



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

Síntomas no-motores de la enfermedad de Parkinson:
desequilibrio y su relación con el sistema vestibular.

TESIS

Para obtener el título de Subespecialista en:
NEUROOTOLOGÍA

Presenta:

Dra. Josefina Alejandra Morales del Angel

Tutores de Tesis:

Dr. Ramón Hinojosa González

Adscrito del Departamento de Neurootología

Dr. Alfredo Vega Alarcón

Jefe de Departamento de Neurootología

Mexico, DF a Julio del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Coautores

Dra. Mayela Rodríguez Violante
Dra. Olivia Vales Hidalgo
Dra. Marité Palma Díaz
Dra. Yolanda Sánchez Jiménez
Dra. Johanna Miguelina Diplan Rubio

Dr. Juan Nicasio Arriada Mendicoa
Director de Enseñanza

Dr. Alfredo Vega Alarcón
Profesor Titular del Curso y Jefe de Departamento
de Neurootología

Dr. Ramón Hinojosa González
Adscrito del Departamento de Neurootología y Tutor de Tesis

Dra. Mayela Rodríguez Violante
Adscrito del Departamento de Neurología y Tutor de Tesis

Dra. Josefina Alejandra Morales del Ángel
Autora principal

Agradecimientos

A mis padres Sofía y Manuel, a mi hermano Jorge.
A mis maestros y amigos.

Indice

1. Portada	i
2. Lista de co-autores	ii
3. Hoja de autorizaciones	iii
4. Agradecimientos	iv
5. Indice	v
6. Resumen	vi
7. Antecedentes	1
8. Marco de Referencia	7
9. Planteamiento del problema	9
10. Hipótesis	9
11. Objetivos	10
12. Justificación	10
13. Metodología	10
14. Material y métodos	12
15. Consideraciones éticas	12
16. Resultados	13
17. Discusión	19
18. Conclusiones	20
19. Bibliografía	21
20. Anexos	22

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Enfermedad de Parkinson.

Mucho se ha aprendido en cerca de 200 años desde que se describió la enfermedad por James Parkinson en 1817. Ahora se comprende que es una enfermedad de etiología multifactorial, progresiva, neurodegenerativa, a pesar de una proporción de pacientes tienen una mutación heredada directamente, múltiples factores genéticos predisponentes y factores ambientales son más comúnmente involucrados.

La patología central es la pérdida dopaminérgica en los ganglio basales, pero otros neurotransmisores están involucrados y la enfermedad se extiende a otras áreas del cerebro.

Síntomas cardinales.

En general, la enfermedad de Parkinson es fácil de identificar, los pacientes clásicos tienen:

- Tremor en reposo, el cual puede ser sutil y puede estar ausente hasta en el 20% de los pacientes al inicio de la presentación.
- Rigidez, que es un signo que siente el observador, más que el propio paciente.
- Bradicinesia (movimientos lentos), una característica de los pacientes con esta enfermedad.
- Problemas de marcha y balance, usualmente aparecen pocos años después del diagnóstico, los pacientes caminan con pasos cortos, y ocasionalmente se detienen durante la marcha. *Los problemas de balance son los más difíciles de tratar de entre todos los problemas motores.*

La asimetría en los problemas motores es aparente en el 75% de los pacientes al momento de la presentación, sin embargo se vuelven bilaterales conforme pasa el tiempo y la enfermedad sigue su curso.

Los síntomas no motores pueden ser más incapacitantes.

Aunque el paciente arquetipo es un paciente de edad avanzada, con facies en máscara, tembloroso y de marcha lenta, estas características son la punta del iceberg del síndrome, y los síntomas no motores son frecuentemente más incapacitantes.

Por lo tanto, el resumen de esta investigación es corroborar el desequilibrio en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y relacionarlo con patología vestibular de manera objetiva con el uso de pruebas térmicas y con potenciales miogénicos evocados vestibulares cervicales.

ANTECEDENTES

Síntomas No-Motores de la Enfermedad de Parkinson.

Fueron descritos por primera vez en 2006, por Chaudhuri y colaboradores. Se encuentran en una larga proporción de pacientes y consisten en disfunción autonómica, quejas sensoriales, disturbios neuropsiquiátricos, desórdenes del sueño, fatiga, entre otros. Ocurren durante el curso de la enfermedad, y algunos otros como la depresión, fatiga y desórdenes olfatorios pueden aparecer en las etapas iniciales, en pacientes sin tratamiento. Algunas veces, estos síntomas pueden preceder a los síntomas motores incluso durante años previos al diagnóstico (4).

La frecuencia de los SNM aumenta junto con la progresión de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, la prevalencia de los SNM es de 21% (dolor, síntomas urinarios, depresión y ansiedad) y aumenta hasta un 88% 7 años después de la progresión (5). Los siguientes son algunos de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.

Síntomas craneofaciales	Fascies en mascara (expresión facial reducida) Sialorrea (puede aparecer décadas previas al tremor) Anosmia Hipofonía Disartria Disfagia
Síntomas sensoriales	Parestesias Dolor
Síntomas autonomicos	Problemas urinarios (urgencia, nicturia) Constipación Disfunción sexual
Síntomas neuropsiquiatricos	Depresión Ansiedad Apatía Demencia Psicosis
Otros	Fatiga Alteraciones en el sueño Dermatitis seborreica Anormalidades oculares

Algunos otros Síntomas No Motores en Parkinson.

a) Neuropsiquiátricos.

- 1) Depresión
- 2) Ansiedad
- 3) Apatía
- 4) Halucinaciones
- 5) Delirio
- 6) Síndrome de disregulación dopaminérgica
- 7) Disminución de la cognición
- 8) Desórdenes de control de impulso

b) Desórdenes del sueño.

- 1) Desórdenes del REM
- 2) Somnolencia diurna
- 3) Síndrome de piernas inquietas
- 4) Insomnio
- 5) Desórdenes de la respiración durante el sueño
- 6) Parasomnias no-REM

c) Fatiga.

- 1) Fatiga central
- 2) Fatiga periférica

d) Síntomas sensoriales.

- 1) Dolor
- 2) Desórdenes olfatorios
- 3) Hiposmia
- 4) Anosmia funcional
- 5) Desórdenes visuales

e) Disfunción autonómica.

- 1) Disfunción vesical
- 2) Disfunción sexual
- 3) Anormalidades en la sudoración (hiperhidrosis)
- 4) Hipotensión ortostática

f) Síntomas gastrointestinales.

- 1) Salivación
- 2) Disfagia
- 3) Ageusia

- 4) Constipación
- 5) Nausea
- 6) Vómito

g) Comportamiento drogo-inducido (dopaminérgico).

- 1) Halucinaciones
- 2) Síndrome de disregulación dopaminérgico
- 3) Desórdenes de control de impulsos

h) Otros.

- 1) Edema de tobillo
- 2) Disnea
- 3) Reacciones en la piel
- 4) Nódulos subcutáneos
- 5) Eritema

i) Fluctuaciones no motoras.

- 1) Disautonomías
- 2) Cognitivos/psiquiátricos
- 3) Sensoriales/dolor
- 4) Visión borrosa

j) Otros síntomas.

- 1) Ganancia de peso
- 2) Pérdida de peso

El dolor es común, pero durante años previos no se reconoció como un síntoma específico de la enfermedad de Parkinson. La fatiga es bastante común y si está presente es uno de los síntomas más incapacitantes. Los síntomas neuropsiquiátricos son complicados, sin embargo, mientras se controlen los síntomas motores los pacientes muestran mejor calidad de vida.

Aumento de la prevalencia en medida que la población envejece.

La edad media de inicio de la enfermedad es de 62.5 años. De los 10 a los 20 años es un inicio juvenil y de los 21 a los 40 años es un inicio joven. La enfermedad de Parkinson es *una epidemia*, con un estimado de 1 millón de personas en Estados Unidos, representando el 0.3% de la población y un 1% en aquellos mayores de 60 años. Más personas se espera que desarrollen esta enfermedad a medida que va envejeciendo durante las siguientes décadas. Es estimado que en el 2040 más personas fallezcan de enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Esclerosis Lateral Amiotrófica que de cáncer de riñón, melanoma maligno, cáncer de colon y de pulmón, combinados.

Diagnóstico clínico.

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson es *clínico primordialmente*, además de los síntomas motores, con la respuesta clara al tratamiento dopaminérgico con levodopa. Algunos otros síntomas que vale la pena recalcar son: micrografía, fascies inexpresiva, disminución del braceo al caminar. La reducción del olfato, sin embargo es muy importante indagar ya que puede ser uno de los síntomas iniciales de la enfermedad de Parkinson incipiente, así como la hipofonía, salivación excesiva y *los reflejos posturales abolidos*.

Sin embargo la FDA aprobó recientemente un radiofármaco de contraste: DaTSCAN para utilizarlo en un tomógrafo computado con emisión de un solo fotón (SPECT). Este radiofármaco es un ligando transportador de dopamina, que tiñe las neuronas dopaminérgicas presinápticas en los ganglios basales, y al realizarlo, en el paciente con enfermedad de Parkinson, presentará menos señal.

PD-UK PDS Brain Bank diagnostic criteria.

Paso 1: Diagnosticar un síndrome parkinsoniano.

Bradicinesia (disminución de iniciar un movimiento voluntario con reducción progresiva en la rapidez y la amplitud en repetidas acciones) y por lo menos uno de los siguientes: rigidez muscular, tremor en reposo de 4-6 Hz, *inestabilidad postural no causada por una disfunción primaria visual, vestibular, cerebelar o propioceptiva*.

Paso 2: Criterios de exclusión para Enfermedad de Parkinson.

- Historia de strokes repetitivos con progresión de síntomas parkinsonianos.
- Historia de traumatismo craneoencefálico.
- Historia de encefalitis definitiva.
- Crisis oculógiras.
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas.
- Más de un familiar afectado.
- Remisión sostenida.
- Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años.
- Parálisis supranuclear.
- Signos cerebelosos.
- Involucro temprano y severo autonómico.
- Demencia severa con trastornos en la memoria, lenguaje y praxis.
- Signo de Babinski.
- Tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en CT.
- Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa.

Paso 3: Criterios que soportan el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

- Inicio unilateral.
- Presente tremor en reposo.
- Enfermedad progresiva.
- Asimetría persistente afectando el lado de inicio mayormente.
- Excelente respuesta a levodopa (70-100%).
- Corea inducida por levodopa.
- Respuesta a levodopa de mas de 5 años.
- Clínica de mas de 10 años.

Casos atípicos.

En los pacientes mayores de 50 años habrá que descartar enfermedad de Wilson, incluir ceruloplasmina sérica, orina de 24 horas para medición de cobre, y revisión de fondo de ojo para descartar anillos de Kaiser-Fleischer. En aquellos en los cuales no encaje el síntoma motor franco, solicitar resonancia magnética funcional para excluir lesiones estructurales.

Parkinsonismo secundario.

Siempre debe considerarse las causas secundarias. Estas incluyen:

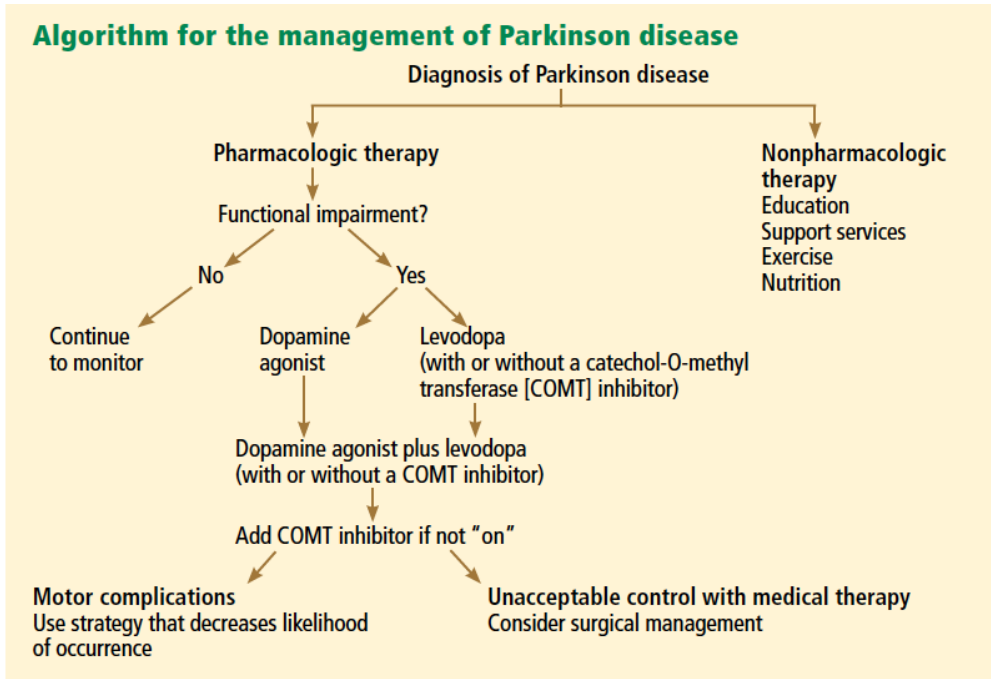
- Agentes bloqueadores de receptores de dopamina: metoclopramida, proclorperazina, haloperidol, tioridazina, risperidona, olanzapina.
- Stroke en los ganglios basales.
- Hidrocefalia con presión normal.

Síndromes Parkinson-plus.

Tienen otras características además de la presentación clásica del Parkinson. Ocurren comúnmente y pueden ser difíciles de distinguir de la enfermedad de Parkinson per se. Ejemplos:

- Parálisis supranuclear progresiva.
- Atrofia de múltiples sistemas.
- Degeneración corticobasal.
- Demencia de los cuerpos de Lewy.

Manejo de la enfermedad de Parkinson.



La terapia no farmacológica es muy importante, así como la educación. El tratamiento médico generalmente empieza cuando el paciente comienza a deteriorarse en cuanto a función. Hasta el día de hoy, el medicamento de elección es la *levodopa/carbidopa*.

La levodopa se convierte en dopamina, de manera periférica y a través de la barrera hematoencefálica. La carbidopa evita que la levodopa se convierta a dopamina a nivel periférica, evitando así algunos de sus efectos colaterales: náusea y vómito. El mayor problema de esta droga, es después de 4 a 6 años post-tratamiento, ya que el 40% de los pacientes presenta discinecias y fluctuaciones motoras.

Las siguientes drogas más útiles son los *agonistas de la dopamina*, como el pramiprexol, ropinirol, bromocriptina. Una cuarta droga, la pergolida no está disponible debido a complicaciones vasculares. Cada una se puede usar como monoterapia o como una droga adicional para la enfermedad moderada o severa y se asocian a efectos colaterales no motores.

Las *drogas anticolinérgicas* que son útiles para el tremor son el trihexifenidilo y la benztropina. Estas drogas son efectivas para tratar el tremor y la salivación pero son menos efectivas contra la rigidez, bradicinesia y problemas del balance.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B como la selegilina y la rasagilina, son efectivos para la monoterapia para Parkinson pero no tan efectivos como la levodopa.

Agentes neuroprotectores.

Aunque numerosas drogas están disponibles para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, la habilidad de disminuir la progresión de la enfermedad permanece difícil de encontrar. La coenzima Q10, pramiprexole, creatina, inosine son algunos ejemplos.

Escala de Hoehn y Yahr.

La escala de Hoehn y Yahr es una escala clínica que define las categorías de la función motora de la enfermedad de Parkinson, entre sus ventajas es una escala simple y fácil de aplicar (2). La progresión en las etapas se correlaciona con deterioro en la calidad de vida y en los estudios de neuroimagen perdida dopaminérgica.

Hoehn y Yahr	HyY Modificada
1: Involucro unilateral, con discapacidad mínima o no funcional	1.0: Involucro unilateral
2: Involucro bilateral o de la línea media, sin déficit de balance	1.5: Unilateral e involucro axial
3: Enfermedad bilateral, media o moderada con reflejos posturales preservados, físicamente independiente	2.0: Involucro bilateral, sin involucro del balance
4: Enfermedad severamente discapacitante, aun camina y se para sin asistencia	2.5: Enfermedad media bilateral, con mejoría en el pull test
5: Confinado a cama o silla de ruedas	3.0: Enfermedad media a moderada, alguna inestabilidad postural, físicamente independiente
	4.0: Discapacidad severa, aun camina y se para sin asistencia
	5.0: Silla de ruedas

MARCO DE REFERENCIA

La enfermedad de Parkinson es una epidemia en la actualidad, durante el paso del tiempo y que nuestra población envejezca será cada día más frecuente un problema de salud (6). Es un desorden neurodegenerativo común con una prevalencia de 160/100,000 en Europa del Este aumentando a 4% de la población arriba de 80 años. Con una población cada vez mas vieja, el manejo de la enfermedad de Parkinson es un reto importante para la práctica médica del Neurólogo y médicos en general.

La patología principal de la enfermedad de Parkinson yace en la pérdida celular de la sustancia negra, afectando principalmente el componente ventral de la pars

compacta. En el momento del fallecimiento, esta región del cerebro ha perdido entre 50-70% de las neuronas, comparado con la misma región en individuos sanos (1). Los cambios más incipientes en la enfermedad han sido observados en la medula oblonga/tegmento pontino y bulbo olfatorio. En etapas tempranas los pacientes son pre-sintomáticos. Conforme la enfermedad avanza, la sustancia negra, las áreas del mesencéfalo y los ganglios basales se involucran también. Finalmente, los cambios patológicos aparecen en la neocorteza.

Estos cambios patológicos se basan en la distribución de los cuerpos de Lewy. Los cuerpos de Lewy con el cuadro patológico principal de la enfermedad de Parkinson. Son inclusiones inmunoreactivas de alfa-sinucleína hecha de proteínas de neurofilamentos con proteínas responsables de la proteólisis. Estas incluyen la ubiquitina, una proteína de choque de calor que juega un rol importante. Las mutaciones en estas proteínas son responsables de algunas formas familiares de enfermedad de Parkinson.

Aunque la enfermedad de Parkinson es usualmente esporádica, hay un número de genes de mutación única que pueden ser indentificados. Alrededor de 11 genes han sido mapeados con estos 6 genes identificados: alfa-sinucleína (SNCA), hidrolasa de ubiquitina C-terminal tipo 1 (UCH-L1), parkina (PRKN), LRRK 2, PINK 1 y genes DJ-1. También ha habido una gran investigación en la genética mitocondrial y su función en la enfermedad de Parkinson, anomalías en el complejo 1 de la fosforilación oxidativa, junto con sus enzimas es el hallazgo más consistente, siendo detectado en cerebros con enfermedad de Parkinson, plaquetas y músculo esquelético.

El diagnóstico, como ya lo mencionamos, es primordialmente clínico, con las características principales: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo. Sin embargo estas pueden no estar presentes en su totalidad.

El rol de la cirugía en la enfermedad de Parkinson.

Se remonta al inicio de la década de 1950, sobre todo para los pacientes con temblor severo que se referían para cirugía de ablación usualmente para el tálamo contralateral. Con la introducción de la levodopa, el tratamiento quirúrgico disminuyó su indicación. Sin embargo con la introducción de los estimuladores, que involucran frecuencias altas a discretas áreas del cerebro produciendo inhibición reversible del sitio requerido, un gran número de áreas de los ganglios basales pueden ser alcanzadas. Esto puede producir un cambio verdaderamente dramático y positivo para el paciente. Sin embargo debido a su costo y sus posibles comorbilidades, requiere el manejo de un equipo multidisciplinario experto (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existe una relación entre las patologías vestibulares y la enfermedad de Parkinson, sin embargo se han estudiado los síntomas no motores de la enfermedad y se plantea conocer mediante pruebas electrofisiológicas y cuestionarios como la escala de síntomas no motores de la enfermedad y el cuestionario de balance de Tinetti (7) la función vestibular de estos pacientes.

La inestabilidad postural, con la caída resultante, es una de las características más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson. Este mecanismo es complejo y no comprendido en su totalidad. La bradicinesia juega un papel importante, sin embargo con la administración de levodopa mejora pero tiene pobre influencia en los reflejos posturales. Por eso, otras razones de inestabilidad postural deben buscarse en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La estabilidad de la postura depende de una adecuada integración de las señales visuales, vestibulares y propioceptivas, que llevan a la generación de una respuesta motora óptima para disminuir cualquier perturbación postural. Está demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen anomalías en la integración sensoriomotora y en la organización de sus actividades contribuyentes a la estabilidad postural. Los pacientes con enfermedad de Parkinson dependen mayormente de la información visual para mantener su postura que los pacientes sanos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las manifestaciones vestibulares en los pacientes con enfermedad de Parkinson?

¿Cómo se comporta su sistema vestibular?

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

En la población cautiva de pacientes con enfermedad de Parkinson, se encontrarán alteraciones en el sistema vestibular, de manera objetiva mediante el uso de pruebas electrofisiológicas como la electronistagmografía y los potenciales evocados miogénicos vestibulares, encontrando hipofunción tanto en el nervio vestibular superior como en el nervio vestibular inferior, independientemente del estadio de la enfermedad.

Las manifestaciones vestibulares de la enfermedad de Parkinson incluirán hipofunción vestibular del nervio vestibular inferior.

HIPOTESIS NULA

El nervio vestibular inferior no será hipofuncional en la enfermedad de Parkinson.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar las manifestaciones vestibulares en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

ESPECIFICOS

1.- Demostrar que el sistema vestibular hipofuncional es un importante predictor de caídas y alteraciones en el balance en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

2.- Demostrar que existe un sistema vestibular hipofuncional en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

3.- Demostrar que el nervio vestibular inferior hipofuncional es el más relacionado con la enfermedad de Parkinson.

4.- Demostrar que es un síntoma no motor de la enfermedad muy importante.

5.- Demostrar que la enfermedad de Parkinson presenta síntomas no motores muy relacionados con la otorrinolaringología y la neurootología, que son predictores de la calidad de vida.

JUSTIFICACION

En la literatura mundial hay muy poco descrito acerca de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson, así como los síntomas de desequilibrio e inestabilidad y la función íntegra del sistema vestibular. La integridad del sistema vestibular y su contribución a la estabilidad en la enfermedad de Parkinson permanece incierta hasta la fecha.

METODOLOGIA

a) Diseño: estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

b) Población y muestra: La población blanco son los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que acudan a consulta neurootológica en el periodo comprendido entre 2013 y 2014. La población elegible son todos aquellos pacientes con sintomatología vestibular. La población participante serán aquellos pacientes con sintomatología vestibular con enfermedad de Parkinson, sin importar estadio clínico, durante el periodo de reclutamiento y que estén de acuerdo en participar en el estudio mediante la firma del consentimiento

informado. El tamaño de la muestra será el total de pacientes con dicha sintomatología vestibular y pruebas electrofisiológicas vestibulares, en el periodo comprendido entre Diciembre 2013 y Junio 2014.

c) Criterios de selección del estudio

a. Criterios de inclusión.

- Inestabilidad
- Mareo
- Vértigo
- Hiporreflexia vestibular
- Oscilopsia

b. Criterios de exclusión.

- Ototoxicidad secundaria a medicamentos
- Presbiestasia
- Traumatismo craneoencefálico
- Lesiones tumorales en ángulo pontocerebeloso
- Otitis media crónica

c. Criterios de eliminación

- Paciente que no desee participar en el estudio
- Menores de edad
- Mujeres embarazadas

d. Variables

Variables dependientes

- Inestabilidad
- Mareo
- Vértigo
- Hiporreflexia vestibular
- Oscilopsia

Variables independientes

- Electronistagmografía
- VEMPs
- Escala de síntomas no motores
- Escala de Tinetti

e. Análisis estadístico

Se utilizara el programa SPSS 15. Se realizará estadística descriptiva y mediante la prueba de ji-cuadrado y Rho de Spearman se relacionarán las variables.

MATERIAL Y METODOS

Entre el mes de Diciembre 2013 y Junio 2014, se realizo un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal en el Departamento de Neurootologia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se estudiaron 17 pacientes con sintomatología neurootológica, de acuerdo a los criterios de inclusión, realizándose electronistagmografía y potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales. Además se solicitó el llenado de el cuestionario de síntomas no motores y la escala de Tinetti para balance y marcha.

CONSIDERACIONES ETICAS

La siguiente investigación tendrá como marco de referencia bioético la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, así como el protocolo de Estambul; Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo a lo anterior a cada paciente se le hará saber lo siguiente:

- *Consentimiento informado.*

Se relaciona directamente con el respeto a las personas y a sus decisiones autónomas, teniéndose especial precaución en la protección de grupos vulnerables; se apegará a los valores, intereses y preferencias de cada sujeto.

Se dará información en un lenguaje y forma que sea comprensible, entre los datos básicos que se harán saber se considerarán:

- a) el propósito de la investigación
- b) los procedimientos que serán realizados
- c) los posibles riesgos
- d) los beneficios anticipados
- e) y de que manera la información obtenida se mantendrá confidencial.

A fin de considerar la protección a grupos vulnerables, en estos casos se obtendrá el permiso del familiar más directo que pueda defender los intereses del sujeto. Se considerará además la voluntariedad del consentimiento informado, lo cual otorga la opción de participar o no en la investigación y que tiene derecho a retirarse en cualquier momento, sin que esto sea motivo de represalia.

- *Respeto a los sujetos inscritos.*

A este respecto, en caso de que el individuo haya firmado su consentimiento informado se procederá de la siguiente manera:

a) se permitirá que cambie de opinión, a decidir que la investigación no concuerda con sus intereses, preferencias y a retirarse sin sanción.

b) se respetará su privacidad en la información que suministre, de acuerdo con reglas claras de confidencialidad en el manejo de datos.

c) se proporcionará a los sujetos de inmediato, cualquier información nueva que surja sobre la investigación misma o sobre su situación participativa, que vaya en su beneficio, aunque eso signifique que se retire del estudio.

d) se vigilará cuidadosamente el bienestar del sujeto a lo largo de su participación, por si experimenta reacciones adversas o suceden situaciones de riesgo, proporcionándole la atención de salud que requiera en tales casos.

e) se informará a los sujetos sobre los resultados de la investigación, tanto sean parciales durante el estudio, como los contenidos del informe final al término de la investigación y efectuar un seguimiento.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- Aporte financiero: las pruebas se realizarán sin costo para el paciente.
- Recursos con los que se cuenta: financieros, humanos e infraestructura dentro del Departamento de Neurootología.
- Recursos a solicitar: ninguno.
- Análisis del costo por paciente: depende del nivel socio-económico asignado por trabajo social, sin embargo en este estudio se realizaron sin costo las pruebas electrofisiológicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes los cuales acudieron a la consulta de Neurootología en el periodo del mes de Diciembre 2013 a junio 2014 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Se excluyeron 3 pacientes debido a que perdieron el seguimiento durante el estudio. Se estudiaron un total de 17 pacientes, de los cuales 9 (52%) fueron del género masculino y 8 (47%) del género femenino. Edades entre 61 y 81 años.

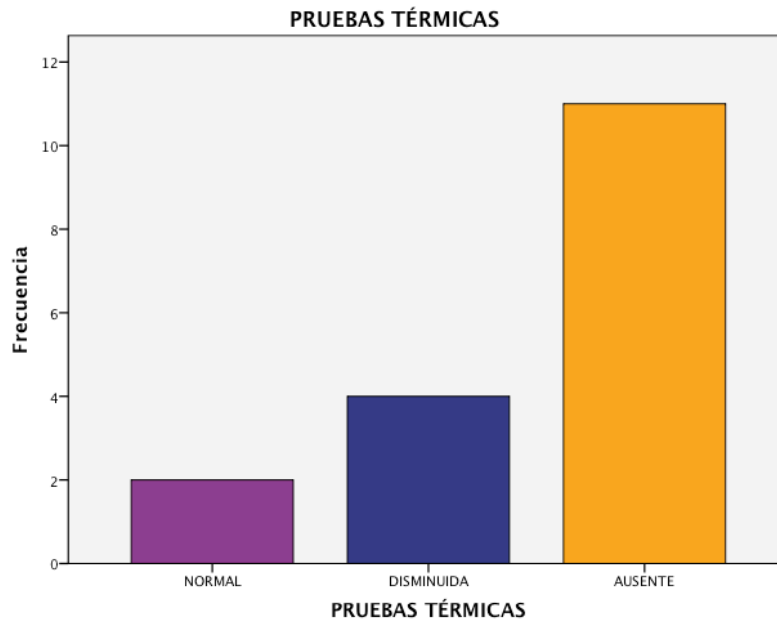
Se realizaron pruebas térmicas encontrando 2 pacientes (11.8%) con respuesta normal, disminuidas en 4 pacientes (23.5%) y ausentes en 11 pacientes (64.7%).

SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	9	52,9	52,9	52,9
	FEMENINO	8	47,1	47,1	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

PRUEBAS TÉRMICAS

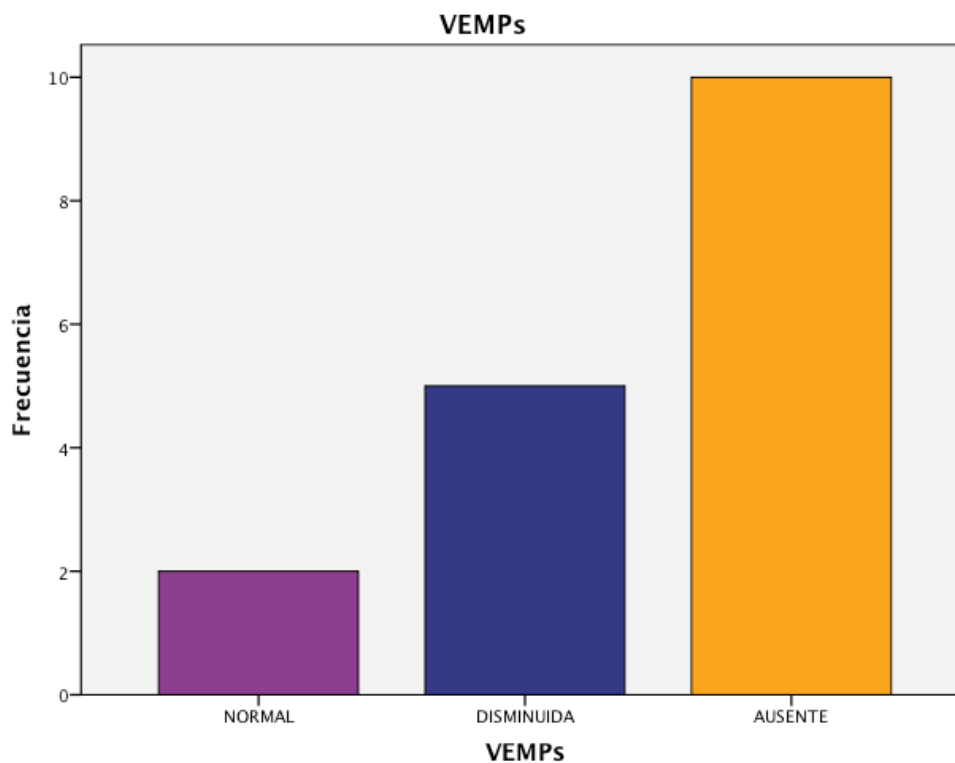
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	2	11,8	11,8	11,8
	DISMINUIDA	4	23,5	23,5	35,3
	AUSENTE	11	64,7	64,7	100,0
	Total	17	100,0	100,0	



Se realizaron VEMPs encontrando 2 pacientes con respuesta normal (11.8%), disminuida en 5 pacientes (29.4%) y ausentes en 10 pacientes (58.8%).

VEMPs

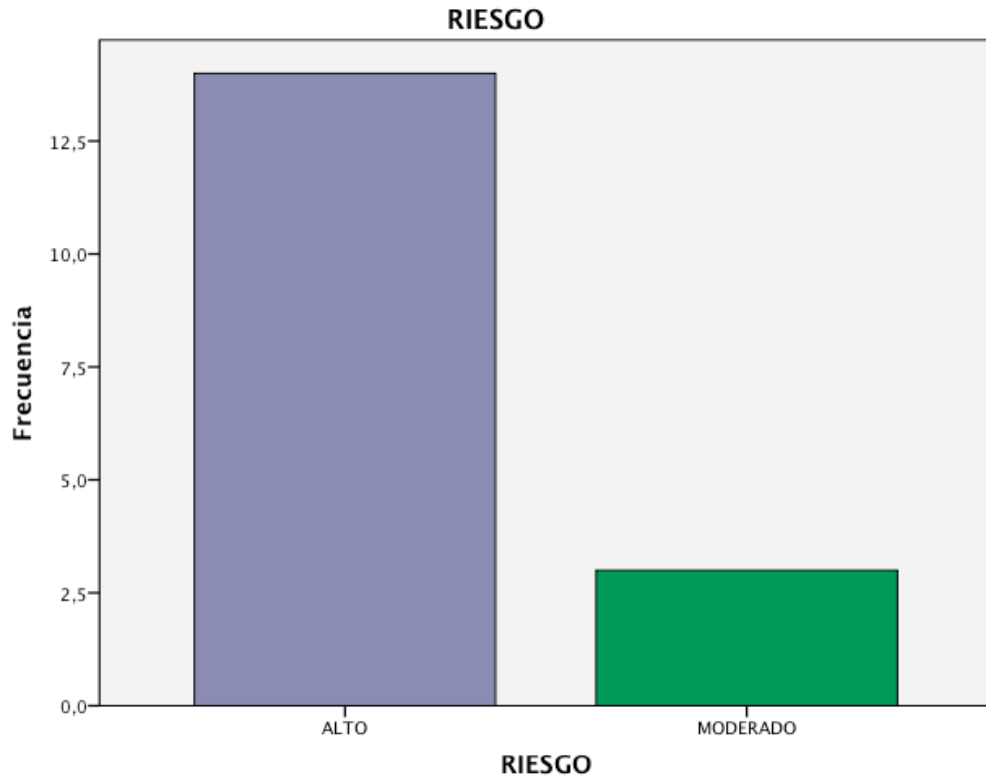
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	2	11,8	11,8	11,8
	DISMINUIDA	5	29,4	29,4	41,2
	AUSENTE	10	58,8	58,8	100,0
	Total	17	100,0	100,0	



El riesgo de caída según el cuestionario Tinetti para el balance y la marcha, fue alto para 14 pacientes (82.4%) y moderado en 3 pacientes (17.6%).

RIESGO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ALTO	14	82,4	82,4	82,4
	MODERADO	3	17,6	17,6	100,0
	Total	17	100,0	100,0	



En la tabulación siguiente se relacionó las pruebas térmicas y los VEMPs dependiendo su resultado. En la mayor parte de los pacientes se encontró que tanto las pruebas térmicas y los VEMPs se encontraban ausentes.

PRUEBAS TÉRMICAS y VEMPs tabulación cruzada

Recuento

		VEMPs			Total
		NORMAL	DISMINUIDA	AUSENTE	
PRUEBAS	NORMAL	2	0	0	2
TÉRMICAS	DISMINUIDA	0	4	0	4
	AUSENTE	0	1	10	11
Total		2	5	10	17

Respecto a la concordancia del estudio, se aplicó el índice de Kappa para estimar el grado de variabilidad en el estudio, siendo este de 0.890, lo cual significa una muy buena concordancia, si tomamos en cuenta que la mayor concordancia se encuentra cuando $k=1$.

Medidas simétricas

	Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. S ^b	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo Kappa N de casos válidos	,890 17	,107	4,795	,000

- a. No se supone la hipótesis nula.
- b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Se utilizó la prueba de ji-cuadrado para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas, y el resultado fue de $p=0.003$, lo cual rechaza la hipótesis nula.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	11,839 ^a	2	,003
Razón de verosimilitud	11,345	2	,003
Asociación lineal por lineal	10,125	1	,001
Prueba de McNemar- Bowker	.	.	. ^b
N de casos válidos	17		

- a. 5 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,35.
- b. Sólo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

Se observó además que las pruebas térmicas ausentes están relacionadas con el riesgo alto de caídas en el 64.7% de los pacientes.

PRUEBAS TÉRMICAS*RIESGO tabulación cruzada

			RIESGO		Total
			ALTO	MODERADO	
PRUEBAS TÉRMICAS	NORMAL	Recuento	0	2	2
		% del total	0,0%	11,8%	11,8%
	DISMINUIDA	Recuento	3	1	4
		% del total	17,6%	5,9%	23,5%
	AUSENTE	Recuento	11	0	11
		% del total	64,7%	0,0%	64,7%
Total	Recuento	14	3	17	
	% del total	82,4%	17,6%	100,0%	

Se aplico la Rho de Spearman para relacionar los VEMPs y el riesgo de caída en el cuestionario de Tinetti, siendo una relación negativa mediante la aplicación de esta correlación, cuyo resultado fue de -0.681.

Correlaciones

			VEMPs	RIESGO
Rho de Spearman	VEMPs	Coeficiente de correlación	1,000	-,681**
		Sig. (unilateral)	.	,001
		N	17	17
	RIESGO	Coeficiente de correlación	-,681**	1,000
		Sig. (unilateral)	,001	.
		N	17	17

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (1 cola).

DISCUSION

Mediante estos resultados podemos conocer la estadística descriptiva de una muestra pequeña de pacientes caóticos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía siendo este un estudio piloto y pionero en el tema. Durante nuestra revisión de artículos relacionando esta enfermedad neurodegenerativa y las patologías neurootológicas, encontramos poca información, sobre todo relacionado con el nervio vestibular inferior, el cual medimos apoyados en los potenciales miogénicos evocados vestibulares cervicales.

Se asume que los VEMPs evalúan el reflejo vestibulocólico. Ya demostramos que los VEMPs en los pacientes con Parkinson son anormales o ausentes. Esto podría explicarse por la naturaleza asimétrica de la enfermedad de Parkinson.

Según la Rho de Spearman, la variable VEMPs y el riesgo de caída se relacionan de manera negativa, esto puede explicarse debido a que si bien es cierto que las caídas en la enfermedad de Parkinson son muy frecuentes (pacientes con alto riesgo de caída en nuestro estudio 82.4%) el reflejo vestibulocólico no es parte de los reflejos posturales y su abolición no debe influenciar la postura.

Sin embargo este reflejo insuficiente puede causar déficit en la estabilización de la mirada durante el movimiento, y debe compensar con un reflejo vestíbulo-ocular intacto (10). Pero en este estudio, se observó que en las pruebas térmicas, examinando al paciente en las frecuencias bajas, este reflejo está disminuido o abolido (64.7%). Como los pacientes con enfermedad de Parkinson son bradicinéticos, un reflejo vestibulocólico anormal y un reflejo vestibuloocular insuficiente, podrían contribuir a causar errores en la estabilización de la marcha.

Por lo tanto, anomalías en el sistema vestibular como unos VEMPs disminuidos o ausentes, podrían contribuir al desequilibrio en la enfermedad de Parkinson, pero probablemente no siendo una causa independiente. Esto aunado a que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuidos los VEMPs. Sin embargo en la literatura el porcentaje es muy variable, así mismo, debido a que estos pacientes presentan polifarmacia, no podemos descartar que algún modulador serotoninérgico puede alterar la respuesta de este reflejo vestibulocólico, para lo cual se necesitarían algunos otros estudios de investigación.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que en este estudio encontramos el reflejo vestibulocólico disminuido en los pacientes con enfermedad de Parkinson, además que el reflejo vestibuloocular abolido pueden contribuir a la inestabilidad postural en estos pacientes. Sin embargo investigaciones posteriores acompañadas de pruebas como posturografía o head impulse test deben de justificarse para corroborar la significancia de un reflejo vestibulocólico anormal y su influencia en la marcha y la postura en la enfermedad de Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonnet, Anne Marie. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. Hindawi Publishing Corporation Parkinson's disease Volume 2012, Article ID 198316, 15 pages.
2. Bhidayasiri, R. Movement Disorders: A Video Atlas. 2012, XV, 249 p. 117 illust.
3. Davie, C.A. A review of Parkinson's disease. British Medical Bulletin 2008. 86: 109-127.
4. Fernandez, Hubert. Updates in the medical management of Parkinson disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Volume 79, Number 1. 2012.
5. Rodriguez-Violante, Mayela. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. Clinical Neurology and Neurosurgery 112 (2010) 883-885.
6. Rodriguez-Violante, Mayela. Detección y manejo de síntomas no motores: impacto en su prevalencia. Rev Medica Chile 2011; 139: 1032-1038.
7. Kegelmeyer, Deb A. Reliability and Validity of the Tinetti Mobility Test for Individuals With Parkinson Disease. Physical Therapy 2007; 87: 1369-1378.
8. Bohnen, Nicolaas. Postural Control, Gait and Dopamine Functions in Parkinsonian Movement Disorders. Clin Geriatr Med 22 (2006) 797-812.
9. Cervantes-Arriaga, Amin. Propiedades métricas de instrumentos de disfunción no motora en enfermedad de Parkinson en población mexicana. Revista de Investigacion Clinica Vol. 62 Num 1, 2010. Pag. 8-14.
10. Pollak, L. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. Neurophysiologie Clinique (2009) 39, 235-240.

ANEXOS

1. NON-MOTOR SYMPTOM ASSESSMENT SCALE FOR PARKINSON'S DISEASE
2. TINETTI BALANCE ASSESSMENT TOOL
3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease

Patient ID No: _____ Initials: _____ Age: _____

Symptoms assessed over the last month. Each symptom scored with respect to:

Severity: 0 = None, 1 = Mild: symptoms present but causes little distress or disturbance to patient;

2 = Moderate: some distress or disturbance to patient; 3 = Severe: major source of distress or disturbance to patient.

Frequency: 1 = Rarely (<1/wk); 2 = Often (1/wk); 3 = Frequent (several times per week);

4 = Very Frequent (daily or all the time).

Domains will be weighed differentially. Yes/ No answers are not included in final frequency x severity calculation.

(Bracketed text in questions within the scale is included as an explanatory aid).

	<u>Severity</u>	<u>Frequency</u>	<u>Frequency x Severity</u>
Domain 1: Cardiovascular including falls:			
1. Does the patient experience light-headedness, dizziness, weakness on standing from sitting or lying position?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Does the patient fall because of fainting or blacking out?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 2: Sleep/fatigue			
3. Does the patient doze off or fall asleep unintentionally during daytime activities? (For example, during conversation, during mealtimes, or while watching television or reading).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Does fatigue (tiredness) or lack of energy (not slowness) limit the patient's daytime activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Does the patient have difficulties falling or staying asleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Does the patient experience an urge to move the legs or restlessness in legs that improves with movement when he/she is sitting or lying down inactive?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 3: Mood/cognition			
7. Has the patient lost interest in his/her surroundings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Has the patient lost interest in doing things or lack motivation to start new activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Does the patient feel nervous, worried or frightened for no apparent reason?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Does the patient seem sad or depressed or has he/she reported such feelings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Does the patient have flat moods without the normal "highs" and "lows"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Does the patient have difficulty in experiencing pleasure from their usual activities or report that they lack pleasure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 4: Perceptual problems/hallucinations			
13. Does the patient indicate that he/she sees things that are not there?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Does the patient have beliefs that you know are not true? (For example, about being harmed, being robbed or being unfaithful)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Does the patient experience double vision? (2 separate real objects and not blurred vision)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

	<u>Severity</u>	<u>Frequency</u>	<u>Frequency & Severity</u>
Domain 5: Attention/memory			
16. Does the patient have problems sustaining concentration during activities? (For example, reading or having a conversation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Does the patient forget things that he/she has been told a short time ago or events that happened in the last few days?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Does the patient forget to do things? (For example, take tablets or turn off domestic appliances?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 6: Gastrointestinal tract			
19. Does the patient dribble saliva during the day?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Does the patient have difficulty swallowing?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Does the patient suffer from constipation? (Bowel action less than three times weekly)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 7: Urinary			
22. Does the patient have difficulty holding urine? (Urgency)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Does the patient have to void within 2 hours of last voiding? (Frequency)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Does the patient have to get up regularly at night to pass urine? (Nocturia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 8: Sexual function			
25. Does the patient have altered interest in sex? (Very much increased or decreased, please underline)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Does the patient have problems having sex?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
Domain 9: Miscellaneous			
27. Does the patient suffer from pain not explained by other known conditions? (Is it related to intake of drugs and is it relieved by antiparkinson drugs?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Does the patient report a change in ability to taste or smell?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Does the patient report a recent change in weight (not related to dieting)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Does the patient experience excessive sweating (not related to hot weather)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
<u>TOTAL SCORE:</u>			<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

Developed by the International Parkinson's Disease Non-Motor Group.
 Contacts: ray.chandhuri@ucl.ac.uk or alison.folkes@ucl.ac.uk

TINETTI BALANCE ASSESSMENT TOOL

Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R, Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med 1986;80:429-434

PATIENTS NAME _____ D.o.b. _____ Ward _____

BALANCE SECTION

Patient is seated in hard, armless chair;

		Date	
Sitting Balance	Leans or slides in chair	= 0	
	Steady, safe	= 1	
Rises from chair	Unable to without help	= 0	
	Able, uses arms to help	= 1	
	Able without use of arms	= 2	
Attempts to rise	Unable to without help	= 0	
	Able, requires > 1 attempt	= 1	
	Able to rise, 1 attempt	= 2	
Immediate standing Balance (first 5 seconds)	Unsteady (staggers, moves feet, trunk sway)	= 0	
	Steady but uses walker or other support	= 1	
	Steady without walker or other support	= 2	
Standing balance	Unsteady	= 0	
	Steady but wide stance and uses support	= 1	
	Narrow stance without support	= 2	
Nudged	Begins to fall	= 0	
	Staggers, grabs, catches self	= 1	
	Steady	= 2	
Eyes closed	Unsteady	= 0	
	Steady	= 1	
Turning 360 degrees	Discontinuous steps	= 0	
	Continuous	= 1	
	Unsteady (grabs, staggers)	= 0	
	Steady	= 1	
Sitting down	Unsafe (misjudged distance, falls into chair)	= 0	
	Uses arms or not a smooth motion	= 1	
	Safe, smooth motion	= 2	
	Balance score	/16	/16

P.T.O.

TINETTI BALANCE ASSESSMENT TOOL

GAIT SECTION

Patient stands with therapist, walks across room (+/- aids), first at usual pace, then at rapid pace.

		Date	
Indication of gait (Immediately after told to 'go'.)	Any hesitancy or multiple attempts	= 0	
	No hesitancy	= 1	
Step length and height	Step to	= 0	
	Step through R	= 1	
	Step through L	= 1	
Foot clearance	Foot drop	= 0	
	L foot clears floor	= 1	
	R foot clears floor	= 1	
Step symmetry	Right and left step length not equal	= 0	
	Right and left step length appear equal	= 1	
Step continuity	Stopping or discontinuity between steps	= 0	
	Steps appear continuous	= 1	
Path	Marked deviation	= 0	
	Mild/moderate deviation or uses w. aid	= 1	
	Straight without w. aid	= 2	
Trunk	Marked sway or uses w. aid	= 0	
	No sway but flex. knees or back or uses arms for stability	= 1	
	No sway, flex., use of arms or w. aid	= 2	
Walking time	Heels apart	= 0	
	Heels almost touching while walking	= 1	
	Gait score	/12	/12
	Balance score carried forward	/16	/16
	Total Score = Balance + Gait score	/28	/28

Risk Indicators:

Tinetti Tool Score	Risk of Falls
≤18	High
19-23	Moderate
≥24	Low

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo No. 75/14

Título: Síntomas no-motores de la enfermedad de Parkinson: desequilibrio y su relación con el sistema vestibular.

Nombre del investigador principal: Dra. Josefina Alejandra Morales del Angel.

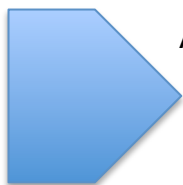
Dirección del sitio de investigación: Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama Deleg. Tlalpan. CP 14269

Número de teléfono durante el día: 56063822

Introducción. A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como finalidad determinar la asociación del sistema vestibular y la enfermedad de Parkinson.

Antes de que usted acepte participar en el estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento informado" que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada. El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar etc...) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente con su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud. Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión es voluntaria, lo cual significa que usted es totalmente libre de ingresar o no al estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en el estudio en caso de que así lo considere.

Propósito del estudio. Se pretende demostrar que el sistema vestibular puede favorecer el riesgo de caídas en los enfermos con Parkinson, y que además puede estar disminuido su equilibrio, por lo cual se pretenden realizar pruebas electrofisiológicas, no invasivas para determinarlo. Se le ha sugerido su participación debido a que se le ha diagnosticado enfermedad de Parkinson. Si considera que acepta su participación, favor de firmar en el recuadro siguiente.



Acepto participar en el estudio, estoy de acuerdo con lo previamente leído:
