. Gallegos-Arreola, et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's Disease.2009;27:5.
19. Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2005;57(9):1679-86.
20. Horacio Vidrio Morgado, Maria Elisa Alonso Vilatela, Factores Genéticos Involucrados en la Susceptibilidad para Desarrollar Enfermedad de Parkinson. *Salud Mental.* 2007;30(1):16-24.
21. Ministerio de Salud. Guía Clínica Enfermedad de Parkinson. Santiago: Minsal. 2008:2-45.
22. Albin RL. Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clin Geriatr Med* 2006;22(4):735-51.
23. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2005;63(7):1240-4.
24. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's divergent causes, convergent mechanisms. *Science* 2005;304((5674):1120-2.
25. Adela-Emilia Gómez Ayala. Abordaje Terapéutico y Farmacológico.2007; 26(5): 71-78.
26. Laura Clementina González-Torres, Juan Armendáriz-Borunda: Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson. *Arch. Neurocién. (Mex., jul./sep.)* 2005;10:3.
27. McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(8):589-94.

28. Farouk Allam Mohamed, et al. Factores de Riesgo en la Enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurología* 2007;36(8):749.
29. Juri-Clavería C, Aguirre-M C, Viviani-G P, Chaná-Cuevas P. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Experiencia en población chilena. *Rev Neurol* 2007; 45: 77-80.
30. Bertha Mariana Reyes-Prieto y cols. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52 (3):105-109.
31. Carlos Juri C, MariCruz Rodríguez-Oroz2 y José Obeso. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en Estadio Inicial. Universidad de Navarra. España. 2008;1:1-20.
32. Pastor P, Tolosa E. La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral*. 2007;37:104-17.
33. Zappia M, Quattrone A. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of levodopa? *Mov Disord* 2008; 23: 1062.
34. Benjamín Florán-Garduño<sup>1</sup>, Claudia Rangel-Barajas<sup>2</sup>. Activación de receptores dopaminérgicos por L-DOPA. De la acción terapéutica a las discinesias. *Rev Biomed* 2005; 16:273-280.
35. Cuevas C, Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson Idiopática: perspectivas actuales y futuras. México Editorial DESA; 2007 pag.19-24.
36. Bertado Ramirez Nancy y col. Datos Clave para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia* Septiembre-Octubre, 2009; 10(5): 340-343.
37. Powe W. Historia natural de la enfermedad de parkinson *J. Neurol* 2006;7(2/6)253.
38. Berta Pascual-Sedano. Enfermedad de Parkinson y Depresión Barcelona: *Ars Médica*; 2007:64.
39. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl 1):1-27.
40. American academy of Neurology. Disorders of Cognitive Function. *Continuum* 2007; 8: 196-221.
41. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006:187-193.

42. John G. Nutt, M.D. and Frederick Wooten, M.D. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *NEJM*, 2005;(8):353;10.
43. Marián Carretero Colomer. Avances farmacológicos. Enfermedad de Parkinson. Barcelona. 2006;25(8):116-118.
44. Bonuccelli U, Del Dotto P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(2):30-8.
45. JUNCOS JL. Levodopa: pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Neurol Clin* 2007; 10: 487-509.
46. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ed.2008. Cap.20:804-826.**
47. Carlos Juri C, Pedro Chaná C. Levodopa for Parkinson's disease. What have we learned? .*Rev. Méd Chile* 2006;134:893-901.
48. Pedroso Ibañez Ivonne et al, Necesidad de neuroprotección en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia* Julio-Agosto, 2008; 9(4): 298-302.
49. Linazasoro Inicio de la terapia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson: seis buenas razones para no retrasarlo *Neurología* 2008;23(5):299-305.
50. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006;67:1225-9.
51. Linazasoro, et al. Neuroprotección en la enfermedad de Parkinson: análisis a través de la metodología de informadores clave. *Neurología* 2009;24(2):113-124
52. E. Cubo, P. Martínez Martín, M. González, B. Frades. Impacto de los síntomas motores y no motores en los costes directos de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2009;24(1):15-23.
53. J. C. Gómez Esteban, et al. Fluctuaciones motoras y diskinesias en enfermedad de Parkinson: variables que discriminan ambas complicaciones en una muestra de 285 pacientes *Neurología* 2008;23(8):494-498.
54. Stacy M, Bowron A, Guttman M. Identification of motor and non motor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005;20:726-33.
55. Programa Específico de Parkinson .Primera edición, 2002 . Secretaría de Salud México, D.F. [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx)

56. Parkinson's Disease Foundation. La Nutrición y la Enfermedad de Parkinson: ¿Qué es lo que más Importa? .2009:1-2
57. Gurutz Linazasoro. Centro de Investigación Parkinson, San Sebastián. Discinesias Inducidas por Levodopa en la Enfermedad de Parkinson.2008.1:20-37.
58. Pablo Martínez-Martín. Quality of life of caregivers in Parkinson's Disease.2005;14(2):463-472.
59. Xavier Badiá y Xavier Carné La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. Institut Universitari de Salut Pública de Catalunya. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. 2005; 550-556.
60. Badia X, Gutiérrez F, Wicklund I, Alonso J. Validity and reliability of the Spanish version of the «General Well-Being Index». Quality Life Res 2006; 5: 101-108.
61. Siderowf A, Mc Dermott M Test- Retest Reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in Patients with Early Parkinson's Disease: Results from a Multicenter Clinical Trial Movement Disorders 2002; 17: 758-763.
62. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. En: XII Censo General de Población y Vivienda, México 2000. Disponible en: [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx).
63. Martínez Martín P, Frades Payo B, Fontán Tirado C, Martínez Sarriés FJ, Guerrero MT y del Ser Quijano T: Valoración de la calidad de vida en la enfermedad de Parkinson mediante el PDQ-39. Estudio piloto. Neurología. 1997.12 (2): 56-60.
64. Halfon Mario Javier. Tratamiento inicial de la Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica. Sociedad Neurológica Argentina.2009:1-2.