



Universidad Nacional Autónoma de México
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES EN PSICOLOGÍA

**COMPARACIÓN DE SÍNTOMAS NO MOTORES ENTRE SUJETOS CON
DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON O TEMBLOR ESENCIAL**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROPSICOLOGÍA

PRESENTA:
LUIS LEONARDO DÍAZ GARCÍA

DIRECTOR:
DR. FELIPE CRUZ PÉREZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

COMITÉ:
DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DR. ÓSCAR ARIAS CARRIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DRA. AZALEA REYES AGUILAR
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO

JUNIO, 2018



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.

Agradecimientos

Agradezco a la UNAM, mi segundo hogar durante gran parte de mi vida académica, que me vio crecer desde que ingresé al bachillerato y que me acompaña hoy que cierro este capítulo.

Al PUEP, por abrirme las puertas al área de la psicología a la que pienso dedicarme el resto de mi vida.

A mi tutor, el Dr. Felipe Cruz y a los miembros de mi comité, la Dra. Gabriela Orozco, el Dr. Óscar Arias, la Dra. Azalea Reyes y la Dra. Itzel Galán, por su paciencia y dedicación como mis guías durante mi proceso de titulación.

A la Dra. Andrea Herrera, por su soporte en aspectos metodológicos, que permitió la aprobación del protocolo dentro del hospital.

A la Mtra. Lety López, por compartir su conocimiento y experiencia conmigo.

A mis padres, Patricia y Luis Martín, por su apoyo incondicional durante este proceso y por estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mis hermanos, Martín y Andrés, por ser mi soporte emocional y seres humanos en quienes puedo confiar plenamente.

A Lydia, Dany, Rodrigo, Iván, Erika y Alma, mis compañeros durante la especialización, con quienes compartí muchas horas de crecimiento académico y personal.

A Liz, Héctor, Nara, Gabo, Adán, Elizabeth y Jessica, mis compañeros en la Unidad de Trastornos de Movimiento y Sueño, con quienes conviví y complementé mi formación con su conocimiento en otras áreas.

A Alma y Paola, por su tiempo invertido en la ejecución del protocolo.

A Luis Angel, por ser un excelente compañero.

A Lalo Galindo, por ser un gran amigo y consejero.

A los participantes, que ofrecieron amablemente unas horas de su tiempo para ser parte de la investigación.

A todos mis familiares y amigos no mencionados previamente que, aunque no participaron directamente en el proyecto, son parte importante en este momento de mi vida.

A mi corteza prefrontal, por permitirme controlar mi conducta en momentos difíciles.

"Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro."

— Santiago Ramón y Cajal

"Nothing in neuroscience makes sense except in the light of behavior."

— Gordon M. Shepherd

"In examining disease, we gain wisdom about anatomy and physiology and biology.

In examining the person with disease, we gain wisdom about life."

— Oliver Sacks

Contenido

Resumen.....	XI
Abstract.....	XII
1. El movimiento y sus trastornos.....	1
1.1. Movimiento.....	1
1.1.1. Corteza cerebral.....	1
1.1.2. Tallo cerebral.....	3
1.1.3. Ganglios basales.....	3
1.1.4. Cerebelo.....	6
1.2. Trastornos de movimiento.....	9
1.2.1. Enfermedad de Parkinson.....	9
1.2.2. Temblor esencial.....	25
2. Síntomas no motores en enfermedad de Parkinson y temblor esencial.....	35
2.1 Introducción.....	35
2.2. Psiquiátricos.....	38
2.2.1. Depresión.....	38
2.2.2. Ansiedad.....	39
2.2.3. Apatía.....	41
2.2.4. Obsesiones y cambios de personalidad.....	42
2.2.5. Psicosis.....	43
2.3. Sensoriales.....	43
2.3.1. Olfato.....	43
2.3.2. Vista.....	44
2.3.3. Audición.....	45
2.3.4. Dolor.....	45
2.4. Sueño.....	47
2.4.1. Trastorno conductual se sueño MOR.....	47
2.4.2. Insomnio.....	48
2.4.3. Apnea.....	48
2.4.4. Somnolencia diurna excesiva.....	48
2.5. Autonómico.....	49

2.6. Fatiga	50
2.7. Calidad de vida	50
3. Cognición en enfermedad de Parkinson y temblor esencial	51
3.1. Alteraciones cognitivas en enfermedad de Parkinson.....	51
3.2. Alteraciones cognitivas en temblor esencial.....	59
3.3. Temblor esencial vs. enfermedad de Parkinson.....	62
4. Métodos	65
4.1. Planteamiento del problema.....	65
4.2. Variables	70
4.3. Tipo de estudio y diseño	72
4.4. Muestra	73
4.5. Instrumentos.....	75
4.6. Procedimiento	78
4.7. Análisis estadístico.....	79
5. Resultados	81
5.1. Demográficos.....	81
5.2. Enfermedad de Parkinson vs. temblor esencial.....	83
6. Discusión.....	95
6.1. Implicaciones terapéuticas	102
6.2. Limitaciones.....	104
6.3. Perspectivas.....	104
7. Conclusiones	107
8. Referencias.....	109
9. Apéndices.....	117

Lista de figuras

- Figura 1 Subdivisiones de la corteza frontal implicadas en la producción del movimiento.
- Figura 2 Sistema de ganglios basales. Corte coronal a la altura de la sección frontal del cerebro.
- Figura 3 Vía directa e indirecta de los ganglios basales.
- Figura 4 Anatomía y nomenclatura del cerebelo humano. Vista dorsal de la corteza cerebelosa derecha.
- Figura 5 Circuito de retroalimentación del cerebelo para la corrección de movimientos.
- Figura 6 La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida de pigmentación de la sustancia nigra en comparación con el control. Corte transversal del mesencéfalo con inmunohistoquímica para tirosina hidroxilasa.
- Figura 7 Pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia nigra en pacientes con EP idiopático.
- Figura 8 Sección de la corteza cerebelar de un caso de temblor esencial. Se observa ensanchamiento de segmentos dendríticos en las células de Purkinje. Marcaje con calbidina.
- Figura 9 Síntomas clínicos asociados a la progresión de la enfermedad de Parkinson.
- Figura 10 Comparación por grupos de los resultados en el MDS-UPDRS parte I.

Lista de tablas

- Tabla 1 Criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).
- Tabla 2 Etapas en la evolución de la patología relacionada a enfermedad de Parkinson.
- Tabla 3 Escala de Hoehn y Yahr.
- Tabla 4 Fármacos recomendados en el tratamiento de enfermedad de Parkinson.
- Tabla 5 Criterios de inclusión/exclusión de temblor esencial de acuerdo a la Sociedad de Trastornos de Movimiento.
- Tabla 6 Diferenciación clínica entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

Tabla 7	Fármacos recomendados en el tratamiento de temblor esencial
Tabla 8	Trastornos de ansiedad según el DSM-V.
Tabla 9	Características generales del dolor en 123 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.
Tabla 10	Criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en enfermedad de Parkinson.
Tabla 11	Datos demográficos de la muestra por grupo
Tabla 12	Actual consumo de fármacos por grupo.
Tabla 13	Inventario de Depresión de Beck (BDI) e Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) por grupo.
Tabla 14	Inventario de actividades de la vida diaria en adultos mayores (INACVIDIAM) por grupo.
Tabla 15	Escala de somnolencia diurna de Epworth (ESE) y MDS-UPDRS Parte 1 por grupo.
Tabla 16	Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, por grupo.
Tabla 17	Subescalas de Orientación del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 18	Subescalas de Atención y concentración del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 19	Subescalas de Memoria del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 20	Subescalas de Lenguaje del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 21	Subescalas de Lectura y escritura del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 22	Subescalas de Funciones ejecutivas del NEUROPSI breve por grupo.
Tabla 23	Coefficientes de correlación de Spearman entre la ejecución total en el NEUROPSI breve por grupo y otros síntomas no motores.
Tabla 24	Propuesta de intervención integral a pacientes con temblor esencial.
Tabla 25	Propuesta de intervención integral a pacientes con enfermedad de Parkinson.

Lista de apéndices

Apéndice A	Datos demográficos de los participantes con enfermedad de Parkinson por consumo de fármaco
Apéndice B	Escalas de síntomas no motores de los participantes con enfermedad de Parkinson por consumo de fármaco

- Apéndice C Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, de los participantes con enfermedad de Parkinson por consumo de fármaco
- Apéndice D Datos demográficos de los participantes con temblor esencial por consumo de fármaco
- Apéndice E Escalas de síntomas no motores de los participantes con temblor esencial por consumo de fármaco
- Apéndice F Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, de los participantes con temblor esencial por consumo de fármaco

Lista de abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina
APA	Asociación Estadounidense de Psiquiatría
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATV	Área tegmental ventral
BAI	Inventario de ansiedad de Beck
BDI	Inventario de depresión de Beck
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CCA	Corteza del cíngulo anterior
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, décima edición
COF	Corteza orbitofrontal
CPF DL	Corteza prefrontal dorsolateral
DA	Dopamina
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCL-EP	Deterioro cognitivo leve asociado a enfermedad de Parkinson
DDEL	Dosis diaria equivalente de levodopa
DE	Desviación estándar
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
ECP	Estimulación cerebral profunda
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
ESS	Escala de somnolencia de Epworth
EP	Enfermedad de Parkinson
ERM	Espectroscopía por resonancia magnética
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GP	Globo pálido
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo

H&Y	Escala de Hoehn y Yahr
INACVIDIAM	Inventario de actividades de la vida diaria en adultos mayores
fMRI	Imagen por resonancia magnética funcional
ITD	Imagen por tensor de difusión
LTP	Potenciación a largo plazo
MBV	Morfometría basada en voxel
MDS	Sociedad de Trastornos de Movimiento
MDS-UPDRS	Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos de Movimiento
MEG	Magnetoencefalograma
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i> (Mini examen del estado mental)
MoCA	Evaluación Cognitiva Montreal
MOR	Movimiento ocular rápido
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NA	Noradrenalina
NEUROPSI	Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMSquest	Cuestionario de síntomas no motores
PET	Tomografía por emisión de positrones
RBANS	Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico
SN	Substancia nigra
SNC	Sistema nervioso central
SNM	Síntomas no motores
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
SNpc	Substancia nigra pars compacta
SNpr	Substancia nigra pars reticulata
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TCM	Trastorno conductual de sueño MOR
TE	Temblor esencial
TH	Tirosina hidroxilasa
UTMS	Unidad de Trastornos de Movimiento y Sueño
UK PDSBB	Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido

Resumen

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) y el temblor esencial (TE) son trastornos de movimiento que tienen etiologías diferentes; la EP se debe a una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta, mientras que el TE se ha asociado a alteraciones cerebelosas. A pesar de esta distinción, las características clínicas pueden ser similares. En estos pacientes se presentan tanto síntomas motores como síntomas no motores (SNM), ambos influyen en la calidad de vida del paciente, pero la caracterización e intervención de los últimos no ha sido bien definida. El objetivo de esta investigación fue analizar si existen patrones diferenciales de presentación de síntomas no motores entre sujetos con diagnóstico de EP y sujetos con diagnóstico de TE.

Métodos. Se reclutó a 23 sujetos con EP y 19 con TE, ambos grupos pareados en edad, escolaridad y tiempo de enfermedad. El diseño fue transversal, abierto y observacional. Las siguientes evaluaciones fueron aplicadas: el Inventario de Depresión de Beck (BDI), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), evaluación de calidad de vida INACVIDIAM, evaluación neuropsicológica breve NEUROPSI y MDS-UPDRS parte I.

Resultados. Los sujetos con EP tuvieron mayores síntomas de depresión, ansiedad y somnolencia diurna; además el grupo de TE reportó mayor satisfacción y menor dificultad en las actividades de su vida diaria. El grupo de EP tuvo peor ejecución en la subescala de detección visual del NEUROPSI, pero mejor en la tarea de secuenciación. Finalmente, los sujetos con EP tuvieron mayor puntuación en somnolencia diurna, estreñimiento y el total del MDS-UPDRS.

Discusión. Los pacientes con TE y EP experimentan un conjunto de SNM, no obstante, en EP la mayoría de estos síntomas tienen mayor intensidad. Los profesionales clínicos deben considerar a los SNM en la evaluación e intervención de estos trastornos.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, temblor esencial, síntomas no motores, cognición, neuropsicología.

Abstract

Introduction. Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) are movement disorders which have different etiologies; PD is caused by a degeneration of dopaminergic cells in the pars compacta of the substantia nigra, whereas ET is linked to cerebellar damages. Despite this distinction, the clinical features may be similar. These patients undergo both motor symptoms and non-motor symptoms (NMS) which impair quality of life, however, characterization and intervention of these has not been well established. The aim of this study was to analyze whether there are differential patterns of NMS presentation between subjects diagnosed with PD and subjects diagnosed with ET.

Methods. We recruited 23 PD subjects and 19 ET subjects, both groups were paired by age, years of schooling and time of disease. The design was cross-sectional, open and observational. The next assessments were conducted: Beck's Depression Inventory (BDI), Beck's Anxiety Inventory (BAI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), quality of life assessment INACVIDIAM, brief neuropsychological assessment NEUROPSI and MDS-UPDRS part I.

Results. Subjects with PD had greater symptoms of depression, anxiety and daytime sleepiness; In addition, ET group reported greater satisfaction and less difficulty in the activities of their daily life. The PD group had worse execution in the NEUROPSI's visual detection subscale, but better in the sequencing task. Finally, subjects with PD had higher scores in daytime sleepiness, constipation and the total MDS-UPDRS.

Discussion. PD and ET patients experience a set of NMS, however, in PD the most of these symptoms were worse. Clinical professionals must consider NMS in assessment and treatment of these disorders.

Keywords: Parkinson's disease, essential tremor, non motor symptoms, cognition, neuropsychology

1. El movimiento y sus trastornos

1.1 Movimiento

La palabra “movimiento” proviene del latín *movere*, que significa “mudar de un lado a otro” y el sufijo *miento* que señala “acción y efecto”, por lo tanto, este concepto indica el cambio de posición de un cuerpo. En los seres vivos, incluyendo al ser humano, el movimiento es una capacidad innata, que permite a los individuos interactuar con su ambiente, explorarlo y obtener recursos de él.

En esta sección se describen las estructuras de sistema nervioso central (SNC) que están implicadas en el movimiento, entre las cuales se incluye la corteza cerebral, el tallo cerebral, los ganglios basales y el cerebelo.

1.1.1. Corteza cerebral.

Se han descrito algunas regiones de la neocorteza que están relacionadas con los movimientos voluntarios, en orden anterior a posterior son: la corteza prefrontal, la corteza premotora, la corteza motora suplementaria, la corteza motora primaria, y áreas sensoriales posteriores (Figura 1) (Kolb & Whishaw, 2003a, 2003b).

La corteza motora primaria y la corteza premotora contienen a lo que se le conoce como el “diccionario de movimientos”. Por otro lado, la corteza prefrontal organiza los planes para los movimientos, esta información viaja hacia la corteza premotora y de ahí hacia la corteza motora

primaria, en esta corteza la información de los movimientos es más elemental que en la corteza premotora. Las áreas sensoriales posteriores envían información a la corteza motora primaria para la ejecución de movimientos automáticos y relevan también a regiones prefrontales para la formulación de movimientos más complejos. Dicho en otras palabras, la planeación del movimiento se lleva a cabo en la corteza prefrontal, la secuenciación en la corteza premotora junto con la corteza motora suplementaria, los elementos individuales de los movimientos en la corteza motora primaria y la información sensorial usada para la producción del movimiento proviene de la neocorteza posterior (Kolb & Whishaw, 2003a).

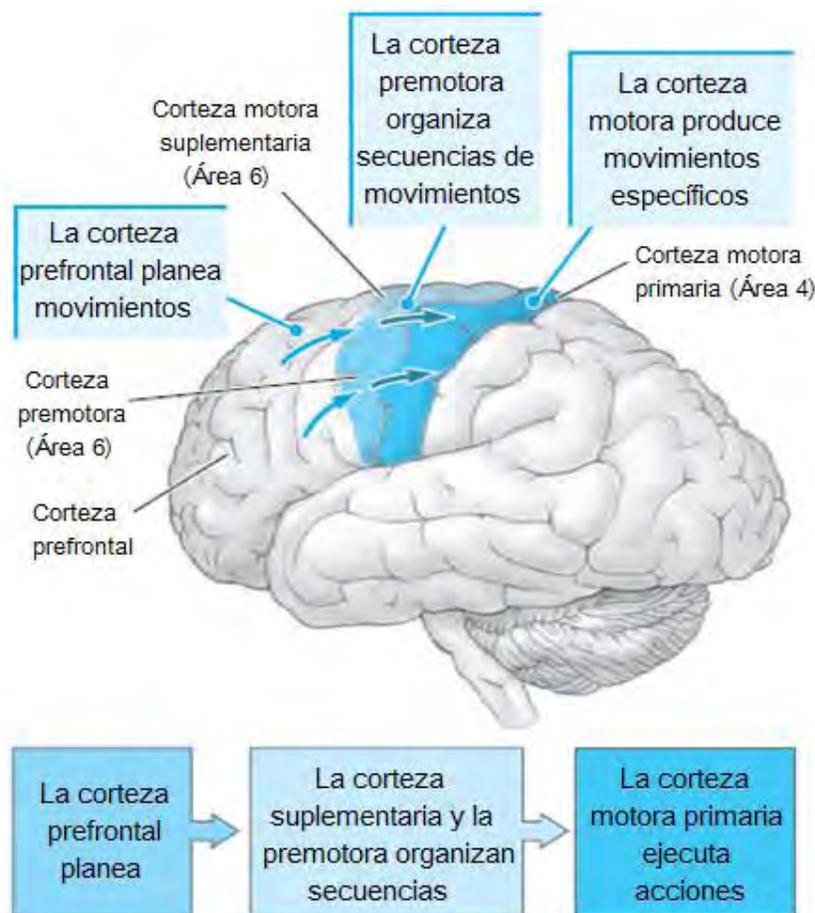


Figura 1. Subdivisiones de la corteza frontal implicadas en la producción del movimiento. Adaptado de (Kolb & Whishaw, 2003b).

1.1.2. Tallo cerebral.

El tallo cerebral tiene una relevancia importante en movimientos relacionados con la ingesta de alimentos y líquidos así como la conducta sexual, Además interviene en el mantenimiento de la postura, la realización de movimientos coordinados de las extremidades, el nadar o caminar. En animales no humanos también representa un rol importante en conductas de acicalamiento y construcción de nidos (Kolb & Whishaw, 2003a).

1.1.3. Ganglios basales.

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos del prosencéfalo (Figura 2) que tienen conexiones con la corteza cerebral y el mesencéfalo. El caudado y putamen son dos de las estructuras más sobresalientes de este grupo, ambos generan un conjunto que se encuentra debajo de la corteza frontal, parte del caudado extiende una “cola” hacia el lóbulo temporal que termina en la amígdala (Kolb & Whishaw, 2003a).

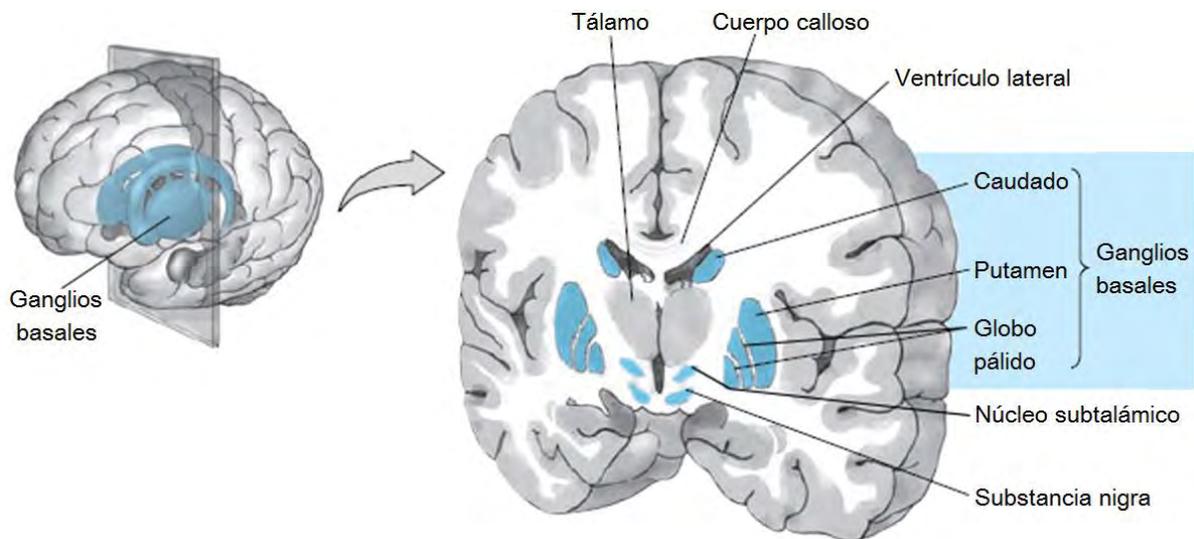


Figura 2. Sistema de ganglios basales. Corte coronal a la altura de la sección frontal del cerebro. Adaptado de (Kolb & Whishaw, 2003b).

Este conjunto de núcleos tienen dos aferencias principales: (1) todas las áreas de neocorteza y corteza límbica y, (2) la proyección dopaminérgica de la sustancia nigra. Las eferencias principales se dirigen hacia la corteza motora y la sustancia nigra (Kolb & Whishaw, 2003a).

Se ha propuesto (Alexander & Crutcher, 1990) que los ganglios basales forman parte del circuito ganglio-tálamo-cortical, el cual es responsable del movimiento voluntario, se compone de dos vías: una vía directa y otra indirecta (Figura 3).

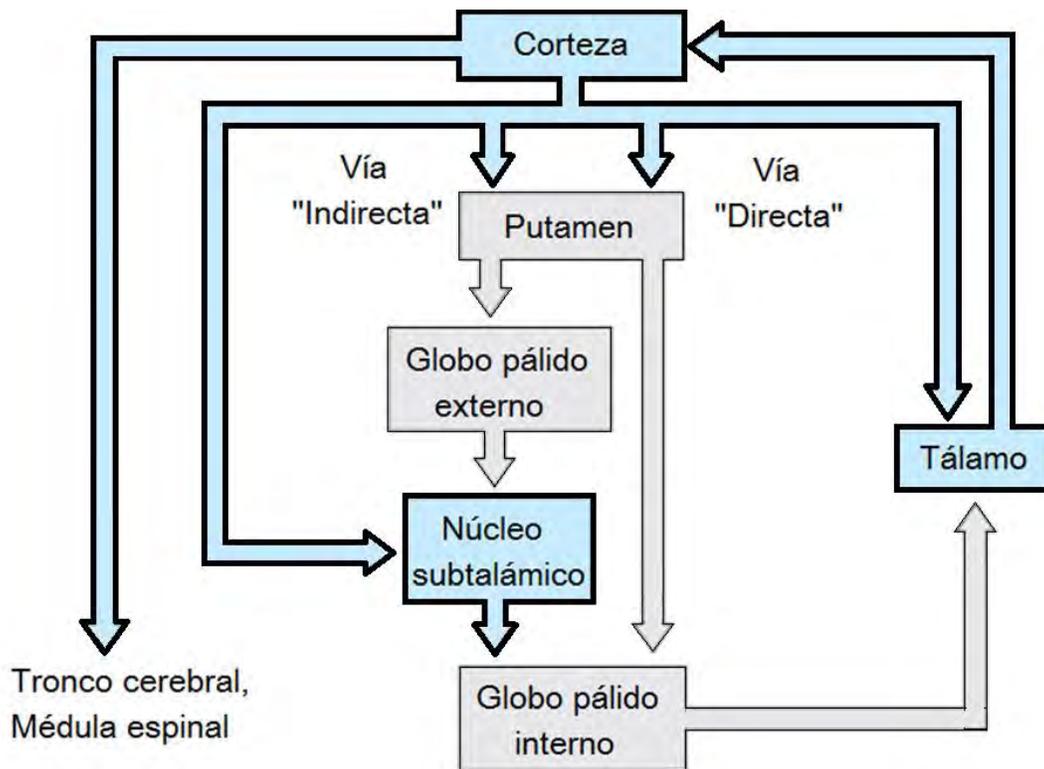


Figura 3. Vía directa e indirecta de los ganglios basales. El contorno grueso indica partes excitadoras de la vía (Glutamato); el contorno delgado señala partes inhibitorias (GABA). Adaptado de (Kolb & Whishaw, 2003a).

Ambas vías convergen en un área de los ganglios basales que se conoce como el globo pálido interno (GPi), el cual tiene proyecciones inhibitoras (regulado por GABA) hacia el tálamo, que a su vez releva información, de forma excitadora (regulado por glutamato), hacia la corteza motora (Alexander & Crutcher, 1990).

En la corteza motora la información puede ir hacia dos direcciones: (1) al tallo cerebral y la médula espinal, donde resulta en una acción motora, o (2) hacia el estriado (es decir, el caudado y el putamen) que es considerado como el input de los ganglios basales (Alexander & Crutcher, 1990).

Del estriado hay nuevamente dos relevos: (1) la vía directa hacia el GPi es inhibitoria por medio de GABA y sustancia P, mientras que (2) la vía indirecta pasa primero por el globo pálido externo (GPe) de forma inhibitoria con GABA, luego el GPe se conecta con el núcleo subtalámico también inhibiendo con GABA; el núcleo subtalámico es excitador (glutamato) y, debido a que se inhibe su inhibición con los relevos antes mencionados, es capaz de excitar al GPi (Alexander & Crutcher, 1990).

Por lo tanto, la actividad de la vía directa produce inhibición en el GPi, lo cual hará que el tálamo sea libre de excitar a la corteza motora y amplificar el movimiento, por el contrario, la actividad de la vía indirecta produce excitación en el GPi que provocará que el tálamo sea inhibido reduciendo sus eferencias hacia la corteza motora y, por lo tanto, la fuerza de los movimientos (Kolb & Whishaw, 2003a).

Adicionalmente, se sabe que la actividad del estriado es dependiente del equilibrio entre dopamina y acetilcolina (Barone, 2010).

Los ganglios basales reciben aferencias de dos fuentes principales: (1) áreas de la neocorteza y del sistema límbico y (2) de la sustancia nigra. Por otro lado, los ganglios basales envían eferencias de vuelta a la corteza motora y a la sustancia nigra (Kolb & Whishaw, 2003a).

La sustancia nigra (SN) es un núcleo que se encuentra en el mesencéfalo, anatómicamente es heterogéneo con variaciones regionales en sus proyecciones estriatales (Gibb & Lees, 1991) Como su nombre lo indica tiene una coloración oscura resultado de la neuromelanina, un pigmento que se encuentra en neuronas dopaminérgicas. La SN se ha dividido clásicamente en dos partes: la región dorsomedial o pars compacta y la región ventrolateral o pars reticulata (Deniau, Hammond, Ritzk, & Feger, 1978). La SN envía proyecciones dopaminérgicas hacia el estriado, la llamada vía nigroestriatal, modulando así su actividad (Björklund & Dunnett, 2007).

En conclusión, los ganglios basales ajustan la fuerza asociada a cada movimiento, por lo tanto son parte importante del control motor, por ello, el daño en estos núcleos puede producir movimientos involuntarios o rigidez para ejecutar movimientos (Kolb & Whishaw, 2003a).

1.1.4. Cerebelo.

El cerebelo es parte del sistema nervioso central y se encarga tanto de la adquisición como el mantenimiento de las habilidades motoras. Se encuentra detrás de la corteza cerebral a la altura del tallo y, a pesar de su tamaño, contiene la mitad de las neuronas del sistema nervioso (Kolb & Whishaw, 2003a).

Este órgano se compone de dos hemisferios, divididos por una estructura llamada vermis. Tanto el vermis como los hemisferios se subdividen en diferentes lóbulos (Figura 4). Los lóbulos

realización de una tarea, lo cual contribuye a un mejor control de movimiento. El cerebelo hace posible este *timing* tanto en secuencias de movimiento como en percepción.

Adicionalmente, el cerebelo realiza ajustes con el objetivo de mantener la efectividad en los movimientos (Kolb & Whishaw, 2003a). Para ello hay un sistema de retroalimentación: el cerebelo recibe información acerca de las instrucciones de movimiento que se envían a las neuronas motoras por medio del núcleo olivar inferior, mientras que recibe información del movimiento real por el tracto espinocerebeloso, la cual es una vía sensorial que proviene de la médula espinal. Al comparar la intención del movimiento con el movimiento real, el cerebelo calcula las correcciones necesarias y envía esta información a la corteza (Figura 5).

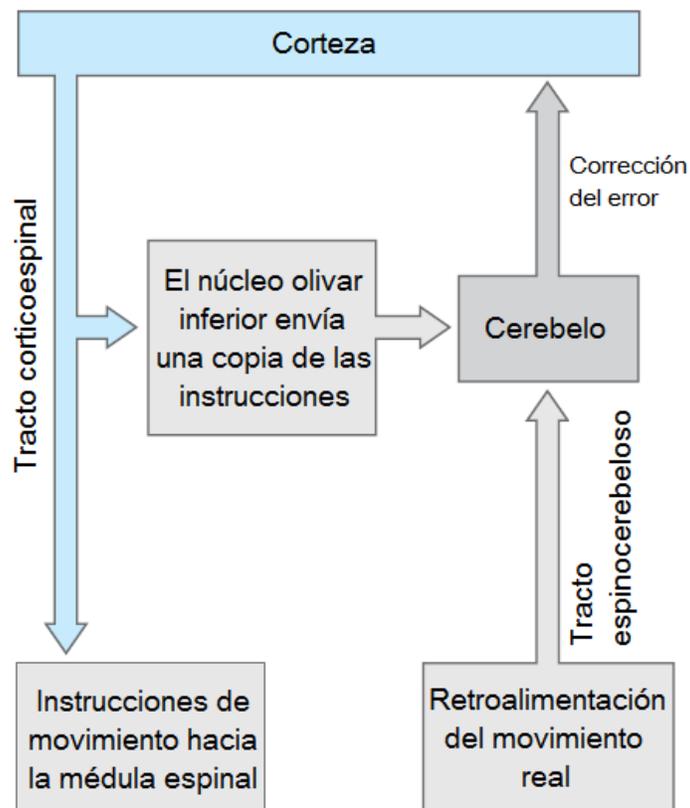


Figura 5. Circuito de retroalimentación del cerebelo para la corrección de movimientos. Adaptado de (Kolb & Whishaw, 2003a).

Morfológicamente, la corteza del cerebelo está compuesta por células granulares, células de Purkinje, células de Golgi y células en canasta. Las células de Purkinje son GABAérgicas y tienen un gran tamaño, además son el output de la corteza cerebelosa (Voogd & Glickstein, 1998).

1.2. Trastornos de movimiento

Gran parte de la investigación y el trabajo clínico en psiquiatría, neurología, psicofarmacología y psicología se ha enfocado en los trastornos de movimiento, los cuales son un grupo de afecciones que inciden en funciones motoras generales o grupos específicos de músculos. Estas alteraciones pueden caracterizarse por exceso o falta de movimiento, es decir, hiperkinético o hipocinético respectivamente. Los signos causados por estos trastornos son involuntarios, espontáneos y desaparecen durante el sueño, a excepción algunas formas de mioclonía, espasmos y hemibalismo (Yung, 1983).

El sistema extrapiramidal, así como los sistemas dopaminérgico, colinérgico y GABAérgicos juegan un papel significativo en estos mecanismos. Debido a la complejidad de estos síndromes y a la etiología variable puede resultar difícil discriminar entre diferentes desórdenes si no se tiene una evaluación y seguimiento exhaustivo (Yung, 1983).

1.2.1. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el principal trastorno de movimiento a nivel mundial, es además el segundo desorden neurodegenerativo con mayor frecuencia, solo superado por la enfermedad de Alzheimer (De Lau & Breteler, 2006; Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

Cerca del 90% de los casos de EP son esporádicos (o idiopáticos) (De Lau & Breteler, 2006), mientras que solamente alrededor del 10% de los casos representa todas las formas heredables de EP (Poewe et al., 2017).

1.2.1.1. Historia.

James Parkinson, un médico de Londres, hizo la primera descripción formal de esta enfermedad, a la cual define como “Parálisis agitante” o *Shaking palsy* en inglés (Parkinson, 1817). Esta descripción se basa en 6 estudios de caso con los que James Parkinson tuvo contacto, los cuales entraban dentro de su clasificación. La descripción general del padecimiento se enuncia en la oración siguiente:

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured (Parkinson, 1817, p. 1).

Jean-Martin Charcot, quien fue considerado el padre de la neurología clínica, denominó a este padecimiento como “enfermedad de Parkinson” a finales del siglo XIX, en honor a su primer descriptor (García, Sauri-Suárez, Meza-Dávalo, & Lucino-Castillo, 2008).

Konstantin Nikolaevich Tretiakoff (26 de diciembre de 1892- 1958), un neuropatólogo Ruso, fue el primero en observar la asociación entre la EP y las alteraciones en la sustancia nigra, lo cual fue publicado en su tesis doctoral en 1919 para la Universidad de París (Lees, Selikhova, Andrade, & Duyckaerts, 2008). El trabajo se tituló “Estudio de la anatomía patológica del locus niger de Soemerring y su relevancia en la patogénesis de cambios en el tono muscular en la enfermedad de Parkinson” (*Contribution a l’Etude de L’Anatomie pathologique du Locus Niger*

de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et De La Maladie de Parkinson en francés).

La investigación consistió en el análisis de la SN de 54 cerebros, de los cuales 9 pertenecían a personas que habían tenido EP, 6 de ellos presentaron una marcada pérdida de las células pigmentadas en la SN, en algunas de las células restantes se observó la presencia de cuerpos celulares a los que Tretiakoff llamó “Cuerpos de Lewy” en reconocimiento a Friedrich Lewy, quien los describió 7 años antes (Lees et al., 2008).

1.2.1.2. Epidemiología.

Se estima que la EP tiene una prevalencia entre el 0.3% para países desarrollados, además la incidencia se ha reportado de entre 8 y 18 pacientes por cada 100,000 habitantes al año (De Lau & Breteler, 2006).

Algunos estudios han reportado una mayor prevalencia de EP en hombres que en mujeres, se ha propuesto el papel neuroprotector, antioxidante o antiapoptótico de los estrógenos como una explicación posible explicación a esta diferencia entre sexos (Saunders-Pullman, 2003). Otras explicaciones propuestas como las diferencias específicas de sexo a exposición a factores de riesgo ambientales, tales como la exposición a pesticidas o antecedentes de traumatismo craneoencefálico, pueden explicar estas disparidades (Poewe et al., 2017).

Se ha calculado que la prevalencia de la EP en personas mayores de 50 años aumentará un poco más del 100% entre 2005 y 2030, lo cual se calculó a partir de muestras de diversos centros ubicados en algunos de los países con mayor población (Dorsey et al., 2007).

En México (Secretaría de Salud, 2010) se ha estimado que la incidencia de EP va de entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año.

1.2.1.3. Diagnóstico.

Este trastorno entra en la categoría de trastornos de movimiento hipocinéticos, debido sus manifestaciones (Kolb & Whishaw, 2003a). La enfermedad se caracteriza por rigidez muscular, lentitud en los movimientos (bradicinesia), temblor en reposo e inestabilidad (Carlson, 2006).

En la actualidad no está disponible una prueba o marcador para el diagnóstico de la EP, estudios de imagen como la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT, por sus siglas en inglés) o tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) pueden ser de utilidad para el proceso diagnóstico y, aunque su uso y disponibilidad ha aumentado en los últimos años, sigue siendo limitado para la investigación epidemiológica basada en poblaciones (De Lau & Breteler, 2006; Poewe et al., 2017).

Por lo tanto, el diagnóstico en estudios epidemiológicos está fundamentado principalmente en los síntomas clínicos; el diagnóstico clínico de EP es especialmente complicado al inicio de la enfermedad, no obstante, se puede mejorar la exactitud del diagnóstico con un seguimiento de la progresión del trastorno, la aparición de síntomas adicionales y la respuesta a la levodopa (De Lau & Breteler, 2006). Los criterios para su diagnóstico se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).

Paso 1: Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

- Rigidez muscular
 - Temblor en reposo de 4–6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva
-

Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de parkinsonismo:

1. Historia de infartos cerebrales de repetición con progresión brusca de características parkinsonianas
2. Historia de traumatismos craneales repetidos
3. Historia de encefalitis diagnosticada
4. Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas
5. Más de un pariente afectado
6. Remisión mantenida de los síntomas
7. Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años de evolución
8. Parálisis supranuclear de la mirada
9. Signos cerebelosos
10. Compromiso autonómico severo temprano
11. Demencia severa temprana con trastornos de la memoria, lenguaje y praxias
12. Signo de Babinski
13. Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computarizada (TC)
14. Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (excluida la malabsorción).
15. Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

Paso 3: Características que apoyan un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

- Comienzo unilateral
- Temblor de reposo presente
- Enfermedad progresiva
- Asimetría persistente al comienzo
- Excelente respuesta (70–100%) a la levodopa
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a la levodopa por ≥ 5 años
- Curso clínico de ≥ 10 años

Nota: Adaptado de (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992).

1.2.1.4. Fisiopatología.

Se ha documentado (Carlson, 2006; Kolb & Whishaw, 2003a) que este trastorno es consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc; Figura 6), la cual proyecta al núcleo caudado y putamen. Esta proyección tiene por nombre “vía nigroestriatal” y una de sus funciones se relaciona con el control del movimiento (Saunders-Pullman, 2003). Además se ha observado que estos pacientes tienen una acumulación de la proteína intracelular, α -sinucleína; esta acumulación produce cuerpos de Lewy (Poewe et al., 2017).

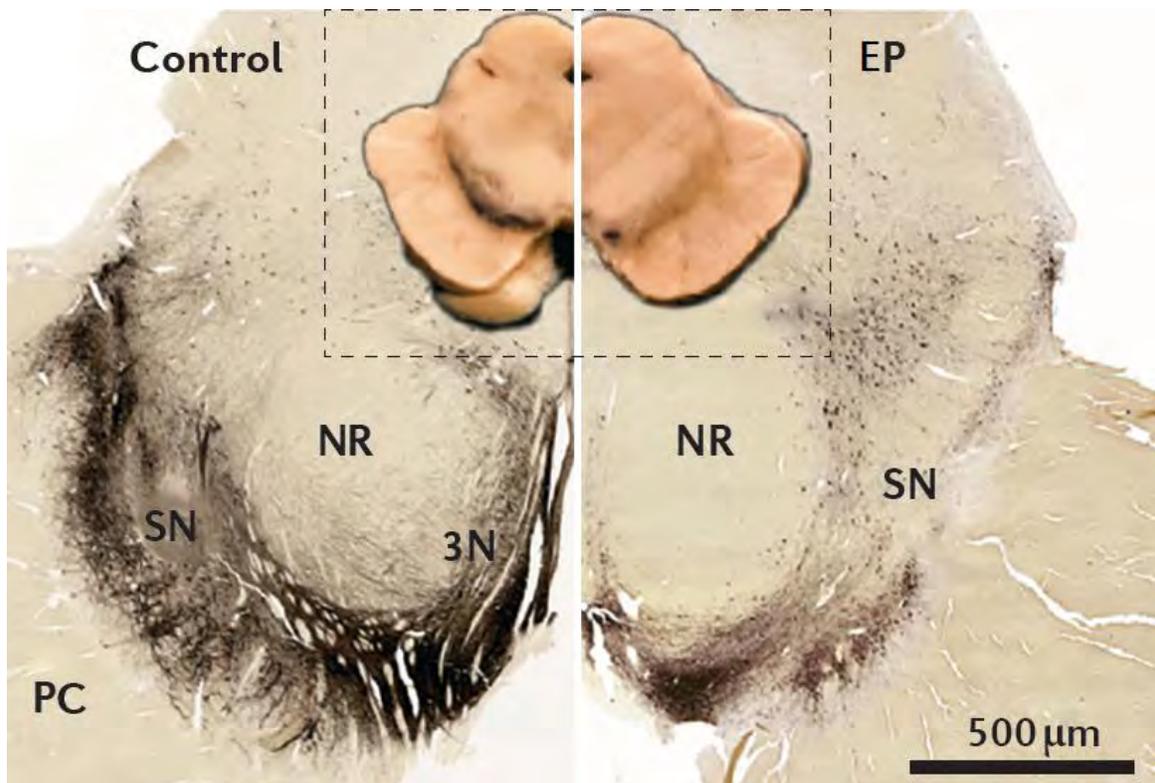


Figura 6. La enfermedad de Parkinson (EP) (Panel derecho) se caracteriza por la pérdida de pigmentación de la sustancia nigra (SN) en comparación con el control (Panel izquierdo). Corte transversal del mesencéfalo con inmunohistoquímica para tirosina hidroxilasa. NR = Núcleo rojo; PC = Pedúnculo cerebeloso; 3N = Fibras del tercer nervio. Adaptado de (Poewe et al., 2017).

Ambas características (muerte de células de la SNpc y aparición de cuerpos de Lewy) son específicas para el diagnóstico definitivo de la EP idiopática cuando se aplican en conjunto (Poewe et al., 2017).

Alrededor del 85% de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, que envían proyecciones hacia el putamen (la parte predominantemente motora del estriado), han muerto cuando los síntomas motores de la EP comienzan a presentarse (Agid, 1991).

La pérdida de las neuronas dopaminérgicas continúa de forma crónica a través del curso de la enfermedad (Figura 7). La tasa de pérdida de la sustancia nigra es de alrededor de 1% al año (10 neuronas por día) en comparación con los sujetos controles que solo pierden el 0.5% anualmente (Agid, 1991).

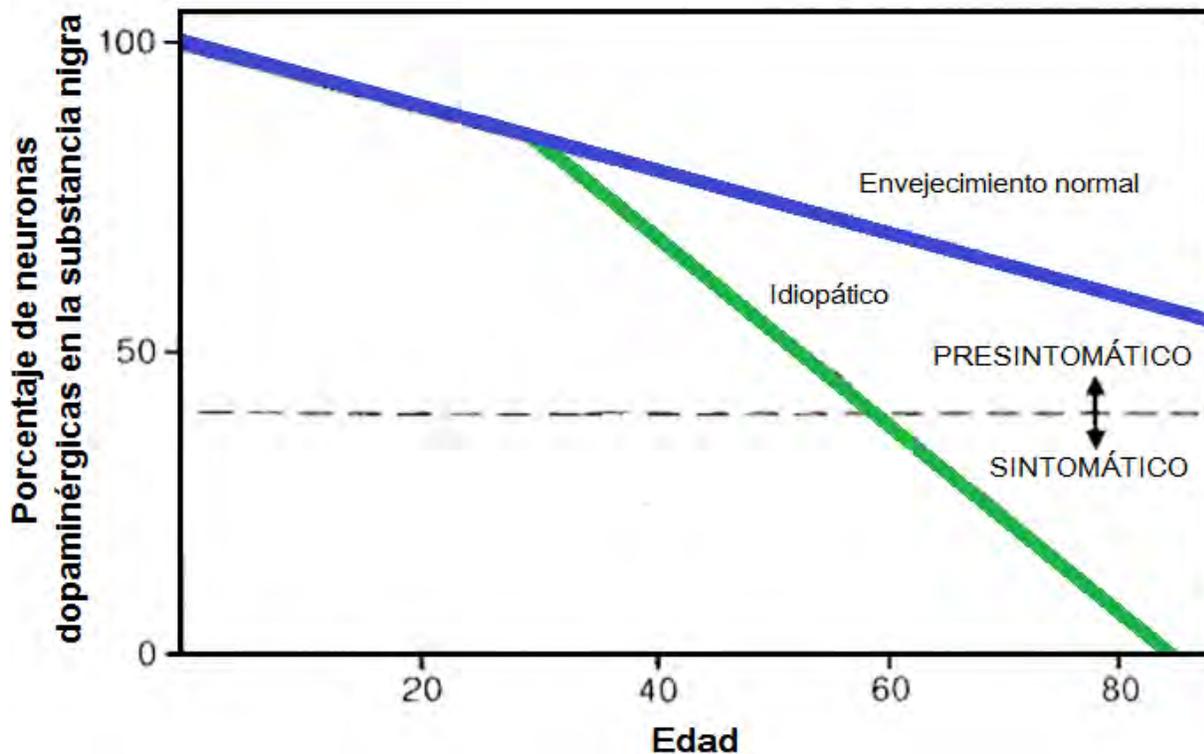


Figura 7. Pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia nigra en pacientes con EP idiopático. Adaptado de (Agid, 1991).

A pesar de que la dopamina es el principal neurotransmisor afectado, muchos otros sistemas de neurotransmisión se ven involucrados en la patología y en la presentación de síntomas (Barone, 2010):

- **Acetilcolina:** En pacientes con EP se ha observado una disminución del número de células en el núcleo basal de Meynert, una estructura anterior al GP, la cual contiene colinacacetiltransferasa y células colinérgicas que proyectan hacia la corteza. Por ello, está asociada con las alteraciones motoras con deterioro cognitivo, trastornos de sueño, que son característicos de la enfermedad. Además se ha observado que la actividad de la acetilcolina está elevada en la ausencia de una modulación dopaminérgica adecuada.
- **Serotonina:** Este neurotransmisor es sintetizado en los núcleos del rafe; tanto el GP como la SN reciben proyecciones serotoninérgicas de aquéllos núcleos. Estas interacciones están alteradas en EP y son causantes de alteraciones del estado de ánimo, depresión y trastornos de sueño.
- **Noradrenalina:** Se ha observado que la noradrenalina está disminuida en pacientes con EP incluso desde etapas tempranas de la enfermedad, esta alteración está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad, con síntomas psiquiátricos y cognitivos.
- **Glutamato:** Es el neurotransmisor excitador más abundante del SNC y ejerce un papel importante en las vías directa e indirecta de los ganglios basales. La muerte de neuronas dopaminérgicas en EP se ha relacionado con una hiperactividad glutamatérgica en los ganglios basales, además el exceso de glutamato puede resultar en excitotoxicidad.

- GABA: El ácido γ -aminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Junto con el glutamato, tiene un papel relevante en la regulación motora de los ganglios basales, en particular las conexiones entre el estriado y el GP, así como entre el tálamo y la sección medial del GP y la SNpr. En EP, la pérdida de dopamina produce un aumento en la concentración de GABA en el estriado y un incremento en el output de esta área.

En suma, la EP se caracteriza por una alteración en la SN, la cual es acompañada de una patología extranigral extensiva que incluye afectaciones en los núcleos dorsalis motores del nervio glossofaríngeo y vago así como la zona reticular intermedia adyacente, algunos núcleos de la formación reticular y el del rafé, el complejo coeruleus-subcoeruleus, los núcleos magnocelulares del cerebro basal anterior y varios núcleos del tálamo y la amígdala (Braak et al., 2003)

El sistema de etapas de Braak se ha propuesto como una forma de clasificación de la patología basada en la presentación de cuerpos de Lewy, que ocurre de forma progresiva topográficamente desde el bulbo raquídeo, el mesencéfalo, diencéfalo y hacia la neocorteza (Braak et al., 2003; Braak, Ghebremedhin, Rüb, Bratzke, & Del Tredici, 2004). El sistema se ha organizado en 6 etapas como se presenta en la Tabla 2.

Las alteraciones fueron observadas en tejido humano post mortem, por medio de técnicas de inmunohistoquímica para marcar α -sinucleína. Cabe mencionar que esta propuesta ha tenido mucha controversia y no todos los grupos de estudio están conformes con su implementación. A pesar de ello, su relevancia subyace en la presentación de la EP como un síndrome progresivo que tiene otras características además de la degeneración de las vías basales del movimiento y que, además, inicia desde antes de la aparición de los síntomas motores. En suma, esta propuesta

ofrece una explicación fisiopatológica de la progresión misma de la enfermedad en estado post mortem, pero sigue existiendo la necesidad de un biomarcador para diagnóstico y severidad de EP in vivo. Cabe aclarar que la intención de los autores no es la de correlacionar la presentación de los síntomas con el sistema propuesto (Braak et al., 2003).

Tabla 2

Etapas en la evolución de la patología relacionada a enfermedad de Parkinson.

Etapa	Características
1. Bulbo raquídeo	Lesiones en los núcleos dorsales motores del nervio glossofaríngeo y vago y/o en la zona reticular intermedia. Bulbo olfatorio y núcleo anterior olfatorio.
2. Bulbo raquídeo y tegmento pontino	Patología de etapa 1 más lesiones en los núcleos caudales del rafe, porciones magnocelulares de la formación reticular (específicamente el núcleo reticular gigantocelular) y complejo coeruleus-subcoeruleus.
3. Mesencéfalo	Patología de la etapa 2 más alteración del mesencéfalo, específicamente en la sustancia nigra pars compacta.
4. Prosencéfalo basal y mesocorteza	Patología de la etapa 3 más lesiones prosencefálicas. Corteza involucrada, específicamente la mesocorteza temporal y la allocorteza. La neocorteza no está afectada.
5. Neocorteza	Patología de la etapa 4 más lesiones en áreas sensitivas de asociación de alto orden de la neocorteza y la neocorteza prefrontal.
6. Neocorteza	Patología de la etapa 5 más lesiones en áreas sensitivas de asociación de primer orden de la neocorteza y áreas premotoras, ocasionalmente cambios leves en áreas sensitivas primarias y el área motora primaria.

Nota: Adaptado de (Braak et al., 2003).

1.2.1.5. Etiología.

Existe mucha información en la literatura acerca de las causas de la EP. Se han realizado estudios para evaluar si el tener familiares con la misma enfermedad representa un factor de riesgo. Un trabajo en España, utilizando el diseño de casos y controles encontró que pacientes con EP reportaron una frecuencia significativamente mayor de historia familiar de la enfermedad en comparación a los controles (16.2% y 4.7%, $p = 0.01$) (Morano, Jimenez-Jimenez, Molina, & Molina, 1994).

Por otra parte, un estudio de casos y controles realizado en el estado de California en Estados Unidos evaluó la historia familiar de EP y de otros desórdenes neurodegenerativos (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de movimiento). La incidencia acumulada de EP fue significativamente superior entre familiares de pacientes con este padecimiento en comparación a los controles (2.0% vs. 0.7%; RR = 3.4, 95% IC 1.9–5.9; $p = 0.0001$), es decir, tener una historia positiva familiar aumentaba 3.4 veces la posibilidad de padecer EP (Hartnett et al., 2010). Sin embargo estos estudios no profundizan en cuál es el mecanismo que provoca este aumento en el riesgo de padecer la enfermedad, que podría deberse a aspectos genéticos o ambientales.

A pesar de la baja proporción de casos heredables de EP en comparación con el total de casos (10%), los estudios en genética han brindado claves importantes para el entendimiento de los mecanismos de la enfermedad (Poewe et al., 2017), en estas investigaciones se ha relacionado la expresión de algunos genes con la presencia de EP, entre ellos se encuentran: SNCA (PARK1/PARK4), Parkin (PARK2), PARK3, UCH-L1 (PARK5), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), LRRK2 (PARK8), ATP13A2 (PARK9), PARK10, GIGYF2 (PARK11), PARK12,

Omi/HtrA2 (PARK13), PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK15) y PARK16 (Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011).

El estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-wide association study*), es análisis de una variación genética que se realiza con el objetivo de identificar la asociación del genoma humano a un rasgo observable; generalmente se centran en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y los rasgos de las enfermedades. Un estudio de GWAS a gran escala ha confirmado que algunos de los genes afectados en la forma heredable de la EP también muestran alteraciones en la EP idiopática, específicamente se encontraron 28 loci independientes que se asocian al riesgo para EP y, aunque el efecto de cada locus es pequeño, se demostró un efecto acumulativo substancial (OR = 3.31, 95% CI = 2.55–4.30; $P = 2 \times 10^{-16}$) (Nalls et al., 2014).

Una hipótesis que ha recibido atención es el posible efecto del ambiente como factor de riesgo para desarrollar EP. Lo cual se propagó con el descubrimiento de una potente neurotoxina: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), la cual causa una destrucción selectiva de las células dopaminérgicas de la SN en humanos y otros primates (Agid, 1991).

Una investigación de casos y controles encontró que el tener una historia de uso ocupacional de herbicidas resultó un factor que aumentaba las posibilidades al triple de presentar EP (Semchuk, Love, & Lee, 1992).

Además, otro estudio realizado en centros de atención en cinco países (Escocia, Suecia, Italia, Rumania y Malta), reportó un mayor riesgo para personas con alta exposición a pesticidas (OR=1.39, 95% CI=1.02–1.89) pero no se encontró resultados significativos para personas con baja exposición (OR=1.09, 95% CI=0.77–1.55) (Dick et al., 2007). En general, se sabe que los pesticidas pueden causar degeneración en el sistema dopaminérgico estriatal, así como

disfunción en la mitocondria, estrés oxidativo y agregación de α -sinucleína (Wirdefeldt et al., 2011).

Un meta-análisis analiza la relación del consumo de cigarrillos con la EP, a partir del cálculo con 45 estudios resultó que haber fumado en algún momento de la vida es un factor de protección (RR = 0.58, 95% IC 0.54 – 0.63), el cual pierde su efecto en personas que fumaron alguna vez y que dejaron de hacerlo (RR = 0.80, 95% IC 0.69 – 0.93), pero se mantiene en fumadores actuales (RR = 0.39, 95% IC 0.32 – 0.47) (Hernán, Takkouche, Caamaño-Isorna, & Gestal-Otero, 2002).

Aunque la causalidad de la relación ha sido debatida, estudios prospectivos parecen sugerir que es significativa. Además, investigaciones con diseño experimental han encontrado una correspondencia entre la nicotina y la proteína α -sinucleína, no obstante, el mecanismo molecular del efecto protector de cigarro en la EP sigue sin establecerse (Wirdefeldt et al., 2011).

1.2.1.6. Tratamiento.

El tratamiento más efectivo para este trastorno es la levodopa (L-3,4 dihidroxifenilalanina), que es el precursor de la dopamina, este fármaco actúa contrarrestando la falta de la dopamina y disminuye en gran medida los signos de la enfermedad. No obstante, su funcionalidad es limitada debido a que no detiene la degeneración nigroestriatal y con el tiempo, la respuesta positiva decae (Carlson, 2006).

Generalmente la levodopa se presenta junto con algún inhibidor de la descarboxilasa de ácidos aromáticos, (carbidopa o benserazida) para evitar su metabolismo periférico y aumentar la biodisponibilidad central (Poewe et al., 2017).

Otros fármacos que se utilizan para el tratamiento de EP son (Poewe et al., 2017): inhibidores de la monoamino oxidasa que aumentan la concentración sináptica de dopamina (e.g., selegilina y rasagilina); agonistas dopaminérgicos que favorecen la actividad de la dopamina a nivel postsináptico tales como el pramipexol (receptores de la familia D₂) y la rotigotina (receptores de la familia D₁ y D₂); anticolinérgicos, como el biperideno.

En pacientes iniciales, es decir, menores a 65 años o con Hoehn & Yahr de 1 a 2 (ver Tabla 3), se recomienda iniciar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos o amantadina para retrasar el inicio del consumo de levodopa (Secretaría de Salud, 2010).

Tabla 3

Escala de Hoehn y Yahr.

Etapa	Características
1.0	Participación unilateral
1.5	Participación unilateral y axial
2.0	Participación bilateral sin problemas con el equilibrio
2.5	Afección bilateral leve con recuperación en prueba de tracción
3.0	Afección bilateral de moderada a leve, inestabilidad postural, físicamente independiente
4.0	Incapacidad severa; aún puede caminar y estar de pie sin ayuda
5.0	Confinamiento a silla de ruedas; postrado en cama a menos que se le asista

Nota: Adaptado de (Goetz et al., 2004).

Es importante destacar que ninguno de estos tratamientos es curativo, sino que la EP mantiene su progresión. Por lo tanto, los tratamientos y las investigaciones deben enfocarse a reducir la progresión y, por lo tanto, el efecto incapacitante de la enfermedad (Poewe et al., 2017).

En la Tabla 4 se presenta una breve descripción de los tratamientos farmacológicos más utilizados en la EP, junto con su mecanismo de acción y los efectos secundarios asociados.

1.2.1.7. Pronóstico.

A lo largo de las últimas décadas el entendimiento de la fisiopatología y genética de la EP ha mejorado en gran medida, no obstante, los aspectos del pronóstico de la enfermedad siguen siendo poco claros (Macleod, Taylor, & Counsell, 2014).

Con el objetivo de conocer el progreso de la enfermedad y dar un seguimiento a los pacientes, se utiliza la escala de Hoehn y Yahr (Goetz et al., 2004), la cual se divide en niveles de gravedad que van del 1 al 5 dependiendo del avance de la enfermedad (Tabla 3).

La tasa de mortalidad en estos pacientes va de entre 1.2 y 2.4, con una tasa general de 1.5. La tasa de supervivencia disminuye en promedio 5% cada año acumulado desde el inicio de la enfermedad, por lo que la duración promedio desde el momento del diagnóstico a la muerte va de entre 7 y 14 años. Una mayor edad al inicio de la enfermedad y la presencia de demencia son factores predictores independientes de la mortalidad (Macleod et al., 2014).

Tabla 4

Fármacos recomendados en el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Levodopa/Carbidopa o Benserazida	Precursor de dopamina/Inhibidor de a aminoácido aromático descarboxilasa	Nausea, vómito, estreñimiento, alucinaciones, hipotensión, discinesias
Rasagilina, Selegilina, Safinamida	Inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B	Nausea, hipotensión, confusión, alucinaciones
Entacapone	Inhibidor de la Catecol-O-metiltransferasa	Relacionado con el aumento de distribución de levodopa;
Pramipexil, Ropirinol, Piribedil	Agonistas dopaminérgicos con afinidad a receptores D ₂	Nausea, vómito, estreñimiento, alucinaciones, hipotensión, discinesias, edema en piernas, búsqueda de conductas reforzantes, somnolencia diurna, inicio repentino de sueño.
Apomorfina, Rotigotina	Agonistas dopaminérgicos con afinidad a receptores D ₁	Nausea, vómito, estreñimiento, alucinaciones, hipotensión, discinesias, edema en piernas, búsqueda de conductas reforzantes, somnolencia diurna, inicio repentino de sueño. La rotigotina puede causar reacciones en la piel.
Amantadina	Inhibidor de receptores NMDA y de acetilcolina	Confusión, alucinaciones, edema de pierna, sarpullido
Biperideno, Trihexifenidilo	Inhibidor de receptores de acetilcolina	Sequedad ocular y bucal, retención urinaria, confusión, complicación de glaucoma

Nota: Adaptado de (Poewe et al., 2017; Rizek, Kumar, & Jog, 2016).

1.2.2. Temblor esencial.

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos neurológicos más comunes (Louis, 2005), a pesar de ello, su etiología, curso, tratamiento y definición no son claros en la comunidad especialista (Venegas, Gómez, & Sinning, 2010).

En un principio se le clasificó como patología benigna, monosintomática y de consecuencias leves, sin embargo esta visión está siendo modificada, recientemente se considera al TE como un desorden complejo y progresivo que está relacionado con estados incapacitantes, sin ser considerado un parkinsonismo (Louis, 2005; Venegas et al., 2010).

1.2.2.1. Historia.

Proveniente de civilizaciones antiguas como Egipto, Israel, Grecia e India, se cuenta con registros de temblores en los seres humanos que tienen miles de años de antigüedad. Fue hasta el siglo XIX cuando se acuñó el vocablo “esencial” a aquellas enfermedades que aparentaban no tener una causa médica, sino que eran vistos como una característica inherente del individuo (Louis, 2005).

En 1887, Charles Dana, un neurólogo de Nueva York, describió por primera vez de forma la presencia de TE en un grupo de individuos. Desde entonces el término “temblor esencial” se ha utilizado en la comunidad médica refiriéndose al temblor cinético, comúnmente familiar y cuyas causas se desconocen (Louis, 2005).

1.2.2.2. Epidemiología.

Se estima que el TE tiene una prevalencia entre el 0.7% y 2.2% de la población general según un meta-análisis basado en investigaciones epidemiológicas en varios países de los cinco

continentes, entre los que se encuentran Estados Unidos, España, Finlandia, Canadá, Turquía Austria, China, India, Israel Italia, Túnez, Uruguay Etiopía, entre otros. Por otra parte, al considerar los estudios que evaluaron únicamente a personas de 65 años o mayores, la prevalencia estimada aumentó a 4.6% y tiende a aumentar aún más con la edad (Louis & Ferreira, 2010).

De los estudios analizados, más de la mitad tuvo prevalencias similares por sexo, pero cerca de una tercera parte señaló que en número de casos es mayor en hombres que en mujeres con una proporción promedio de 1.65:1 (Louis & Ferreira, 2010).

1.2.2.3. Diagnóstico.

El TE se caracteriza por la presentación de temblor cinético, es decir, ocurre durante el movimiento voluntario, al cual se descartan orígenes farmacológicos y enfermedades médicas generales (Louis, 2005). Puede afectar extremidades superiores, cabeza, mandíbula y laringe, principalmente (Venegas et al., 2010). Los criterios de diagnóstico se muestran en la Tabla 5.

Es común la necesidad de un especialista en trastornos de movimiento para diferenciar el TE de otras patologías. Por ejemplo, en algunos casos puede diagnosticarse por error EP, no obstante, estas enfermedades tienen características clínicas que la distinguen entre sí (Tabla 6).

Estudios en TE han mostrado dos grupos de inicio de la enfermedad, los cuales tienen características clínicas diferentes. Un estudio comparó a sujetos con TE de inicio temprano (≤ 24 años de edad) y TE de inicio tardío (≥ 46 años de edad), se observó que los de inicio tardío tenían una mayor progresión del temblor; por otra parte, los de inicio temprano reportaban con mayor frecuencia una historia familiar de TE y un efecto positivo del temblor con el consumo de alcohol (Hopfner et al., 2016).

Tabla 5

Criterios de inclusión/exclusión de temblor esencial de acuerdo a la Sociedad de Trastornos de Movimiento.

Criterios de inclusión

1. Temblor cinético o postural, bilateral, altamente simétrico, que incluye a las manos y brazos, que es visible y persistente.
 2. Y/o temblor de cabeza, que puede ocurrir en ausencia de postura anormal.
-

Criterios de exclusión

1. Otros signos neurológicos anormales, especialmente distonías.
 2. La presencia de causas conocidas de temblor fisiológico exacerbado incluyendo: exposición actual o reciente a drogas tremorogénicas o la presencia de un síndrome de abstinencia.
 3. Evidencia histórica o clínica de temblor psicógeno.
 4. Evidencia convincente de inicio repentino o evidencia de deterioro escalonado.
 5. Temblor ortostático primario.
 6. Temblor aislado de la voz.
 7. Temblor aislado de una posición específica, incluyendo temblores ocupacionales y temblores de escritura primarios.
 8. Temblor aislado de lengua o barbilla.
 9. Temblor aislado de extremidades inferiores.
-

Nota: Adaptado de (Deuschl & Bain, 1998).

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación en la que se divide al TE en “TE simple” y “TE *plus*” dependiendo de su presentación clínica (Bhatia et al., 2017). El TE simple debe cumplir con las siguientes características: (1) síndrome de temblor aislado, con temblor de acción en ambas extremidades superiores; (2) al menos tres años de duración; (3) con o sin temblor en otras áreas (e.g. cabeza, voz, extremidades inferiores); (4) ausencia de otros signos neurológicos, como distonía, ataxia o parkinsonismo.

Por otro lado, el TE *plus* tiene las características del TE, pero adicionalmente presenta signos neurológicos como marcha en tándem alterada (inestabilidad), postura distónica

cuestionable, alteración de memoria u otros signos neurológicos leves que no satisfagan los criterios de otros síndromes (Bhatia et al., 2017).

Tabla 6

Diferenciación clínica entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

Signo	Temblor esencial	Enfermedad de Parkinson
Temblor de acción en manos brazos o cabeza	++	++
Temblor en hemicuerpo (pierna y brazo)	o	++
Temblor en acción > Temblor en reposo	++	+
Temblor en reposo > Temblor en acción	o	++
Rigidez o bradicinesia (excluyendo “rueda dentada” sin rigidez)	o	++
Movimientos y posturas distónicas en regiones del cuerpo con temblor	o	+

Nota: o = No ocurre; + = Ocurre algunas veces; ++ = Ocurre frecuentemente. Adaptado de (Louis, 2005).

1.2.2.4. Fisiopatología.

A diferencia de la EP, para el TE ha permanecido la duda respecto a cuáles son los mecanismos cerebrales subyacentes a las afectaciones patológicas. Se ha propuesto que el cerebelo es región asociada con este padecimiento, ya que se ha encontrado pérdida y alteración en la células de Purkinje en pacientes con TE (Figura 8). Entre las alteraciones halladas se reportan las siguientes: (1) reducción de la densidad de espinas dendríticas e inflamación dendrítica (2) reducción de la densidad de las células de Purkinje y (3) cambios en la morfología axonal (Louis, 2015).

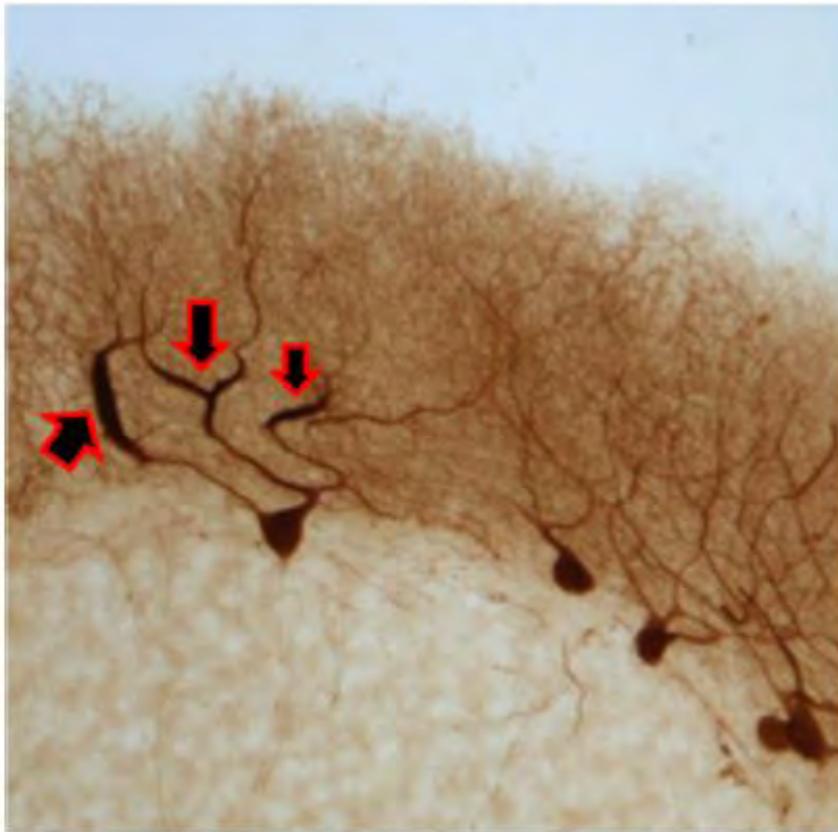


Figura 8. Sección de la corteza cerebelar de un caso de temblor esencial. Se observa ensanchamiento de segmentos dendríticos en las células de Purkinje. Marcaje con calbindina. Adaptado de (Louis, 2015).

Recientemente, se propuso que el TE es causado por un aumento en la actividad oscilatoria en el circuito cortico-tálamo-olivo-cerebeloso, lo cual se dedujo al observar coherencia entre el temblor (vía EMG) y la actividad cortical (vía EEG y MEG). Esta actividad podría estar asociada con una patología cerebelosa, una disfunción GABAérgica o la combinación de éstos. Aunque no se tiene certeza de cómo se genera el temblor, se ha propuesto que un error en la retroalimentación sensorial por parte de la oliva inferior puede producir bucles provocando inestabilidad en el circuito, lo cual explicaría por qué el temblor ocurre principalmente en movimientos voluntarios (Hopfner & Helmich, 2018).

1.2.2.5. Etiología.

Los tres principales factores de riesgo para desarrollar TE son: la edad, la etnia de origen y la historia familiar (Louis, 2005). En cuanto a la edad, como ya se mencionó antes, los estudios señalan que la prevalencia aumenta en adultos mayores. Por otra parte, estudios basados en comunidades indican que hay una mayor prevalencia en personas de origen caucásico en comparación con los afroamericanos. Finalmente, se ha mencionado que la historia familiar puede estar relacionada con el 50% de los casos de TE, aunque esta afirmación sigue siendo debatida debido a la amplia diferencia de resultados en los estudios epidemiológicos.

Algunas variantes genéticas han sido asociados con el TE familiar: FUS, SORT1, SCN4A, NOS3, KCNS2, HAPLN4/BRAL2 y USP46. A pesar de ello, ninguno de éstos ha sido replicado en otros estudios de cohorte o familiares. Por otra parte, estudios de GWAS han asociado SNPs, tales como LINGO1, SLC1A2, STK32B, PPARGC1A y CTNNA3 (Hopfner & Helmich, 2018).

Se ha observado que los alcaloides β -carbolinas, como el harmano y la harmina, pueden afectar el funcionamiento de la oliva inferior en modelos animales, mientras que en humanos influyen la función cerebelosa, Además, estas sustancias se han encontrado en altas concentraciones en cerebelos post mortem de pacientes con TE. Los alcaloides β -carbolinas se encuentran en carne que ha sido cocinada en exceso, bebidas alcohólicas, cigarro, café y en el ambiente como plantas, hongos, algas y bacterias. Aunque se han asociado con el TE, la relación causal no ha sido establecida (Hopfner & Helmich, 2018).

1.2.2.6. Tratamiento.

El tratamiento es farmacológico principalmente, esta intervención es sintomática, es decir, no provee la cura sino simplemente disminuye la gravedad de la enfermedad y su progreso (Chen, Pharm, & Swope, 2003). En pacientes en que los síntomas motores o la vergüenza asociada a los movimientos involuntarios no son un problema, no se da una intervención farmacológico (Louis, 2005; Rajput & Rajput, 2014).

El propranolol y la primidona, son el tratamiento de primera línea para estos pacientes, el propranolol es un beta bloqueador, mientras que la primidona un anticonvulsivo (Louis, 2005; Venegas et al., 2010).

En la segunda línea de tratamiento se encuentran algunas benzodiacepinas (clonazepam y alprazolam), análogos de GABA (gabapentina y pregabalina) y el topiramato. Las benzodiacepinas, potencian el efecto de GABA al unirse a receptores GABA_A, lo cual tiene un efecto positivo en el tratamiento del temblor, sin embargo tiene efectos secundarios que afectan el estado de alerta del individuo (Louis, 2005) La gabapentina y pregabalina son moléculas similares al neurotransmisor GABA, junto con el topiramato (agonista de GABA_A y antagonista de receptores AMPA y kainato) también han mostrado su efectividad en la reducción del temblor en comparación al placebo (Hedera, Cibulčík, & Davis, 2013).

Finalmente, la tercera línea de atención farmacológica la compone la nimodipina, bloqueador de canales de calcio, y la clozapina, antipsicótico atípico (Hedera et al., 2013).

Además, se ha demostrado un efecto positivo de la toxina botulínica (que inhibe la liberación de acetilcolina a nivel periférico) en casos de temblor cefálico y laríngeo (Venegas et al., 2010); así como el efecto de otros beta bloqueadores, como el atenolol y nadolol (Hedera et

al., 2013). En la Tabla 7 se resumen los fármacos más utilizados para el tratamiento del TE así como sus mecanismos de acción y efectos secundarios.

Tabla 7

Fármacos recomendados en el tratamiento de temblor esencial.

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Propranolol	Antagonista no selectivo de receptores β -adrenérgicos	Bradycardia, broncoespasmos, fatiga, depresión, disminución de actividad sexual, hipotensión, disfunción eréctil, somnolencia
Primidona	Anticonvulsivo, su mecanismo no se comprende del todo, pero se sugiere que el efecto se debe a reducción del disparo neuronal repetitivo de alta frecuencia y alteración del movimiento iónico transmembranal de sodio y calcio.	Sedación, mareo, fatiga, somnolencia, ataxia, confusión, náusea, vómito
Clonazepam	Benzodiazepina, agonista GABAérgico con afinidad al receptor GABA _A	Somnolencia, confusión, riesgo a dependencia
Alprazolam	Benzodiazepina, agonista GABAérgico con afinidad al receptor GABA _A	Sedación, fatiga, riesgo a dependencia
Gabapentina	Análogo de GABA, interactúa con canales de calcio dependientes de voltaje	Aletargamiento, libido disminuida, mareo, disnea, nerviosismo
Pregabalina	Similar a Gabapentina, sin afinidad a receptores GABAérgicos, con afinidad a canales dependientes de voltaje	Sedación
Topiramato	Anticonvulsivo, bloqueador de canales de calcio dependientes de voltaje, agonista de GABA _A y antagonista de receptores AMPA y kainato	Anorexia, pérdida de peso, deterioro cognitivo, ataxia, parestesia, cálculo renal, dificultad de concentración, fatiga, somnolencia, dispepsia

Nimodipina	Bloqueador de canales de calcio	Acidez estomacal leve, cefalea
Clozapina	Antipsicótico atípico, inhibidor de receptores D ₁ y D ₄ , inhibidor de receptores de serotonina tipo 2, altera niveles de GABA, inhibidor de receptores α_1 -adrenérgicos, anticolinérgico de receptores muscarínicos	Sedación, agranulocitosis (requiere monitoreo de conteo sanguíneo)
Atenolol	Antagonista a receptores β -adrenérgicos	Bradycardia, boca seca, somnolencia
Nadolol	Antagonista a receptores β -adrenérgicos	Bradycardia, mareo, vértigo, hipotensión.
Toxina botulínica tipo A	Inhibidor de la liberación de acetilcolina a nivel periférico.	Debilidad muscular, disfagia, voz debilitada, dificultad para respirar.

Nota: Adaptado de (Hedera et al., 2013; Louis, 2005; Rajput & Rajput, 2014).

Por otra parte, se han utilizado técnicas conductuales para disminuir las incapacidades funcionales, lesiones y vergüenza emocional, estas técnicas están basadas en la adaptación del individuo a su medio a partir de sus capacidades preservadas (Chen et al., 2003).

1.2.2.7. Pronóstico.

Ha sido generalmente establecido que el TE no aumenta el riesgo de mortalidad en comparación con personas sanas de la misma edad, aunque no hay mucha información al respecto (Louis, 2005).

Un estudio prospectivo longitudinal le dio seguimiento a pacientes con TE durante cuatro años completando 7 evaluaciones de seguimiento. Durante este tiempo 88.4% de los pacientes reportaron un aumento de los síntomas al menos en una ocasión y 63.4% reportaron incremento

de sus síntomas en al menos la mitad de las evaluaciones. Este efecto negativo con el paso del tiempo se contrapone a la idea de que el TE es un padecimiento benigno. No obstante, en este mismo estudio se evaluó el temblor de forma objetiva utilizando la prueba de espiral, se examinó la correlación de esta evaluación con el reporte subjetivo de los pacientes y no se encontró resultados significativos, lo cual indica que el componente subjetivo puede no ser observable con mediciones objetivas, o bien, que el aumento de los síntomas no es lo suficientemente grande para ser medible en este periodo de tiempo (Gutierrez, Parki, Badejo, & Louis, 2016).

2. Síntomas no motores en enfermedad de Parkinson y temblor esencial

2.1 Introducción

En los últimos años ha habido un incremento en el interés por la descripción de manifestaciones no motoras que caracterizan a los trastornos del movimiento. No obstante, es importante resaltar que los autores clásicos como James Parkinson y J. M. Charcot, reconocían la existencia de estos síntomas en la enfermedad de Parkinson (EP) (García-Ruiz, Chaudhuri, & Martínez-Martin, 2014).

Más allá de la percepción de la EP como un trastorno de movimiento, ha resultado aparente que una gran cantidad de síntomas no motores (SNM) son parte del trastorno y afectan considerablemente la calidad de vida del paciente (Poewe et al., 2017). De manera más reciente ha ocurrido lo mismo con el temblor esencial (TE) (Louis, 2016).

En la EP las características no motoras comprenden un amplio espectro clínico, varios artículos se han enfocado en describirlos (Chaudhuri & Schapira, 2009; Munhoz, Moro, Silveira-Moriyama, & Teive, 2015; Pfeiffer, 2007). Con fines de discusión, los SNM se han dividido en seis categorías: (1) deterioro cognitivo y demencia; (2) psiquiátricos, es decir, depresión, ansiedad, obsesiones y apatía; (3) sensoriales, en específico de olfato, visión y presencia de dolor; (4) problemas de sueño, es decir, insomnio, trastorno conductual de sueño MOR (TCM), apnea y somnolencia diurna, (5) daño autonómico, que involucra afectaciones de sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urológico, sexual, de termorregulación y respiratorio; y (6) fatiga.

Además, consistente con la hipótesis de Braak de degeneración por cuerpos de Lewy (Braak et al., 2004), se ha descrito lo que se conoce como EP prodrómica, que es la fase preclínica de la enfermedad en la que no se han presentado los síntomas motores clásicos, pero se presentan una serie de SNM, tales como hiposmia, estreñimiento, depresión y trastorno conductual del sueño MOR. Estos síntomas han demostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de EP en estudios de cohorte (Mahlknecht, Seppi, & Poewe, 2015).

A modo de resumen, la figura 9 integra la manera en que se presentan los síntomas motores y no motores, así como su tiempo aparición y severidad en la EP. Por otro lado, los SNM reportados hasta la fecha en pacientes con TE se dividen en cuatro categorías (Louis, 2016): (1) Deterioro cognitivo; (2) psiquiátricos, entre los que se encuentran depresión, apatía, ansiedad y cambios en la personalidad; (3) sensoriales, en la audición y el olfato; (4) problemas de sueño.

A su vez, se ha observado que ambos trastornos tienen una afectación en la calidad de vida del paciente, que resulta de la suma de las alteraciones motoras y no motoras (Louis & Machado, 2015; Poewe et al., 2017).

Este capítulo tiene por objetivo describir los síntomas no motores que se presentan en la EP y TE, así como presentar los hallazgos que hay hasta la fecha de éstos. Al ser los aspectos cognición el enfoque principal de este trabajo de tesis, se dedicará el siguiente capítulo completo para su análisis, el resto de los síntomas se describen a continuación.

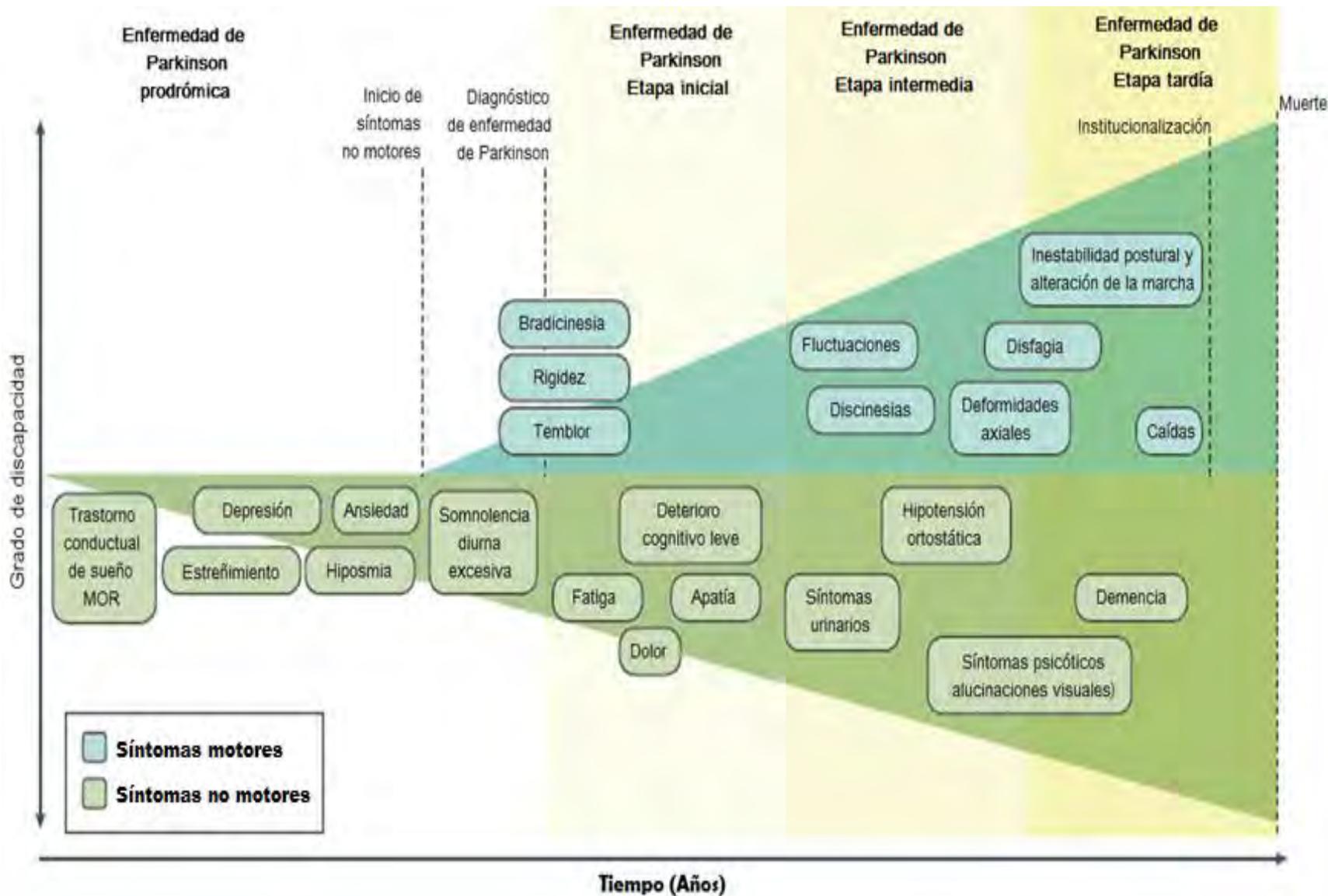


Figura 9. Síntomas clínicos asociados a la progresión de la enfermedad de Parkinson. Adaptado de (Poewe et al., 2017).

2.2. Psiquiátricos

La clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10) define a los trastornos mentales y de comportamiento como alteraciones en que la etiología es una enfermedad o lesión cerebral primaria, que afectan el cerebro directamente, o secundaria, como enfermedades sistémicas que pueden afectar al cerebro y otros órganos (OMS, 1992). Es común encontrar comorbilidades psiquiátricas asociadas a los trastornos de movimiento.

2.2.1. Depresión.

La depresión es el trastorno mental y de comportamiento más común en la EP (Pfeiffer, 2007). La prevalencia de síntomas depresivos en esta población es de entre 20 y 50%, no obstante, solo un pequeño porcentaje cumple con alcanza el grado de trastorno depresivo mayor (2-7%), es decir, la mayoría solamente desarrolla niveles leves en depresión (Baquero & Martín, 2015).

Se ha observado que los síntomas depresivos pueden preceder la aparición de síntomas motores de la EP entre 3 y 10 años. Además, los síntomas depresivos están relacionados directamente con la severidad de los síntomas motores y, por lo tanto pueden tener fluctuaciones (Mahlknecht et al., 2015; Munhoz et al., 2015).

A nivel neurobiológico, la corteza prefrontal y el cíngulo dorsal, así como estructuras límbicas (la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens) generan un circuito que regula el estado de ánimo. En el trastorno depresivo mayor existe una alteración en las conexiones de regiones subcorticales con la corteza prefrontal lo cual impide la correcta retroalimentación de la actividad límbica, además la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y el cíngulo dorsal están

hipoactivos mientras las áreas límbicas estimulan en exceso al hipotálamo provocando alteraciones neuroendocrinas e hiperactividad simpática (Maletic et al., 2007).

A comparar pacientes con EP y trastornos depresivo mayor con pacientes con EP y sin trastorno depresivo mayor por medio de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), se observó que los primeros tienen una disminución de la actividad de locus coeruleus, tálamo, estriado ventral izquierdo y amígdala derecha (Remy, Doder, Lees, Turjanski, & Brooks, 2005).

Se ha asociado al conjunto de síntomas depresivos con cambios en vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas en EP (Pfeiffer, 2007). Niveles bajos de serotonina y noradrenalina se han relacionado con estos síntomas (Barone, 2010); inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y, más recientemente, inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) han mostrado un efecto positivo aunque se requieren más ensayos clínicos (Sandoval-Rincón, Sáenz-Farret, Miguel-Puga, Micheli, & Arias-Carrión, 2015).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con TE tienen mayor cantidad de síntomas depresivos y mayor prevalencia de depresión que sus respectivos controles. La prevalencia de síntomas depresivos en esta población se ha calculado entre el 27 y 35%. Las bases biológicas de la depresión en TE permanecen desconocidas, pero es posible que sean tanto características primarias de la patología como secundarias a la experiencia de los signos clínicos, así que los mecanismos pueden ser complejos y heterogéneos (Louis, 2016).

2.2.2. Ansiedad.

La ansiedad es también común en pacientes con EP. Se presenta algún tipo de trastorno de ansiedad entre un 30 y 40% de los individuos con EP (Pfeiffer, 2007). Es común que coexista

con la depresión. Se puede desarrollar como trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y en menor medida en fobias específicas, en particular el trastorno de pánico tiene una prevalencia mayor de la esperada para los adultos mayores (Hegeman, Schiffer, & Kurlan, 1998; Pfeiffer, 2007).

Puede aparecer antes de los síntomas por lo que su aparición no necesariamente se debe a las dificultades sociales y psicológicas que conlleva la enfermedad sino que está relacionada con los procesos neurobiológicos que ocurren en EP como afectaciones en sistemas noradrenérgicos (Hegeman et al., 1998). Un estudio con PET correlacionó negativamente la presencia de ansiedad (*State Trait Anxiety Inventory*) con la actividad en la amígdala, el tálamo medio, el estriado ventral izquierdo, caudado izquierdo, locus coeruleus izquierdo y la región talámica inferior izquierda (Remy et al., 2005).

Tabla 8.

Trastornos de ansiedad según el DSM-V.

Trastorno de ansiedad por separación

Mutismo selectivo

Fobia específica

Trastorno de ansiedad social

Trastorno de pánico

Agorafobia

Trastorno de ansiedad generalizada

Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos

Trastornos de ansiedad debido a otra afección médica

Otro trastorno de ansiedad especificado

Otro trastorno de ansiedad no especificado

Nota: Adaptado de (APA, 2014).

Se ha observado que la mejora en la transmisión colinérgica, así como la estimulación del sistema serotoninérgico (ISRS) y noradrenérgico (ISRN) en EP puede disminuir los síntomas de ansiedad, por otra parte la inhibición glutamatérgica puede exacerbarlos (Barone, 2010).

Por otro lado, varios estudios han demostrado que pacientes con diagnóstico de TE tienen mayores rasgos de ansiedad al compararlos con controles. Estas características se manifiestan como una respuesta psiquiátrica al temblor. Se han descrito diferentes formas de ansiedad en TE pero la más común es el trastorno de ansiedad social (o fobia social) (Louis, 2016).

2.2.3. Apatía.

La apatía puede ser una fuente de alta frustración para los cuidadores. Se caracteriza por falta de expresión emocional, desmotivación, iniciativa disminuida, indiferencia y dificultades para mantenerse en una tarea (Pfeiffer, 2007). En pacientes con diagnóstico de EP hay reportes de entre el 16 y el 51% de presencia de apatía, este amplio rango se debe a que este síntoma tiene un importante grado de comorbilidad con la depresión, lo cual hace complicado distinguirlas. La principal diferencia es que los pacientes apáticos no muestran preocupación ante su trastorno (Pfeiffer, 2007).

De acuerdo con un estudio en sujetos con EP se correlacionó negativamente los niveles de apatía medidos con la *Apathy Evaluation Scale* y la actividad cerebral metabólica, por medio de PET, en el estriado ventral (Remy et al., 2005). Adicionalmente, se ha observado que la estimulación colinérgica está relacionada con la presentación de apatía en EP (Barone, 2010).

En TE la apatía se comenzó a estudiar debido a las frecuencia que este síntoma presentaba en la EP. Un estudio compara la presencia de apatía en 79 casos con TE, 20 con distonía, 39 con EP y 80 controles utilizando la *Apathy Evaluation Scale*. En pacientes con TE,

disonía y EP los rasgos de apatía fueron mayores que en los controles ($p < 0.004$), siendo el grupo de EP el que obtuvo los mayores valores. Además se hizo un análisis estratificado retirando a aquellos pacientes que consumían algún tipo de antidepresivos y los resultados permanecieron similares con las 3 patologías teniendo mayores niveles de apatía que los controles ($p < 0.02$), lo cual indica que la presencia de apatía es independiente a los síntomas de depresión (Louis, Huey, Gerbin, & Viner, 2012).

2.2.4. Obsesiones y cambios de personalidad.

Dentro de la población de pacientes con EP es común que ocurra el desarrollo de lo que se conoce como “personalidad parkinsoniana” que se caracteriza por rasgos obsesivos como perfeccionismo, puntualidad y rigidez mental. Alteraciones del control de impulsos, como el juego compulsivo y la hipersexualidad patológica se han asociado con la terapia con agonistas dopaminérgicos. Como medio para reducir estos síntomas se han utilizado los antidepresivos tricíclicos, la clomipramina, los ISRS y la terapia conductual (Pfeiffer, 2007).

Por otro lado, un estudio con 60 pacientes con TE y 35 controles evaluó diferentes dominios de personalidad (evitación al dolor, búsqueda de la novedad y dependencia de la recompensa) utilizando la *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ). Los resultados indicaron que la esfera de evitación al dolor era marcadamente superior en pacientes con TE incluso después de que se ajustó por edad y género ($p = 0.03$). Dentro de esta esfera los ítems que tuvieron mayor diferencia fueron “preocupación anticipatoria y pesimismo” ($p = 0.04$) y “fatiga y astenia” ($p = 0.01$). No se conoce el origen de estos rasgos de personalidad, aunque podrían ser una consecuencia del deterioro motor o una manifestación inherente del proceso patológico (Thenganatt & Louis, 2012).

2.2.5. Psicosis.

Síntomas psicóticos tales como alucinaciones o ilusiones pueden ocurrir entre el 10 y 30% de los pacientes con EP. Los factores de riesgo para presentar estos síntomas son deterioro cognitivo, demencia, edad mayor a 65 años, estadios finales de la enfermedad, depresión, trastornos de sueño, alteraciones visuales y el uso de fármacos agonistas dopaminérgicos (Munhoz et al., 2015).

Para diagnosticarlo se siguen los criterios previamente descritos de psicosis asociada a EP (Ravina et al., 2007), que indican que debe presentarse al menos uno de los siguientes síntomas por un mes: (1) ilusiones; (2) falso sentido de presencia; (3) alucinaciones; o (4) ideas delirantes. Estos síntomas deben aparecer después del diagnóstico de EP y no son mejor explicados por otros trastornos psiquiátricos.

2.3. Sensoriales

Algunos cambios en la percepción pueden presentarse en pacientes con trastornos de movimiento debido a los cambios estructurales del SNC a los que se enfrenta ante el proceso de degeneración. A continuación se mencionan los más comunes.

2.3.1. Olfato.

La disfunción olfatoria (hiposmia) en EP ha sido tema de estudio desde los años 70's y tiene una prevalencia de entre el 70 y 90% en estos pacientes. Estas alteraciones no dependen del tipo de estímulo, edad de inicio, duración y severidad de la enfermedad, lateralidad y fenotipo del movimiento, tratamiento o presencia de daño cognitivo. Además no tiene fluctuaciones en episodios *On* y *Off*, por lo cual se indica que la disfunción no se relaciona directamente con la

degeneración dopaminérgica ni con los procesos asociados a la alteración motora (Munhoz et al., 2015). No obstante, se ha observado que la estimulación noradrenérgica puede tener un efecto positivo en la percepción de olores en esta población (Barone, 2010).

Si se retoma la propuesta de deterioro fisiopatológico por cuerpos de Lewy en EP (Braak et al., 2004) se sabe que existe una degeneración en el bulbo olfatorio y el núcleo anterior olfatorio desde las primeras etapas de la enfermedad, incluso entre 5 y 10 años antes de la aparición de los síntomas motores (Mahlknecht et al., 2015), lo cual podría explicar esta alteración.

Una revisión de TE reveló que de tres estudios diferentes de casos y controles utilizando la prueba *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) para evaluar capacidades olfatorias, dos de ellos tuvieron resultados inferiores que sus controles, pero el tercero no mostró diferencias significativas. A pesar de la falta de concordancia, los resultados anteriores sugieren que existe un decremento en las habilidades olfatorias de pacientes con TE aunque los mecanismos neuroanatómicos permanecen poco claros (Louis, 2016).

2.3.2. Vista.

Frecuentemente los pacientes con EP experimentan síntomas visuales leves, incluso con seguimiento oftalmológico. Los pacientes suelen referir que tienen la “vista cansada” o que tienen una visión borrosa al realizar tareas que requieren de un alto grado de agudeza visual, como leer. Uno de los mecanismos que se han propuesto para explicar esta deficiencia es una disminución de la dopamina en la retina, aunque la levodopa no corrige esta alteración (Pfeiffer, 2007).

2.3.3. Audición.

En pacientes con TE ha observado una disminución de la percepción auditiva aunque no hay evidencia de que sea una característica de la enfermedad debido a las diferencias de los resultados entre estudios (Louis, 2016). Una investigación reportó la comparación entre 250 pacientes con TE, 127 con EP y 127 controles a los cuales se les aplicó la prueba *Home Hearing Handicap Index* (HHHI), la cual tiene validez para medir incapacidad auditiva. El 16.8% de los pacientes con TE tuvieron alteraciones auditivas, en comparación con el grupo de EP (1.6%) y los controles (0.8%) ($p < 0.0001$) (Ondo, Sutton, Vuong, Lai, & Jankovic, 2003)

Aunque se requiere de más investigación sobre la fisiopatología y las causas de esta alteración, parece haber una tendencia de los pacientes de TE a presentar disfunción auditiva en comparación con EP y con la población en general (Louis, 2016; Ondo et al., 2003).

2.3.4. Dolor.

A pesar de que no se ha asociado clásicamente con EP, una gran cantidad de pacientes presenta algún tipo de dolor. En un estudio con 123 pacientes con EP se evaluó la presencia de dolor por medio del *Palliative Care Assessment* (PACA) y el *Wisconsin Brief Pain Inventory* (BPI), el 85% de los pacientes mencionó haber tenido algún tipo de dolor en la última semana, el 50% mencionó que este dolor era moderado o que dominaba su día. En 64.2% de los pacientes tenían dolores no relacionados a EP (osteoartritis, dolor muscular, traumatismos, dolor visceral) y en 62.7% de los pacientes el dolor estuvo relacionado a EP (dolor del músculo esquelético o distónico) (Lee, Walker, Hildreth, & Prentice, 2006). Las características generales del dolor en la población estudiada se presentan en la Tabla 9.

Las vías de serotonina (5-HT) y noradrenalina se han implicado en el dolor en pacientes con EP, el uso de un inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, la duloxetina, mejoró la sensación de dolor; además, estudios clínicos señalan que la activación de receptores glutamatérgicos, principalmente mGlu4 puede ser efectivo en modelos de dolor (Barone, 2010).

Tabla 9

Características generales del dolor en 123 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

Posición
Pierna = 37.9%
Espalda = 16.5%
Pies = 11.2%
Brazos = 10.5%
Cuello = 9.1%
Manos = 6.7%
Inicio
> 1 año = 73.3%
6 – 12 meses = 4.6%
3 – 6 meses = 7.0%
1 – 3 meses = 3.5%
1 – 4 semanas = 7.7%
Periodicidad
Constante = 16.1%
Intermitente = 83.9%
Relación con medicación para EP
Mejora con la medicación = 10.2%
Empeora con la medicación = 0.3%
Sin relación = 89.5%

Nota: Adaptado de (Lee et al., 2006).

2.4. Sueño

El sueño es otro proceso que sufre alteraciones en pacientes con estos trastornos, algunos de los síntomas tienen un origen primario resultado de la alteración fisiopatológica, mientras que otros tienen una causa secundaria, como respuesta psicológica ante el proceso de adaptación a la enfermedad y el deterioro en la calidad de vida. En EP se han asociado sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, glutamatérgicos y GABAérgicos con estos trastornos (Barone, 2010). En los siguientes apartados se enlistan los trastornos de sueño más comunes en estos pacientes.

2.4.1. Trastorno conductual de sueño MOR.

Durante la etapa de sueño de movimiento de ojos rápido (MOR) hay atonía muscular, por lo que no se presentan movimientos. No obstante, en el trastorno conductual de sueño MOR (TCM) los individuos son capaces de moverse en coordinación con lo que están soñando, lo que puede provocar lesiones en los pacientes o en las personas con quienes duermen. El TCM es considerada como parte de la EP prodrómica ya que puede preceder a la manifestación de síntomas motores incluso por más de 10 años y se presenta del 30 al 50% de los pacientes (Mahlknecht et al., 2015).

En un estudio con 21 pacientes de EP, 16 de TE y 14 controles se reportó que el primer grupo tuvo mayor historia de TCM en comparación con el de TE ($p = 0.01$), lo cual se comprobó utilizando video-polisomnografía ($p = 0.32$). Estos resultados se mantuvieron incluso después un análisis posterior donde se retiró a los participantes que consumían antidepresivos, los cuales se sabe que tienen un efecto en TCM; por lo tanto se hizo el análisis con 13 pacientes de EP y 12 de TE. El grupo de EP tuvo mayor historia de TCM ($p = 0.15$) corroborada con la video-polisomnografía ($p = 0.048$) (Barut, Tascilar, & Varo, 2015).

2.4.2. Insomnio.

El insomnio es la queja relacionada con el sueño más frecuente en pacientes con EP, comúnmente se presenta como una fragmentación del sueño a lo largo de la noche con constantes despertares, lo que impide obtener una buena calidad en el descanso. Entre los factores más comunes relacionados con el insomnio está la dificultad para moverse en la cama, calambres, apnea, necesidad de orinar por la noche (nocturia), ansiedad y depresión; además el temblor puede reaparecer en etapas de sueño ligero (Pfeiffer, 2007).

Se ha sugerido que en pacientes con EP, los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina pueden ser la causa del insomnio (Barone, 2010).

2.4.3. Apnea.

La apnea de sueño, que es la falta de oxigenación mientras se duerme, es menos frecuente en EP que el insomnio o el TCM, se reporta en uno de cada 5 pacientes. La presentación más común es la apnea obstructiva de sueño aunque la población con EP no es necesariamente obesa, esto sugiere que el mecanismo fisiopatológico puede ser diferente que en personas sin EP (Pfeiffer, 2007).

2.4.4. Somnolencia diurna excesiva.

La somnolencia diurna excesiva suele aparecer en pacientes con EP como resultado de la presencia de algunos trastornos de sueño, entre ellos el insomnio, el TCM y la apnea de sueño (Pfeiffer, 2007).

La Escala de Somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) se utilizó en un estudio en que se reportó que el grupo de 99 casos de EP obtuvo puntajes significativamente mayores que sus controles pareados ($p = 0.013$), lo que indica que esta enfermedad puede aumentar la tendencia a dormir mientras se realizan actividades durante el día (Högl et al., 2003).

Para un estudio realizado con con 21 pacientes de EP, 16 de TE y 14 controles se aplicó la ESS, los pacientes con EP tuvieron mayores niveles (8.98 ± 1.26) de somnolencia diurna excesiva que los pacientes con ET (4.54 ± 1.54 ; ≤ 0.05) (Barut et al., 2015).

2.5. Autonómico

La hipotensión ortostática, es decir, disminución de 20 mm Hg en la presión sanguínea sistólica al ponerse de pie después de un tiempo de estar en reposo, se halló en 58.2% de los 91 pacientes con EP evaluados en una investigación (Senard et al., 1997). La neurotransmisión colinérgica se ha asociado con la mejora en este síntoma, mientras que algunos antidepresivos tricíclicos pueden aumentarlo (Barone, 2010).

La historia clínica de estreñimiento es común en los casos de EP e incluso ha sido descrita como predecesora a la incidencia de los síntomas motores (Munhoz et al., 2015), los síntomas de estreñimiento aparecen entre el 30 y 60% de los pacientes con EP y pueden presentarse más de 10 años antes de la fase clínica (Mahlknecht et al., 2015). El estreñimiento es causado por una disminución en la motilidad gastrointestinal. El tratamiento dopaminérgico como la apomorfina o la levodopa/carbidopa reducen estos síntomas; la implicación del sistema serotoninérgico también se ha estudiado y se observó un efecto positivo del mosapride y el tegaserod (agonistas del receptor 5HT₄) en pacientes con EP que tienen estreñimiento (Barone, 2010).

Otros síntomas estudiados en EP son: disfunción urinaria (entre 36 y 90%), disfunción eréctil (entre el 68 y 79% de los hombres), disminución del deseo sexual (entre 83 y 84%) e hiperhidrosis (entre 29 y 44%) (Pfeiffer, 2007).

2.6. Fatiga

Estudios mencionan que entre el 40 y 48% de los pacientes con EP reportan fatiga en exceso. Se han descrito dos tipos de fatiga en esta población: (1) la fatiga central, que impide la realización de tareas que requieren el mantenimiento de actividad tanto física como mental; y (2) la fatiga periférica, que implica la dificultad para mantener la fuerza muscular. El sustrato fisiopatológico se desconoce pero se sugiere una relación con la deficiencia dopaminérgica debido a su efecto positivo con levodopa (Pfeiffer, 2007), también se ha observado que la disminución de la serotonina puede exacerbar este síntoma (Barone, 2010).

2.7. Calidad de vida

El estudio de los síntomas no motores que se presentan en trastornos de movimiento como la EP y TE es de gran relevancia debido a que muchos de estos aspectos son altamente incapacitantes e inciden en la calidad de vida global del paciente.

El impacto en la calidad de vida en pacientes con trastornos de movimiento es otro aspecto que se ha documentado, los pacientes con TE tienen mayor dificultad que sus similares con EP en actividades como escribir, beber, concentrarse y sienten más vergüenza debido al temblor, además califican su temblor de brazos como más intenso. Por otra parte, los sujetos con EP consideran que los demás tienen mayor dificultad para comprender su discurso a causa del temblor y evalúan su temblor en piernas como más intenso (Louis & Machado, 2015).

3. Cognición en enfermedad de Parkinson y temblor esencial

La neuropsicología es la disciplina clínica y experimental que estudia cómo se relaciona las características a nivel cerebral con la conducta y la cognición. (Ardila, Arocho Llantín, Labos, & Rodríguez Irizarry, 2015). Esta disciplina ha permitido el estudio de dominios cognitivos, es decir, percepción, atención, memoria, lenguaje, habilidad visoespacial y funcionamiento ejecutivo, y cómo estos pueden variar con la edad, la escolaridad, la presencia de algún trastorno, enfermedad vascular cerebral, traumatismo o de cualquier situación que modifique la estructura y el funcionamiento cerebral.

3.1. Alteraciones cognitivas en enfermedad de Parkinson

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado de cognición global disminuido que no es normal para la edad. No todo DCL progresa a demencia pero este término representa un espectro de la cognición normal hacia la demencia (Goldman & Litvan, 2011).

En estudios con evaluaciones neuropsicológicas formales se ha estimado una prevalencia de deterioro cognitivo entre el 18 y 41% de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), además, es frecuente que el DCL progrese a demencia en estos pacientes (Goldman & Litvan, 2011; Pfeiffer, 2007). El DCL es además evidente en alrededor del 20 y 30% de pacientes con EP desde etapas iniciales de la enfermedad (Goldman & Litvan, 2011).

En un estudio realizado en varios países desarrollados (Estados Unidos, Suecia, Italia, Noruega e Inglaterra) con pacientes de EP en etapas tempranas (diagnóstico de 6 meses en

promedio) y sin tratamiento farmacológico, se observó alteración leve (<1.0 de D. E. bajo la media estandarizada) en memoria entre el 22 y 31% para cada medición del *Hopkins Verbal Learning Test—Revised* (HVLTR), entre el 9 y 17% tuvo deterioro moderado (<1.5 de D. E. bajo la media estandarizada), mientras que entre el 3 y 7% mostraron una alteración severa (<2.0 de D. E. bajo la media estandarizada). En esta tarea, el recuerdo libre tuvo mayor afectación que el de reconocimiento, el cual se observa comúnmente en EP, este resultado sugiere que las alteraciones de memoria en esta patología se deben en mayor medida a la evocación que a la codificación (aunque ambos pueden estar afectados). El segundo dominio más alterado fue la velocidad de procesamiento por medio del *Symbol-Digit Modalities Test*, en el cual, el 26% de los individuos tuvo deterioro leve, 14% moderado y 6% severo. Utilizando la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés) se reportó deterioro cognitivo en 22% de los pacientes con EP. Ningún dominio del lenguaje fue evaluado en este estudio. A partir de un análisis multivariado se encontraron predictores para la presencia de alteraciones cognitivas, éstos fueron: tener mayor edad, ser hombre, no ser de raza blanca y tener mayor severidad de síntomas motores (Weintraub et al., 2015).

No obstante, se ha propuesto que la caracterización cognitiva puede ser heterogénea en la EP. Por ejemplo, se reportó un estudio en Países Bajos donde se realizaron evaluaciones cognitivas, motoras y afectivas a 226 pacientes con EP. Por medio de un análisis de cluster se distinguieron 4 grupos: (1) jóvenes (59.9 años) con alteraciones leves (N=86), (2) mayores (72.3 años) con síntomas motores y no motores severos (N=15), (3) grupo (64.7 años) con alteraciones motoras leves, funcionamiento ejecutivo deteriorado y síntomas afectivos (N=46) y (4) grupo (64.8 años) con síntomas motores severos, memoria verbal afectada y síntomas afectivos (N=79) (van Balkom et al., 2016).

Estos resultados señalan que la EP sigue un curso paulatino, siendo los grupos 1 y 2 los extremos del espectro; mientras que en etapas intermedias hay dos perfiles distinguibles: el ejecutivo (grupo 3) y el mnésico (grupo 4). Ambos grupos expresan diferentes vías de progresión de la enfermedad que podrían estar relacionadas con fisiopatologías distintas (van Balkom et al., 2016).

Adicionalmente, se ha postulado que el aprendizaje de habilidades motoras está alterado en pacientes con EP. En una investigación se enseñó a un grupo de pacientes con EP y controles el uso de diversas herramientas no cotidianas, se realizaron dos diferentes sesiones diferidas por tres semanas. Se observó que, aunque ambos mejoraban durante las sesiones, el grupo de EP no retuvo el aprendizaje de la primer sesión y, por lo tanto, su ejecución en la segunda sesión fue peor que el grupo control. Los autores señalan que el aprendizaje motor está soportado tanto por el sistema de memoria declarativa como el de memoria procedimental. Al inicio del proceso de aprendizaje, la memoria declarativa tiene una mayor participación, por medio del sistema cortico-cerebeloso, el hipocampo y la corteza frontal. Posteriormente, la consolidación del aprendizaje requiere de memoria declarativa en conjunto con la memoria procedimental, que tiene sus bases en el núcleo estriado. Pacientes con EP tienen afectaciones en el circuito de ganglios basales, que incluye al estriado, esto podría explicar por qué la retención entre sesiones fue menor en este grupo, pero no el aprendizaje a lo largo de la sesión (Roy, Park, Roy, & Almeida, 2015).

En otro estudio, se aplicó el NMSQuest en dos tiempos con un año de diferencia a pacientes con EP en un hospital de la ciudad de México, el estudio tenía por objetivo determinar si la detección de los SNM y su atención con un especialista (medicina interna, clínica de sueño y neuropsiquiatría) puede tener un impacto en su prevalencia después de un año. En la medición

basal 51.9% reportó alteraciones de memoria y 46.3% problemas de concentración; después de un año se reportó en 38.9% y 31.5%, lo cual no resultó estadísticamente significativo. No obstante, otros síntomas sí mostraron una mejora significativa después del seguimiento: estreñimiento, de 68.5% a 53.7% ($p=0.04$); urgencia urinaria, de 68.5% a 51.9% ($p=0.02$); alucinaciones, de 27.8% a 14.8% ($p=0.04$); mareo, de 61.1% a 40.7% ($p=0.02$); sueños vívidos, de 46.3% a 27.8% ($p=0.04$). Los autores señalan que los cambios se deben, al menos en parte, a los ajustes del tratamiento dopaminérgico (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2011).

Se han realizado evaluaciones neuropsicológicas para conocer el funcionamiento de procesos ejecutivos en pacientes con EP sin demencia (Zgaljardic et al., 2006). Las regiones analizadas fueron la CFPDL, la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la corteza orbitofrontal (COF). La CPFDL fue la región con mayores afectaciones, además el índice de ejecución en tareas relacionadas con la CPFDL fue el único factor que discriminaba entre sujetos con EP y sin EP. La CPFDL tiene dos porciones principales: la anterior (área 9 y 10) y la dorsal (área 46). La región dorsal se ha asociado con las funciones ejecutivas, tales como planeación, memoria de trabajo, fluidez (diseño y verbal), solución de problemas complejos, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación (Flores Lázaro & Ostrosky-Solís, 2008).

A pesar de las diversas hipótesis para explicar el deterioro cognitivo asociado a la EP, los mecanismos fisiopatológicos son poco claros. Se ha identificado que en pacientes con EP, la expresión del ARNm para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en la sustancia nigra pars compacta (SNpc) se encuentra reducida en un 70%. Lo cual se debe en parte a la pérdida de células dopaminérgicas que expresan BDNF; pero además las

células que permanecen vivas expresan menor ARNm para BDNF en la SNpc de los pacientes con EP en comparación con participantes controles (Howells et al., 2000).

El BDNF es miembro de la familia de neurotrofinas y juega un papel importante en la neuroplasticidad subyacente al aprendizaje y la memoria del hipocampo. El BDNF puede inducir potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés), que es la base neurofisiológica del aprendizaje y la memoria (Wang, Liu, Zhang, Soares, & Yang Zang, 2016).

Se realizó una investigación que tenía por objetivo evaluar la asociación de BDNF y el deterioro cognitivo en pacientes con EP. Para ello se utilizó la Bateria Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS, por sus siglas en inglés), esta batería incluye 5 subpruebas: memoria inmediata, habilidad visoespacial/construccional, lenguaje, atención y memoria diferida. El grupo de EP obtuvo resultados inferiores en comparación con los controles en las cinco subescalas. Además, personas con EP mostraron niveles reducidos de BDNF en plasma cuando se comparó con sujetos controles. Al hacer análisis de correlación en pacientes con EP se encontró una asociación positiva entre los niveles de BDNF y el resultado de RBANS en las cinco escalas. Estos resultados contribuyen a la hipótesis de que los niveles en plasma de BDNF pueden ser un biomarcador para la cognición (Wang et al., 2016).

Los mecanismos exactos permanecen desconocidos para esta relación entre BDNF y ejecución cognitiva. Una posible razón es el efecto neuroprotector del BDNF, además éste juega un papel importante en la regulación de plasticidad sináptica y facilita la supervivencia de neuronas dopaminérgicas (Wang et al., 2016).

BDNF ha sido considerado como un factor importante para la generación de LTP, que es la base neurofisiológica del aprendizaje y la memoria. Finalmente, el BDNF influye en la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico y la producción de conductas asociadas a la

dopamina, por lo que los déficits cognitivos podrían deberse a la interacción anormal entre el BDNF y los sistemas de dopamina (Wang et al., 2016).

En cuanto a los neurotransmisores implicados, la pérdida de dopamina en la parte ventrolateral de la SNpc es la principal afectación en pacientes con EP. Esta área proyecta hacia el estriado dorsal (putamen dorsolateral y núcleo caudado dorsal). El estriado dorsal, a su vez proyecta hacia estructuras corticales incluida la corteza motora, premotora, la motora suplementaria y la CPFDL (Cools, 2006).

El mesencéfalo contiene dos sistemas dopaminérgicos principales: (1) las neuronas A9 de la sustancia nigra (SN) que proyectan al estriado a través de la vía nigroestriatal y (2) las neuronas A10 del área tegmental ventral (ATV) que proyectan a zonas límbicas y corticales por medio de las vías mesolímbica y mesocortical. No obstante, se ha demostrado que la SN contiene también neuronas que proyectan hacia áreas límbicas y corticales (Björklund & Dunnett, 2007; Höglinger et al., 2015).

En un estudio con monos Rhesus, se utilizó una combinación de trazado retrógrado e inmunohistoquímica para tirosina hidroxilasa (TH) (Williams & Goldman-Rakic, 1998). Esto permitió demostrar que la CPFDL (área 46 de Brodmann), la corteza motora suplementaria (área 6M), la corteza granular frontal (área 8B) y la corteza motora primaria dorsomedial (área 4) reciben proyecciones dopaminérgicas desde la región medial-lateral de células A9 y la sustancia nigra pars compacta (SNpc) principalmente.

Aunque el tratamiento con levodopa es altamente efectivo en el control de los síntomas motores de la EP, los efectos en la cognición no son tan simples puesto que se han observado tanto efectos positivos como negativos (Cools, 2006).

Otros neurotransmisores implicados en la patología de EP son la acetilcolina, noradrenalina y glutamato (Barone, 2010). Paradigmas clínicos demostraron que la estimulación colinérgica tiene efecto positivo en alteraciones de atención, deterioro cognitivo y disfunción ejecutiva. El efecto de la noradrenalina depende del receptor estimulado, el α -2 mejora la atención y el funcionamiento ejecutivo, mientras que el α -1 tiene el efecto opuesto. Finalmente, estudios clínicos han observado que la potenciación del receptor AMPA del glutamato tiene un efecto terapéutico en la cognición.

En la actualidad existen diversos fármacos indicados para tratar alteraciones cognitivas en estos pacientes (Sandoval-Rincón et al., 2015). Ha sido comprobada la efectividad de la rivastigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) en ensayos clínicos. El uso de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa), así como la rasaligina (inhibidor de la monoamino oxidasa), también ha mostrado un buen efecto para estas alteraciones. No obstante, se requiere un mayor número de ensayos clínicos que sean generalizables a diferentes poblaciones.

Por otro lado, la ejecución cognitiva puede ser alterada por la presencia de síntomas psicológicos y psiquiátricos como depresión, ansiedad y apatía. Un estudio demostró una correlación negativa entre depresión y apatía con la memoria inmediata, además se encontró una correlación negativa entre la apatía y el funcionamiento ejecutivo. Además se encontró que ambos síntomas psiquiátricos influyen independientemente a la cognición en EP (Butterfield, Cimino, Oelke, Hauser, & Sanchez-Ramos, 2010).

Asimismo, se ha observado que el sueño puede estar relacionado con la cognición en EP, se señaló en una investigación que pacientes con EP que tienen muchas siestas diurnas tienen mayores alteraciones cognitivas características de una disfunción fronto-subcortical (atención, fluidez verbal semántica y velocidad de procesamiento). Por lo que se sugiere que un tratamiento

efectivo a las alteraciones en el sueño podría tener beneficios en la cognición de esta población (Bolitho et al., 2013).

Debido a la dificultad para definir operacionalmente al deterioro cognitivo leve en EP (DCL-EP), la Sociedad de Trastornos de Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) propuso una serie de criterios diagnósticos (Litvan et al., 2012). En el escrito se define al DCL-EP como un síndrome que comprende características clínicas, cognitivas y funcionales, los cuales están desarrollados para ser aplicables a diferentes poblaciones con grupos étnicos y escolaridades distintas (Tabla 10).

Tabla 10

Criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en enfermedad de Parkinson.

I. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson basado en los criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido.
 - Deterioro gradual, en el contexto de EP establecida, en habilidad cognitiva reportada por el paciente o informante, u observada por el clínico.
 - Déficit cognitivo en alguna evaluación neuropsicológica formal o en una escala de estado cognitivo global (Detalles en sección III).
 - Los déficits cognitivos no interfieren significativamente con la independencia funcional, aunque dificultades sutiles podrían estar presentes en tareas funcionales complejas.
-

II. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de demencia asociada a EP basado en los criterios diagnósticos propuestos por la *MDS Task Force*.
 - Otras explicaciones primarias para deterioro cognitivo (e.g., delirio, enfermedad vascular cerebral, trastorno depresivo mayor, anormalidades metabólicas, efectos secundarios a fármacos o traumatismo craneoencefálico).
 - Otras condiciones comórbidas asociadas a EP (e.g., deterioro motor, ansiedad severa, depresión, somnolencia diurna excesiva o psicosis) las cuales, en opinión del profesional clínico, influyan significativamente en la evaluación cognitiva.
-

III. Lineamientos específicos para la categoría de nivel I y nivel II del DCL-EP

A. Nivel I (Evaluación breve)

- Deterioro en una escala de estado cognitivo global validado para eluso en EP o
- Deterioro en al menos dos pruebas, cuando se realiza una batería neuropsicológica limitada (i.e., la batería incluye menos de dos pruebas para cada uno de los cinco dominios cognitivos, menos de cinco dominios son evaluados)

B. Nivel II (Evaluación exhaustiva)

- La evaluación neuropsicológica incluye dos pruebas para cada uno de los cinco dominios cognitivos (atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria, y habilidad visoespacial)
- Deterioro en al menos dos pruebas neuropsicológicas, ya sea dos pruebas alteradas del mismo dominio cognitivo o una prueba alterada en dos diferentes dominios cognitivos
- El deterioro en las pruebas neuropsicológicas debe demostrarse por:
 - Ejecución aproximada de 1 a 2 DE debajo de las normas apropiadas o
 - Declive significativo demostrado en evaluaciones cognitivas consecutivas o
 - Declive significativo al compararse con estimaciones del nivel premórbido

IV. Clasificación de DCL-EP en subtipos (opcional, requiere evaluación con dos pruebas por cada uno de los cinco dominios cognitivos y es altamente sugerido para propósitos de investigación)

- DCL-EP de un solo dominio: Alteraciones en dos pruebas del mismo dominio cognitivo (especificar el dominio), con los otros dominios conservados o
- DCL-EP de múltiples dominios: Alteraciones en al menos una prueba en dos o más dominios cognitivos (especificar los dominios)

Nota: Adaptado de (Litvan et al., 2012).

3.2. Alteraciones cognitivas en temblor esencial

La idea de que el temblor esencial (TE) es una patología benigna ha cambiado en los últimos años. Diversos estudios han señalado la importancia de las alteraciones cognitivas en

pacientes con TE dentro del conjunto de SNM asociados a la enfermedad (Jhunjhunwala & Pal, 2014; Louis, 2016).

Se ha observado que la prevalencia de DCL en estos pacientes es alta, por ejemplo, en un estudio longitudinal, el 69.2% de los pacientes de TE tenían un diagnóstico de DCL en la medición basal; después de un seguimiento de dos años se calculó una progresión de DCL hacia demencia del 8.35% anual (Sinoff & Badarny, 2014).

Una investigación realizada a 101 pacientes con diagnóstico de TE tenía como objetivo conocer las características cognitivas en esta población. Entre 44 y 60% de los sujetos obtuvieron resultados inferiores a una desviación estándar de los valores normativos en tareas de atención, fluidez verbal, evocación verbal inmediata y codificación semántica, estas alteraciones son consistentes con daño cerebeloso, por lo que estos resultados indican la participación del cerebelo en la cognición. Por otra parte, no se encontraron correlaciones significativas entre los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas y severidad del temblor, por lo cual se surge que los déficits cognitivos son un fenómeno primario en TE (Tröster et al., 2002).

Adicionalmente, se ha observado que el deterioro cognitivo está presente incluso en pacientes jóvenes, cuando se comparó la ejecución cognitiva de pacientes con TE (24.55 ± 7.16 años de edad) con controles (24.8 ± 5.4 años de edad) utilizando la versión turca del MoCA, El grupo de TE tuvo una peor ejecución (25.80 ± 2.76) que el grupo control (28.23 ± 1.69) ($p < 0.001$). Específicamente, los dominios de “Funcionamiento visoespacial/ejecutivo” y “Memoria diferida” resultaron inferiores en el grupo de TE. Por ello, se considera que la alteración cognitiva puede aparecer desde etapas iniciales de la enfermedad (Sengul et al., 2015).

La base biológica del deterioro cognitivo asociado al TE no es clara, aunque existen teorías asociadas a la alteración de las conexiones entre el cerebelo, tálamo y lóbulo frontal (Janicki, Cosentino, & Louis, 2013).

La estimulación cerebral profunda (ECP) en pacientes con TE tiene como objetivo el núcleo ventral intermedio del tálamo que tiene proyecciones provenientes del cerebelo; además, diversos estudios de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés), tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), espectroscopía por resonancia magnética (ERM), imagen por tensor de difusión (ITD) y morfometría basada en voxel (MBV) han demostrado anomalías funcionales, metabólicas y estructurales del cerebelo en sujetos con TE (Janicki et al., 2013).

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de TE es un factor de riesgo tanto para la presencia como la incidencia a desarrollar demencia, sobre todo cuando el TE inicia después de los 65 años (Janicki et al., 2013), no obstante, los resultados para comprobar esta hipótesis son poco consistentes.

Se ha mencionado también que al menos parte de las alteraciones cognitivas son un fenómeno secundario del TE, debido a que una mejora en los síntomas motores está asociada con la respectiva mejora en algunos dominios, no obstante, esta propuesta ha entrado en debate ya que estudios de imagen han apoyado la hipótesis de que la alteración es primaria (Jhunjhunwala & Pal, 2014). Por ejemplo, en una revisión reciente se aborda esta pregunta argumentando que algunos de las alteraciones cognitivas (junto con síntomas de depresión y trastornos del sueño) se presentan antes de los síntomas motores, por lo que señala una posible “etapa premotora” tal como la hay en EP o enfermedad de Huntington (Louis, 2018).

A la fecha, no hay registro de ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el efecto de fármacos en la cognición de pacientes. Se ha propuesto el estudio de la efectividad de inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo, galantamina y rivastigmina, así como de la memantina, un antagonista del receptor NMDA, los cuales han mostrado efectos positivos en otros trastornos neurodegenerativos (Janicki et al., 2013).

3.3. Temblor esencial vs. enfermedad de Parkinson

Algunos estudios se han enfocado en la comparación de SNM entre TE y EP, debido a que ambas patologías tienen características similares. Por ejemplo, un grupo de investigación en Italia realizó un estudio en el que compararon la presencia de SNM por medio del NMSquest, entre 31 sujetos con EP y 22 con TE. No se encontraron diferencias en el puntaje total de la escala, pero el grupo de EP reportó mayor salivación (29%), hiposmia (32.2%), alucinaciones (19.3%), dificultad de concentración (51.6%), hipotensión ortostática (67.7%), caídas (19.3%), sueños vívidos (32.2%), TCM (58%) y diplopía (22.5%) en comparación con el grupo de TE (Giorelli et al., 2014).

A nuestro conocimiento, éste es el primer acercamiento para comparar los SNM entre ambas entidades, lo cual indica que tanto EP como TE presentan estas alteraciones, aunque en EP es aún más intenso. No obstante, los datos fueron obtenidos por medio de un autorreporte únicamente y la cognición sólo fue evaluada con ítems “Concentración” y “Memoria”.

En una investigación llevada a cabo en Corea del Sur se reclutaron 60 pacientes con TE, 30 con EP y 22 controles. Se utilizaron las siguientes baterías: versión coreana de la Escala de Síntomas no motores (K-NMSS, por sus siglas en inglés) para síntomas no motores en general; la versión coreana del *Mini-Mental State Examination* (K-MMSE) y la versión coreana del MoCA

para la cognición; la *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), el *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q) y el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) para síntomas psiquiátricos; el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) y la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) para trastornos del sueño; y *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease—Autonomic* (SCOPA-AUT) para alteraciones autonómicas (Lee, Kim, Lee, Kwon, & Koh, 2015).

En el K-MMSE, el grupo de EP tuvo resultados menores que el grupo de TE y el grupo control en el puntaje total, orientación y atención. TE tuvo menor puntaje que el control en atención. En el MoCA, EP tuvo menor puntaje que TE y controles en el total, recuerdo diferido y orientación. Tanto EP como TE tuvieron mayores síntomas de depresión (MADRS) y de somnolencia diurna (ESS), además EP resultó con más síntomas psiquiátricos (NPI-Q) que los otros grupos (Lee et al., 2015).

Al igual que el anterior, este estudio no evalúa la cognición de una forma exhaustiva, sino que utiliza evaluaciones breves que ofrecen un panorama general. A pesar de ello concuerda con en la premisa de que las alteraciones cognitivas en estos trastornos son un continuo, donde EP es el extremo más afectado. Sin embargo, son requeridas valoraciones cognitivas más profundas y que tomen en cuenta variables demográficas para caracterizar las diferencias entre ambas patologías con mayor precisión.

Recientemente, se publicó un estudio en que se compararon algunos dominios cognitivos entre 46 pacientes con diagnóstico de EP sin demencia, 180 pacientes con TE y 2212 controles, todos los participantes del estudio acudieron a un centro de atención en España (Sánchez-Ferro et al., 2017). Se aplicó las siguiente batería: la versión de 37 reactivos del MMSE (ejecución cognitiva global); el *Trail Making Test* parte A (velocidad de procesamiento y función

psicomotora); nombrar animales y frutas en un minuto (fluidez verbal semántica); la tarea de los 6 objetos (memoria verbal diferida); la prueba del recuerdo de la historia (memoria lógica diferida); y el *Word Accentuation Test* (inteligencia premórbida).

Tanto el grupo de EP como el de TE tuvieron resultados significativamente menores que el grupo control en la ejecución cognitiva, además el grupo con EP resultó aún más bajo que el de TE en las tareas de lenguaje y memoria, por lo que los autores proponen un gradiente de ejecución neuropsicológica que empieza con el grupo control, pasando por TE hasta EP, que es el punto más afectado (Sánchez-Ferro et al., 2017). Esta propuesta concuerda con las publicaciones anteriores.

Aunque este estudio realiza una evaluación más profunda de la cognición para ambas enfermedades, no toma en cuenta otros SNM que podrían estar incidiendo en la ejecución global. Es por ello que surge la necesidad de conocer si ambas entidades son distinguibles por medio de una evaluación exhaustiva de síntomas no motores que incluya la valoración de dominios cognitivos, de síntomas psicológicos y de otras comorbilidades asociadas, para lo cual se desarrolló el protocolo que a continuación se presenta.

4. Métodos

4.1. Planteamiento del problema

4.1.1. Justificación.

La enfermedad de Parkinson (EP) y el temblor esencial (TE) son de los trastornos de movimiento con mayor prevalencia en la población general: 0.3% en EP (De Lau & Breteler, 2006); y entre 0.7% y 2.2% en TE (Louis & Ferreira, 2010). Mientras que en adultos mayores la prevalencia aumenta notablemente de 1 a 3% en EP (De Lau & Breteler, 2006; García et al., 2008) y a 4.6% en TE (Louis & Ferreira, 2010).

Hasta la fecha se ha documentado que los trastornos de movimiento están relacionados con diferentes signos y síntomas que no tienen su expresión en cambios motores. Sin embargo, las investigaciones se enfocan en su mayoría en la EP. Al realizar una revisión sistemática en *PubMed* (28/enero/2018) para encontrar publicaciones de síntomas no motores (SNM) en EP “*(non motor symptoms[Title/Abstract]) AND parkinson disease[Title/Abstract]*” y en TE “*(non motor symptoms[Title/Abstract]) AND essential tremor[Title/Abstract]*”, se encontraron 139 resultados en EP y 33 en TE. Esto tiene muchas implicaciones: (1) el conocimiento sobre la prevalencia e incidencia de SNM en TE es limitado, (2) la información acerca de la cognición en TE tiene menor desarrollo, por ejemplo los criterios para deterioro cognitivo leve (DCL) en EP fueron recientemente publicados (Litvan et al., 2012), pero en TE no se han definido; (3) los mecanismos neurobiológicos asociados a la aparición de los SNM en TE no están claros,

mientras que en EP se tiene mayor conocimiento; y (4) existe poca información sobre el tratamiento para SNM y cognición en TE en comparación con EP.

En nuestro país la información sobre SNM en ambos trastornos sigue siendo muy limitada. La revisión sistemática en *PubMed* (28/enero/2018) para EP “*(non motor symptoms[Title/Abstract]) AND parkinson disease[Title/Abstract] AND mexico*” y para TE “*(non motor symptoms[Title/Abstract]) AND essential tremor[Title/Abstract] AND mexico*” arrojó únicamente dos resultados de EP (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2011; Sandoval-Rincón et al., 2015) y ninguno para TE. Debido a las diferencias culturales, ambientales y genéticas entre poblaciones resulta necesaria una descripción de los SNM específica para nuestra población.

Los SNM, en conjunto con los síntomas motores, tienen un impacto negativo en la calidad de vida del paciente ya que pueden producir estados incapacitantes (Louis & Machado, 2015; Poewe et al., 2017). Incluso pacientes con alteraciones cognitivas leves, aunque no tienen una interferencia significativa en la independencia del individuo, puede causar complicaciones sutiles en tareas de alta complejidad (Litvan et al., 2012; Sánchez-Ferro et al., 2017).

Por otra parte, aunque el tratamiento para los síntomas motores está bien definido en la literatura, el manejo de síntomas no motores no se incluye en la atención brindada a los pacientes con estos trastornos. Generar una adecuada descripción de los SNM es el primer paso en camino para proveer de un tratamiento global que incluya atención a ambos tipos de síntomas.

Dentro del área de la Neuropsicología existen varias herramientas de tamizaje como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés) (Nasreddine et al., 2005) y el *Cognistat* (Kiernan, Mueller, Langston, & Van Dyke, 1987), las cuales permiten conocer el estado

cognitivo de un individuo en un periodo breve de tiempo (<15 minutos). Estas baterías han demostrado tener un importante grado de sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones cognitivas. No obstante, algunas características demográficas, como la edad y la escolaridad, pueden actuar como variables confusoras y disminuir su efectividad.

En países desarrollados, donde fueron creadas estas baterías, la escolaridad puede no ser un problema en la examinación cognitiva, debido a que gran parte de la población tiene estudios superiores; sin embargo, en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, un porcentaje importante de la población es analfabeta o no completa la educación básica, por lo que los profesionales de la salud deben ser capaces de discernir los efectos de esta variable.

Tomando en cuenta esta limitación, se desarrolló en México la evaluación neuropsicológica breve en español, NEUROPSI, que cuenta con valores normativos para poblaciones con diferentes niveles de escolaridad y grupos de edad, de esta forma se reduce el riesgo a cometer falsos positivos en la interpretación de los resultados. Aunque requiere un mayor tiempo de aplicación (25 minutos aproximadamente), esta herramienta ofrece un perfil de ejecución cognitiva completo que, en poblaciones con patología, puede brindar información relevante para el diagnóstico (Ostrosky-Solis, Ardilla, & Rosselli, 1999).

En ese sentido, aunque existen algunos estudios que tienen por objetivo la comparación de SNM entre ambas enfermedades, éstos incluyen evaluaciones cognitivas breves que no consideran los cambios asociados a la escolaridad u otras variables demográficas (Giorelli et al., 2014; Lee et al., 2015) o únicamente se enfocan en una categoría de los SNM, e.g., sólo cognición (Sánchez-Ferro et al., 2017), sólo trastornos de sueño (Barut et al., 2015), etc. Por lo tanto, resulta importante una valoración de estos síntomas de manera integral.

Adicionalmente, ambos trastornos, EP y TE, tienen características clínicas en común, a pesar de ello sus etiologías son distintas, por lo que la exploración de las diferencias en SNM podría orientar hacia un tratamiento global adecuado.

4.1.2. Pregunta de investigación.

¿Existen diferencias de síntomas no motores entre sujetos con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson o temblor esencial?

4.1.3. Objetivos.

4.1.3.1. Objetivo general.

- Analizar si existen patrones diferenciales de presentación de síntomas no motores entre sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson o con diagnóstico de temblor esencial.

4.1.3.2. Objetivos específicos.

- Caracterizar el estado cognitivo en sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y de sujetos con diagnóstico de temblor esencial a partir de un instrumento neuropsicológico.
- Caracterizar la depresión, ansiedad, calidad de vida, somnolencia diurna y síntomas no motores en general en sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y de sujetos con diagnóstico de temblor esencial a partir de instrumentos específicos de evaluación.

- Comparar los síntomas no motores de sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson con los síntomas no motores de sujetos con diagnóstico de temblor esencial.
- Analizar la relación entre la ejecución cognitiva y el resto de los síntomas no motores evaluados, en sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson.
- Analizar la relación entre la ejecución cognitiva y el resto de los síntomas no motores evaluados, en sujetos con diagnóstico de temblor esencial.

4.1.4. Hipótesis.

- Se presenta alteración del estado cognitivo en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con temblor esencial.
- Se presenta síntomas de depresión, ansiedad, somnolencia diurna, alteración de la calidad de vida o síntomas no motores en general en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con temblor esencial.
- Hay diferencias significativas en la presentación de síntomas no motores (evaluados con instrumentos psicológicos y neuropsicológicos) entre el grupo de sujetos con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y el grupo de sujetos con diagnóstico de temblor esencial.
- A mayor ejecución cognitiva de los sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, hay menos síntomas no motores.
- A mayor ejecución cognitiva de los sujetos con diagnóstico de temblor esencial, hay menos síntomas no motores.

4.2. Variables

4.2.1. Variables dependientes.

4.2.1.1. Estado cognitivo.

Es el conjunto de habilidades y procesos que permiten la correcta interacción y adaptación del individuo con su medio. Estos dominios son utilizados para organizar y conceptualizar los casos clínicos. Las funciones cognitivas principales son: atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción, habilidades constructivas y cálculo (Ardila et al., 2015), que fue valorada con la evaluación neuropsicológica breve en español, NEUROPSI (Ostrosky-Solis et al., 1999)

4.2.1.2. Calidad de vida.

Se describe esta variable en el adulto mayor a partir el conocimiento de las actividades de la vida diaria, así como de sus objetivos, motivaciones, habilidades, preferencias necesidades y deseos. Con base en esto se sabe si el anciano es capaz de adaptarse a las pérdidas asociadas a la edad seleccionando actividades que realiza con menor dificultad para optimizar tiempo y esfuerzo (Acosta Quiroz, 2001).

4.2.1.3. Depresión.

Según la Asociación Estadounidense de Psiquiatría el trastorno depresivo mayor se caracteriza por tener al menos 5 de los siguientes síntomas con duración mayor a 2 semanas (de los dos primeros debe estar presente al menos uno): estado de ánimo deprimido; disminución de interés o pérdida de placer; pérdida o aumento importante de peso; insomnio o hipersomnia;

agitación o retraso psicomotor; fatiga o pérdida de energía; sentimiento de inutilidad o culpabilidad; disminución de capacidad de concentración; pensamientos de muerte recurrentes. Este trastorno daña significativamente las actividades de la vida diaria y no se puede relacionar con el consumo de fármacos u otras enfermedades (APA, 2014).

4.2.1.4. Ansiedad.

El trastorno de ansiedad generalizada se define como una preocupación excesiva la mayor parte de los días en al menos seis meses; al individuo se le dificulta controlar su preocupación. Se requieren tres o más de los siguientes síntomas: inquietud o sensación de estar atrapado; fatiga; dificultad para concentrarse; irritabilidad; tensión muscular; problemas de sueño. Produce un daño significativo en la vida diaria y no está asociado con el consumo de fármacos u otras enfermedades (APA, 2014).

4.2.1.5. Somnolencia diurna.

Es una de las molestias principales por las que las personas solicitan ayuda en unidades de trastornos de sueño (Sandoval-Rincón, Alcalá-Lozano, Herrera-Jiménez, & Jiménez-Genchi, 2013). Las restricciones totales o parciales del horario de dormir producen una alteración en el sueño y, como resultado, una tendencia cada vez mayor a dormirse (Rosales, Egoavil, Cruz, & Castro, 2007).

4.2.2. Variables independientes.

4.2.2.1. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el principal trastorno de movimiento a nivel mundial (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014). Se caracteriza por una lentitud en los movimientos (bradicinesia) junto con otros síntomas descritos en los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson de Reino Unido (Hughes et al., 1992)

4.2.2.2. Temblor esencial.

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos neurológicos más comunes. Se considera al TE como un desorden complejo y progresivo relacionado con estados incapacitantes (Louis, 2005; Venegas et al., 2010). Suele afectar extremidades superiores, cabeza y mandíbula (Venegas et al., 2010). Se diagnostica por medio de los criterios de la Sociedad de Trastornos de Movimiento (Deuschl & Bain, 1998).

4.3. Tipo de estudio y diseño

4.3.1. Alcance del estudio.

Es un estudio de tipo comparativo debido a que se exploraron las diferencias en frecuencia e intensidad de síntomas no motores de dos entidades distintas: la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.

4.3.2. Diseño.

El diseño es no experimental, puesto que el investigador no tiene control sobre las variables independientes porque ya ocurrieron los hechos; es transversal, debido a que se toman mediciones en un momento del tiempo; es abierto, ya que los investigadores tienen conocimiento de los factores de estudio; y es observacional, porque el investigador no realiza una intervención en los sujetos.

4.4. Muestra

4.4.1. Muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico.

4.4.2. Características de la muestra.

Grupo 1: Sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (Hughes et al., 1992).

Grupo 2: Sujetos con diagnóstico de temblor esencial siguiendo los criterios de la Sociedad de Trastornos de Movimiento (Deuschl & Bain, 1998).

Los criterios de inclusión para ambos grupos son: sexo indistinto; edad de 50 años o mayor; haber cursado al menos hasta el 5º año de primaria; diagnóstico previo de enfermedad de Parkinson según los criterios del UK PDSBB o diagnóstico de temblor esencial siguiendo los criterios de la Sociedad de Trastornos de Movimiento; acudir a consulta en la Unidad de Trastornos de Movimiento y Sueño (UTMS) del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

en el periodo del 1° de febrero al 20 de diciembre de 2017; y firmar la carta de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para ambos grupos son: alteración del estado de alerta; padecimiento de alguna otra enfermedad neurológica u otro trastorno mental y de comportamiento; consumo de fármacos estimulantes o depresores del sistema nervioso central no relacionados con su tratamiento de enfermedad de Parkinson o temblor esencial.

Los criterios de eliminación para los dos grupos son los siguientes: participantes que decidan no completar el estudio; sujetos que tengan un cambio de diagnóstico en los meses subsecuentes a la evaluación; o participantes de los que no se obtengan los datos completos en el expediente.

El grupo con EP se conforma de seis participantes que tienen tratamiento con levodopa, cuatro toman sólo agonistas dopaminérgicos (pramipexol o rotigotina), diez toman una combinación de levodopa y agonistas dopaminérgicos, y tres no tenían medicación al momento de la evaluación. La dosis diaria equivalente de levodopa (DDEL) fue calculada para todos los sujetos con EP (Cervantes-Arriaga, Rodríguez-Violante, Villar-Velarde, & Corona, 2009; Tomlinson et al., 2010). Los pacientes fueron evaluados en el periodo *off* de su tratamiento, exceptuando por aquéllos que no consumían fármacos antiparkinsonianos.

Del grupo con TE, cuatro sujetos toman propranolol, tres consumen topiramato, cuatro toman primidona, un sujeto tiene una combinación de propranolol y primidona, y siete no consumían fármacos contra el temblor.

4.4.3. Consideraciones éticas.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Esta investigación forma parte del protocolo “Comparación de síntomas no motores entre pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson o temblor esencial” el cual fue evaluado y aceptado por el comité de investigación y ética del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con número de registro 49-99-2016.

4.5. Instrumentos

4.5.1. NEUROPSI breve (Ostrosky-Solis et al., 1999).

La evaluación neuropsicológica breve en español, NEUROPSI, es una prueba desarrollada y validada en México que examina las funciones cognitivas y el estado mental. Tiene una alta sensibilidad y especificidad ya que considera la edad de la persona y su escolaridad, su aplicación es de aproximadamente 25 minutos. Evalúa orientación, atención y concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo.

El puntaje máximo en personas con escolaridad de 5 años o más es de 130 puntos (de 1 a 4 años es de 124 y escolaridad nula es de 117), existen puntos de corte para evaluar el grado de deficiencia (normal, leve, moderada y severa) dependiendo el grado de escolaridad y la edad (de 16 a 85 años); cada subprueba tiene sus puntos de corte normalizados.

4.5.2. INACVIDIAM (Acosta Quiroz, 2001).

El inventario de actividades de la vida diaria en adultos mayores (INACVIDIAM) fue creada y validada en México con el objetivo de medir la calidad de vida en adultos mayores a partir de tres componentes: una evaluación de la frecuencia de actividades en la vida cotidiana, la valoración de su grado de satisfacción ante dicha frecuencia y las dificultades que tiene para llevar a cabo tales actividades. Existe una versión para hombres y otra para mujeres. Se aplica entre 10 y 15 minutos.

La frecuencia de actividades se mide con una escala tipo Likert de 4 opciones (“nunca”, “a veces”, “muy seguido” y “todos los días”) a los cuales se les da un valor numérico del 1 al 4. La satisfacción y las dificultades se evalúan con una pregunta de “no” o “sí”, los cuales valen 0 o 1 punto respectivamente. Hay puntos de corte para cada una de las tres variables y son diferentes para cada sexo.

4.5.3. Inventario de depresión de Beck (BDI) (Jurado et al., 1998).

El BDI es una escala creada hace más de 50 años, fue validada para la población mexicana a finales de la década de los 90's. Permite conocer los rasgos depresivos de las personas en las últimas dos semanas. Se responde entre 10 y 15 minutos y está compuesta de 21 preguntas con cuatro opciones de respuesta cada una de un valor de 0 a 3 puntos dependiendo el grado de severidad. Permite distinguir entre depresión mínima, leve, moderada y severa a partir de valores estandarizados.

4.5.4. Inventario de ansiedad de Beck (BAI) (Robles, Varela, Jurado, & Páez, 2001).

Este instrumento fue validado para la población mexicana en 2001 con el objetivo de evaluar rasgos de ansiedad en los pacientes. Está constituido por 21 síntomas o signos con cuatro opciones de respuesta: “En absoluto”, “Levemente”, “Moderadamente” y “Severamente”; con un valor de 0 a 3 puntos. Se aplica entre 5 y 10 minutos. El participante debe escoger la opción para cada pregunta que se adecue más la intensidad en que estos síntomas se han presentado en las últimas dos semanas. Hay puntos de corte para diferenciar entre ansiedad mínima, leve, moderada y severa.

4.5.5. Escala de somnolencia de Epworth (ESS) (Sandoval-Rincón et al., 2013).

Esta escala fue recientemente validada en población mexicana en un rango de edad de 13 a 74 años. Sirve para evaluar qué tan propensa es una persona para quedarse dormida en ocho situaciones diferentes. La persona elige una opción de una escala de 0 a 3, donde 0 es nula probabilidad de quedarse dormido y 3 es una alta probabilidad. Se hace distinción entre somnolencia normal, marginal y severa. Su aplicación dura entre 5 y 10 minutos.

4.5.6. MDS-UPDRS Parte I (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

Esta escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos de Movimiento (MDS-UPDRS por sus siglas en inglés) se utiliza para dar un seguimiento al curso de la EP. La versión en español fue validada por medio de un estudio multicéntrico que incluyó participantes de Cuba, Argentina, España, Estados Unidos y México con edades de 31 a 90 años (Martinez-Martin et al., 2013).

Está integrada por cuatro partes: experiencias no motoras de la vida diaria, experiencias motoras de la vida diaria, examen motor y complicaciones motoras. Cada uno de los ítems tiene cinco opciones de respuesta: “Normal”, “Mínimo”, “Leve”, “Moderado” y “Severo”, con un valor de 0 a 4 respectivamente.

La parte I se divide en 2 secciones que en total duran de 10 a 15 minutos. La sección IA consta de seis preguntas sobre deterioro cognitivo, alucinaciones y psicosis, ánimo depresivo, ansiedad, apatía y desregulación dopaminérgica en los últimos siete días, puede ser respondido por el sujeto, el acompañante o ambos.

La sección IB se compone de siete preguntas que exploran insomnio, somnolencia diurna, dolor, problemas urinarios, estreñimiento, hipotensión ortostática, y fatiga. Se debe elegir la opción que mejor describa lo que el sujeto puede hacer la mayor parte del tiempo, del mismo modo puede responderlo el sujeto, su acompañante o ambos.

4.6. Procedimiento

Se reclutó a los pacientes que acudieron a la UTMS del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y que cumplían con los criterios de previamente señalados.

A los sujetos se les contactó e invitó a participar en el estudio. Se les explicó por qué fueron elegidos y se entregó el consentimiento informado para ser firmado. De ser posible, se realizó la evaluación el mismo día del reclutamiento, en caso contrario se agendó una cita para la posterior evaluación.

En una habitación cerrada, con buena iluminación y suficiente silencio para concentrarse se aplicaron los instrumentos: Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI (Ostrosky-Solis et al., 1999) con el objetivo de conocer el estado cognitivo; Inventario de Depresión de Beck

(Jurado et al., 1998) para explorar los síntomas de depresión; el Inventario de Ansiedad de Beck (Robles et al., 2001) para indagar acerca de los síntomas de ansiedad; INACVIDIAM (Acosta Quiroz, 2001) para evaluar la calidad de vida; escala de somnolencia de Epworth (Sandoval-Rincón et al., 2013) para explorar los niveles de somnolencia diurna en los pacientes. Finalmente, la parte I del MDS-UPDRS (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014) para conocer aspectos generales de los síntomas no motores. En total se requirió de 90 minutos para la aplicación, los cuales fueron divididos en dos partes de 45 minutos con un descanso de 15 minutos en caso de ser necesario.

4.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo en SPSS versión 21. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) fue de $p < 0.05$ con dos vías. Se utilizó estadística descriptiva, es decir, medidas de tendencia central y dispersión: rango, media y desviación estándar. Debido al tamaño de la muestra, se utilizó estadística no paramétrica, por lo tanto, las diferencias entre las dos muestras independientes (EP vs. TE) fueron evaluadas con la U de Mann-Whitney. Mientras que las variables categóricas se analizaron por medio del chi cuadrado, en caso necesario se utilizó la corrección por continuidad. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, con su respectivo post hoc, para evaluar diferencias entre 3 o más muestras independientes (fármacos consumidos). Finalmente, se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman entre los resultados del NEUROPSI breve y otros SNM.

5. Resultados

5.1. Demográficos

Se reclutaron 23 participantes con EP y 19 con TE. Ambos grupos son similares en edad, lateralidad, escolaridad, edad de diagnóstico y tiempo de la enfermedad. La única diferencia encontrada fue en el sexo, donde el grupo de EP tuvo significativamente más hombres que el de TE (Tabla 11).

Tabla 11

Datos demográficos de la muestra por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a	Temblor esencial ^b	<i>p</i>
Sexo [Hombre] ^c	15 (65.2)	5 (26.32)	0.012*
Edad [Años] ^d	68.4 (6.9)	67.6 (8.2)	NS
Lateralidad [Diestro] ^c	22 (95.7)	19 (100)	NS
Escolaridad [Años] ^d	11.2 (4.1)	9.1 (2.6)	NS
Edad de diagnóstico [Años] ^d	63.0 (8.4)	59.3 (21.0)	NS
Tiempo de la enfermedad [Años] ^d	5.5 (4.6)	10.5 (18.5)	NS
Escala de Hoehn & Yahr	2.3 (0.8)	-	-
DDEL	418.0 (286.8)	-	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. DDEL = Dosis diaria equivalente de levodopa; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19. ^cChi cuadrado. ^dU de Mann-Whitney.

**p* < 0.05.

La mayor parte de los pacientes con EP consumían una combinación de levodopa y un agonista dopaminérgico, como pramipexol o rotigotina. En el grupo de TE, el propranolol y la primidona son los fármacos de mayor uso (Tabla 12).

Tabla 12

Actual consumo de fármacos por grupo.

	Frecuencia (Porcentaje)
Enfermedad de Parkinson^a	
Levodopa	6 (26.1)
Agonista dopaminérgico	4 (17.4)
Levodopa + Agonista dopaminérgico	10 (43.5)
Sin tratamiento	3 (13.0)
Temblor esencial^b	
Propranolol	4 (21.1)
Topiramato	3 (15.8)
Primidona	4 (21.1)
Propranolol + Primidona	1 (5.3)
Sin tratamiento	7 (36.8)

Nota: Resultados en frecuencias (porcentajes).

^an = 23. ^bn = 19.

Para descartar el efecto de los medicamentos se realizó un análisis estratificado por consumo de fármacos. El grupo de EP se dividió en cuatro subgrupos: (1) levodopa, (2) agonista dopaminérgico, (3) levodopa + agonista dopaminérgico y (4) sin tratamiento.

De las variables demográficas se encontró un valor significativo en el tiempo de la enfermedad ($p = 0.049$), no obstante, el análisis post hoc no mostró diferencias para ninguna combinación. La DDEL también resultó significativa ($p = 0.002$), en las pruebas post hoc los

pares diferentes fueron: agonista dopaminérgico vs. levodopa + agonista dopaminérgico; y agonista dopaminérgico vs. sin tratamiento (Apéndice A).

No se encontró ninguna diferencia significativa entre los cuatro grupos en síntomas de depresión, ansiedad, calidad de vida, somnolencia diurna y SNM en general (Apéndice B). De la misma forma, ninguna de las subescalas del NEUROPSI señaló diferencias para alguna de las combinaciones de grupos (Apéndice C).

El grupo de TE se dividió en cuatro subgrupos también: (1) propranolol, (2) topiramato, (3) primidona y (4) sin tratamiento.

Los cuatro grupos resultaron ser similares para las variables demográficas, es decir, sexo, edad, escolaridad, edad de diagnóstico y tiempo de la enfermedad (Apéndice D).

En síntomas de depresión, ansiedad, calidad de vida, somnolencia diurna y SNM en general, no se presentaron diferencias asociadas al uso de fármacos en estos sujetos (Apéndice E).

Tres subescalas del NEUROPSI breve arrojaron un estadístico significativo: 20-3 ($p = 0.032$); Evocación espontánea ($p = 0.035$); y Lectura ($p = 0.012$). En el análisis post hoc el subgrupo de primidona tuvo mejor ejecución que topiramato en 20-3, mientras que topiramato mostró mejor ejecución que primidona en Evocación espontánea. La subescala Lectura no presentó diferencias después del análisis post hoc (Apéndice F).

5.2. Enfermedad de Parkinson vs. temblor esencial

En cuanto a trastornos del estado de ánimo (BDI y BAI) el 78.3% de pacientes con EP resultó con síntomas de depresión y el 43.4% se ubicó en un nivel moderado o severo. Del grupo de TE el 36.8% presenta algún grado de síntomas de depresión y el 21.1% tuvo niveles

moderados o severos. En cuanto a la ansiedad, el 87% de los sujetos de EP presenta síntomas y 21.7% alcanza niveles moderados o severos; mientras que el 52.6% de los sujetos con TE presenta síntomas y 21.1% alcanza niveles moderados o severos. En la comparación, el grupo con EP tuvo mayores síntomas de depresión y de ansiedad en comparación con sus similares de TE (Tabla 13).

Tabla 13

Inventario de Depresión de Beck (BDI) e Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Depresión	16.0 (10.8)				12.6 (14.9)				0.027*
Clasificación	N = 5 (21.7)	L = 8 (34.8)	M = 9 (39.1)	S = 1 (4.3)	N = 12 (63.2)	L = 3 (15.8)	M = 1 (5.3)	S = 3 (15.8)	
Ansiedad	12.6 (7.7)				9.4 (11.2)				0.020*
Clasificación	N = 3 (13.0)	L = 15 (65.2)	M = 4 (17.4)	S = 1 (4.3)	N = 9 (47.4)	L = 6 (31.6)	M = 3 (15.8)	S = 1 (5.3)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. N = Normal; L = Síntomas leves; M = Síntomas moderados; S = Síntomas severos; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

**p* < 0.05.

En la escala INACVIDIAM de calidad de vida, ambos grupos tuvieron resultados similares en el factor de frecuencia de actividades aunque 17.4% del grupo con EP y el 42.1% del grupo con TE entró en la clasificación baja. Por otra parte, grupo de EP reportó significativamente menor satisfacción, el 34.8% de EP y el 21.1% de TE clasificaron como satisfacción baja. Finalmente el grupo de EP señaló tener mayores dificultades para llevar a cabo sus actividades cotidianas, 60.9% de EP y 21.1% de TE reportaron alto nivel de dificultades (Tabla 14).

Tabla 14

Inventario de actividades de la vida diaria en adultos mayores (INACVIDIAM) por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a			Temblor esencial ^b			<i>p</i>
Frecuencia	32.6 (7.3)			34.4 (6.4)			NS
Clasificación	A= 5 (21.7)	M= 14 (60.9)	B= 4 (17.4)	A= 3 (15.8)	M= 8 (42.1)	B= 8 (42.1)	
Satisfacción	19.0 (6.6)			22.5 (6.0)			0.032*
Clasificación	A= 11 (47.8)	M= 4 (17.4)	B= 8 (34.8)	A= 13 (68.4)	M= 2 (10.5)	B= 4 (21.1)	
Dificultades	8.7 (6.7)			4.6 (7.3)			0.024*
Clasificación	A= 14 (60.9)	M= 5 (21.7)	B= 4 (17.4)	A= 4 (21.1)	M= 6 (31.6)	B= 9 (47.4)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. A= Alto; M= Medio; B= Bajo; NS= No significativo.

^an = 23. ^bn = 19

*p < 0.05

La mitad de los sujetos del grupo con EP (47.8%) mencionó tener somnolencia diurna excesiva o marginal, mientras que el 10.5% sujetos con TE lo reportó; esta diferencia resultó significativa. Además, el grupo de EP mencionó mayor número de síntomas no motores en el MDS-UPDRS en comparación con el grupo de TE (Tabla 15).

Al hacer una comparación por ítem en el MDS-UPDRS se observó que el grupo de EP tiene más síntomas de somnolencia diurna (p=0.017) y estreñimiento (p=0.020) en comparación con el grupo de TE (Figura 10).

En la evaluación neuropsicológica breve NEUROPSI, los puntajes totales fueron similares entre ambos grupos, en el grupo de EP el 30.4% tiene algún deterioro y el 21.1% lo tiene en el grupo de TE (Tabla 16).

Tabla 15

Escala de somnolencia diurna de Epworth (ESE) y MDS-UPDRS Parte I por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a			Temblor esencial ^b			<i>p</i>
Somnolencia diurna	8.5 (5.4)			4.7 (4.2)			0.031*
Clasificación	N = 12 (52.2)	M = 5 (21.7)	E = 6 (26.1)	N = 17 (89.5)	M = 0 (0.0)	E = 2 (10.5)	
Síntomas no motores en general [MDS-UPDRS PI]	10.7 (5.5)			8.2 (6.1)			0.046*

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. N = Normal; M = Marginal; E = Excesiva; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

**p* < 0.05.

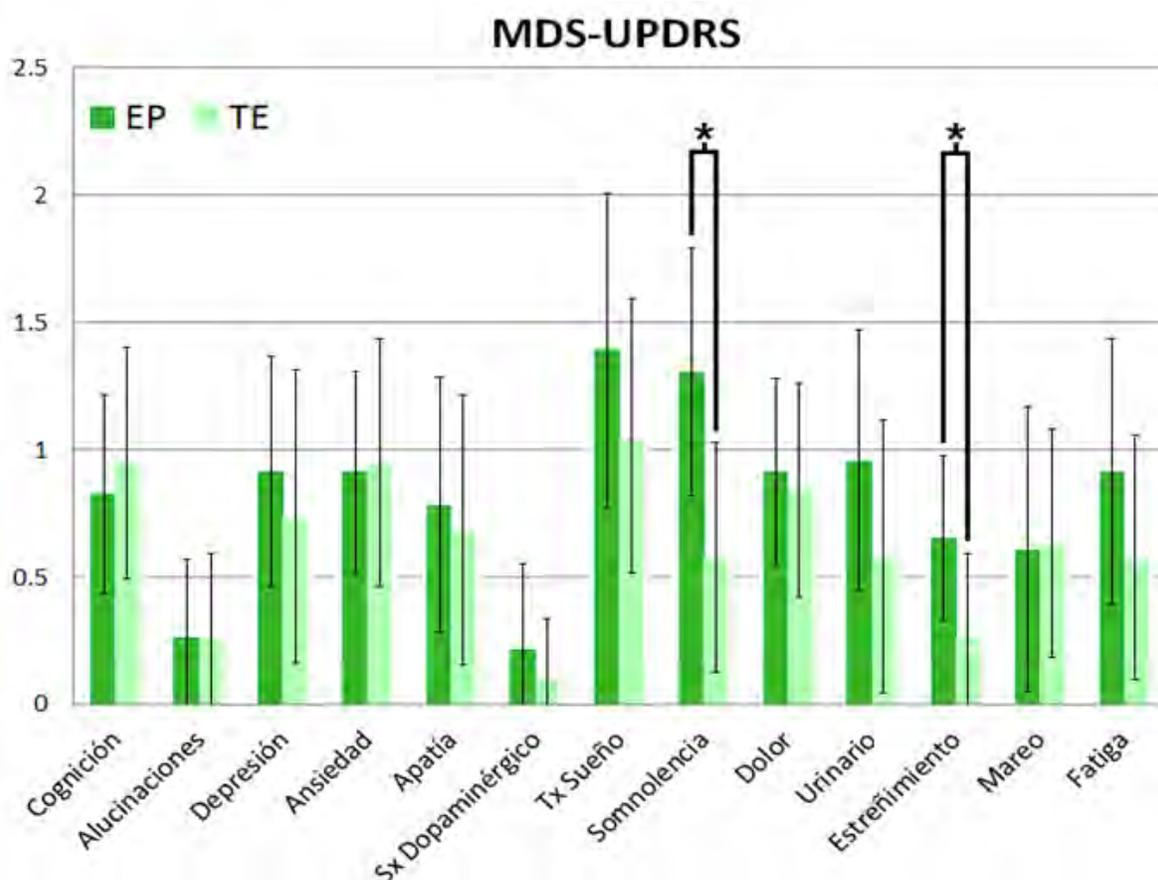


Figura 10. Comparación por grupos de los resultados en el MDS-UPDRS parte I. Pruebas de U de Mann-Whitney. EP = Enfermedad de Parkinson; TE = Temblor esencial. * *p* < 0.05

Tabla 16

Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
NEUROPSI	92.5 (16.2)				95.7 (10.4)				NS
Total									
Clasificación	N = 16 (69.6)	L = 3 (13.0)	M = 3 (13.0)	S = 1 (4.3)	N = 15 (78.9)	L = 3 (15.8)	M = 1 (5.3)	S = 0 (0.0)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

Tabla 17

Subescalas de Orientación del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Orientación	2.8 (0.5)				2.7 (0.5)				NS
Tiempo									
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 21 (91.3)	M = 0 (0.0)	S = 2 (8.7)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	
Orientación	2.0 (0.0)				2.0 (0.0)				NS
Lugar									
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N=23 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 19 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	
Orientación	1.0 (0.0)				0.9 (0.2)				NS
Persona									
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 23 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

En las tres subescalas de Orientación, los resultados fueron similares en ambos grupos y ninguna tarea estuvo alterada en más del 10% de ambos grupos (Tabla 17).

La tarea de Dígitos tuvo un deterioro en el 30.4% de EP y el 21.1% de TE; en Detección Visual el 30.4% de EP y el 15.8% de TE tuvo un deterioro; por último en 20-3 hubo una alteración en 21.7% del grupo de EP y 21.1% del grupo de TE. En las subpruebas de Dígitos y 20-3 no hay diferencias entre los grupos; no obstante, sí se presentaron diferencias significativas en Detección Visual, el grupo de EP puntuó significativamente más bajo (Tabla 18).

Tabla 18

Subescalas de Atención y concentración del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Dígitos	3.3 (1.2)				3.4 (1.0)				NS
Clasificación	NA = 3 (13.0)	N = 13 (56.5)	M = 7 (30.4)	S = 0 (0.0)	NA = 2 (10.5)	N = 13 (68.4)	M = 4 (21.1)	S = 0 (0.0)	
Detección visual	8.7 (4.0)				11.2 (3.9)				0.047*
Clasificación	NA = 1 (4.3)	N = 15 (65.2)	M = 4 (17.4)	S = 3 (13.0)	NA = 2 (10.5)	N = 14 (73.7)	M = 2 (10.5)	S = 1 (5.3)	
20-3	4.3 (1.1)				4.5 (0.7)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 18 (78.3)	M = 2 (8.7)	S = 3 (13.0)	NA = 0 (0.0)	N = 15 (78.9)	M = 3 (15.8)	S = 1 (5.3)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

**p* < 0.05.

En tareas de memoria, el grupo de EP tuvo deterioro en más del 20% de los participantes en las tareas de Figura semicompleja (Codificación) (21.7%), Evocación espontánea (34.7%) y

Evocación por categorías (26.1%). Para el grupo de TE una tarea tuvo deterioro en más del 20% de la población: Evocación espontánea (31.6%). Ninguna diferencia es significativa (Tabla 19).

Tabla 19

Subescalas de Memoria del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Palabras	4.3 (0.8)				4.6 (0.5)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 19 (82.6)	M = 3 (13.0)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 19 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	
Figura semicompleja [Codificación]	9.8 (1.5)				10.0 (1.3)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 18 (78.3)	M = 4 (17.4)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 2 (10.5)	S = 1 (5.3)	
Espontánea	2.6 (1.9)				2.9 (2.2)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 15 (65.2)	M = 5 (21.7)	S = 3 (13.0)	NA = 0 (0.0)	N = 13 (68.4)	M = 1 (5.3)	S = 5 (26.3)	
Categorías	3.6 (1.9)				3.7 (1.5)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 17 (73.9)	M = 6 (26.1)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 17 (89.5)	M = 2 (10.5)	S = 0 (0.0)	
Reconocimiento	5.6 (0.6)				5.5 (0.7)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 20 (87.0)	M = 3 (13.0)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	
Figura semicompleja [Evocación]	7.1 (2.6)				7.6 (2.4)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 19 (82.6)	M = 3 (13.0)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 2 (10.5)	S = 1 (5.3)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

Tabla 20

Subescalas de Lenguaje del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Denominación	7.9 (0.3)				7.6 (0.6)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 23 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 3 (15.8)	S = 0 (0.0)	
Repetición	3.9 (0.3)				3.9 (0.2)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 21 (91.3)	M = 0 (0.0)	S = 2 (8.7)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	
Comprensión	5.5 (0.8)				5.4 (0.6)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 21 (91.3)	M = 0 (0.0)	S = 2 (8.7)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 2 (10.5)	S = 1 (5.3)	
Fluidez verbal semántica	18.3 (4.7)				16.5 (4.2)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 21 (91.3)	M = 2 (8.7)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 17 (89.5)	M = 2 (10.5)	S = 0 (0.0)	
Fluidez verbal fonológica	9.8 (4.8)				8.2 (3.4)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 18 (78.3)	M = 5 (21.7)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 14 (73.7)	M = 5 (26.3)	S = 0 (0.0)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

En las tareas de relacionadas al lenguaje no se presentaron diferencias significativas. En Denominación EP tuvo 100% en nivel normal pero solo el 84.2% de TE alcanzó niveles normales. En Repetición y Fluidez verbal semántica, no más del 10.5% tuvo resultados inferiores a lo esperado, en ambos grupos. En Comprensión, EP tiene 8.7% y TE 15.8% de deterioro. El grupo de EP tiene calificaciones ligeramente superiores en Fluidez verbal fonológica, el 21.7%

de los participantes tiene deterioro, mientras que en el grupo de TE hay 26.3% con deterioro, sin embargo, esta diferencia no es significativa (Tabla 20).

En las subescalas de Dictado y Copiado, más del 89% los participantes de ambos grupos obtuvieron resultados normales para su edad y escolaridad. En Lectura el 78.3% de los sujetos con EP y el 100% de los sujetos con TE tuvo resultados adecuados. No se halló diferencias significativas en ninguna tarea (Tabla 21).

Tabla 21

Subescalas de Lectura y escritura del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>p</i>
Lectura	2.1 (1.0)				2.6 (0.5)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 18 (78.3)	M = 2 (8.7)	S = 3 (13.0)	NA = 0 (0.0)	N = 19 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	
Dictado	1.0 (0.2)				0.9 (0.3)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 22 (95.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 17 (89.5)	M = 0 (0.0)	S = 2 (10.5)	
Copiado	1.0 (0.0)				0.9 (0.2)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 23 (100.0)	M = 0 (0.0)	S = 0 (0.0)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

**p* < 0.05.

Tabla 22

Subescalas de Funciones ejecutivas del NEUROPSI breve por grupo.

	Enfermedad de Parkinson ^a				Temblor esencial ^b				<i>P</i>
Semejanzas	4.6 (1.6)				4.0 (1.9)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 20 (87.0)	M = 2 (8.7)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 13 (68.4)	M = 3 (15.8)	S = 3 (15.8)	
Cálculo	2.0 (1.1)				2.2 (0.9)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 18 (78.3)	M = 2 (8.7)	S = 3 (13.0)	NA = 0 (0.0)	N = 18 (94.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (5.3)	
Secuenciación	0.6 (0.5)				0.2 (0.4)				0.021*
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 13 (56.5)	M = 3 (13.0)	S = 7 (30.4)	NA = 0 (0.0)	N = 4 (21.1)	M = 8 (42.1)	S = 7 (36.8)	
Mano derecha	0.9 (0.7)				1.2 (0.6)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 16 (69.6)	M = 2 (8.7)	S = 5 (21.7)	NA = 0 (0.0)	N = 17 (89.5)	M = 1 (5.3)	S = 1 (5.3)	
Mano izquierda	1.0 (0.8)				1.1 (0.7)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 15 (65.2)	M = 2 (8.7)	S = 6 (26.1)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 2 (10.5)	S = 1 (5.3)	
Movimientos alternos	1.1 (0.8)				1.2 (0.7)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 16 (69.6)	M = 2 (8.7)	S = 5 (21.7)	NA = 0 (0.0)	N = 16 (84.2)	M = 1 (5.3)	S = 2 (10.5)	
Reacciones opuestas	1.6 (0.6)				1.5 (0.5)				NS
Clasificación	NA = 0 (0.0)	N = 22 (95.7)	M = 0 (0.0)	S = 1 (4.3)	NA = 0 (0.0)	N = 17 (89.5)	M = 2 (10.5)	S = 0 (0.0)	

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. Pruebas de U de Mann-Whitney. NA = Normal Alto; N = Normal; M = Moderado; S = Severo; NS = No significativo.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

Para el grupo de TE dos de las tareas de funcionamiento ejecutivo tuvieron deterioro en más del 20% de la población: Semejanzas (31.6%) y Secuenciación (78.9%). Para el grupo de EP, en cinco de estas tareas hubo un deterioro en más del 20% de los participantes: Cálculo (21.7%), Secuenciación (43.5%), Mano derecha (30.4%), Mano izquierda (34.7) y Movimientos alternos (30.4%). Únicamente en secuenciación hubo diferencias significativas, el grupo de EP tuvo mejor desempeño (Tabla 22).

Finalmente, en las correlaciones no se encontró ningún valor significativo para ninguno de los SNM con la ejecución total del NEUROPSI en ambos grupos. Además, el grupo de EP no mostró correlación significativa del puntaje total del NEUROPSI con la DDEL (Tabla 23).

Tabla 23

Coefficientes de correlación de Spearman entre la ejecución total en el NEUROPSI breve por grupo y otros síntomas no motores

	NEUROPSI Total	
	Enfermedad de Parkinson ^a	Temblor esencial ^b
Depresión [BDI]	-0.17	0.155
Ansiedad [BAI]	-0.135	0.093
Frecuencia [INACVIDIAM]	-0.117	0.193
Satisfacción [INACVIDIAM]	-0.108	0.116
Dificultades [INACVIDIAM]	-0.006	-0.203
Somnolencia diurna [ESE]	0.235	0.005
Síntomas no motores en general [UPDRS PI]	-0.337	-0.063
DDEL	-0.288	-

Nota: DDEL= Dosis diaria equivalente de levodopa.

^an = 23. ^bn = 19.

*p < 0.05.

6. Discusión

A los sujetos con enfermedad de Parkinson (EP) y temblor esencial (TE) que participaron en esta investigación, se evaluó el grado de síntomas de depresión, ansiedad, somnolencia diurna, calidad de vida, estado cognitivo y síntomas no motores en general, posteriormente se comparó la presencia e intensidad de estos síntomas entre ambas patologías.

La depresión y la ansiedad son de los síntomas no motores (SNM) más comunes en pacientes con trastornos del movimiento. En este estudio, 78.3% del grupo de EP y 36.8% de TE tuvieron síntomas de depresión. Por otro lado 87% del grupo de EP y 52.7% de TE tuvo síntomas de ansiedad. A pesar de ello, la mayor parte los participantes están en niveles leves y moderados, esto puede deberse al efecto que tienen los agonistas dopaminérgicos en la disminución de síntomas de depresión; se ha sugerido que hay un efecto indirecto relacionado con la mejora de los síntomas motores. Por otra parte, los ISRS, ISRN, inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina-serotonina y antidepresivos tricíclicos suelen tener un buen efecto en el tratamiento en pacientes con EP, aunque se requiere mayor investigación (Sandoval-Rincón et al., 2015).

Como ya se mencionó previamente se ha propuesto una alteración de la corteza prefrontal (CPF) tanto en EP como en TE, dicha corteza tiene una retroalimentación del sistema límbico, por lo tanto al estar hipoactiva, altera el estado de ánimo (Maletic et al., 2007). Implicaciones sociales, económicas y laborales relacionadas con la enfermedad pueden exacerbar la presentación de estos síntomas. Es por ello que un acompañamiento terapéutico tanto para el

paciente como para los familiares, aunado al tratamiento médico es una buena opción para mejorar el curso de la enfermedad.

En la evaluación de calidad de vida, se encontraron alteraciones entre el 17 y el 61% de los participantes en cada factor, esto nos indica la calidad de vida global está disminuida en una parte importante de los pacientes con trastornos de movimiento. Adicionalmente, aunque no presentaron diferencias significativas en la frecuencia con que realizan actividades, el grupo de EP señaló estar menos satisfecho con las actividades que realiza y tener más dificultades para poder realizarlas. Por lo tanto, los síntomas motores y no motores asociados a la EP podrían causar mayor dificultad (o, por lo menos, mayor percepción de dificultad) para llevar a cabo actividades que, a su vez, se asocia una mayor insatisfacción; mientras que en el grupo de TE, al presentarse síntomas con menor intensidad o menos incapacitantes, la disminución de satisfacción no es tan evidente.

El grupo de EP presentó un mayor número de síntomas no motores evaluados con el MDS-UPDRS parte I en comparación con el grupo de TE. Lo cual señala que, en general, la presentación de SNM es mayor en pacientes con EP. De manera específica, el grupo de EP señaló tener más somnolencia diurna y estreñimiento. El resultado de somnolencia concuerda con la información obtenida en el ESS. En cuanto al estreñimiento, es uno de los SNM más comunes que ocurren como resultado de los cambios autonómicos asociados a la enfermedad, que se produce por una disminución de la motilidad gastrointestinal (Barone, 2010).

También es importante señalar el ítem de trastornos de sueño, que tuvo las calificaciones más altas en ambos grupos, el cual podría estar relacionado a los trastornos del estado de ánimo y tener un impacto en la calidad de vida del paciente.

Debido a los síntomas no motores asociados a los trastornos de movimiento, como la EP y TE, los especialistas de la salud deben considerar realizar una evaluación cognitiva y psicológica de rutina con el objetivo de rastrear posibles alteraciones relacionadas.

En el grupo de EP, las subescalas del NEUROPSI con al menos 20% de participantes con alteración fueron: Secuenciación (43.4%), Evocación espontánea (34.7%), Mano izquierda (34.7%) y Movimientos alternos (30.4%), Mano derecha (30.4%), Dígitos (30.4%), Detección visual (30.4%), Evocación por categorías (26.1%), Fluidez verbal fonológica (21.7%), Lectura (21.7%), 20-3 (21.7%), Figura semicompleja [Codificación] (21.7%) y Cálculo (21.7%).

Asimismo, en el grupo de TE, las subescalas del NEUROPSI con al menos 20% de participantes con alteración fueron: Secuenciación (78.9%), Semejanzas (31.6%), Evocación espontánea (31.6%), Fluidez verbal fonológica (26.3%), Dígitos (21.1%) y 20-3 (21.1%).

En el análisis comparativo, el NEUROPSI mostró diferencias en las subescalas de Detección visual, donde TE fue mejor, y en Secuenciación, en el que EP obtuvo mejor ejecución. No obstante, el análisis de la ejecución total indica que no hay diferencias observables entre los dos grupos de estudio, lo cual es diferente a lo que otras investigaciones han señalado (Lee et al., 2015; Sánchez-Ferro et al., 2017), esto podría tener varias explicaciones: (1) el deterioro cognitivo asociado tanto a EP como a TE tiene características similares a pesar de que las etiologías son independientes o, por lo menos, las diferencias no son lo suficientemente grandes para ser percibidas; (2) la Evaluación Neuropsicológica Breve NEUROPSI, no tiene la sensibilidad para distinguir las diferencias cognitivas entre los grupos, debido a que es una prueba de tamizaje en la que su forma de evaluación es más general que una batería por dominios específicos; (3) el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para reproducir resultados obtenidos en otros estudios; (4) los participantes se encontraban en un

estadio Hoehn & Yahr (H&Y) moderado, con una media de 2.3, por lo que los efectos asociados a la degeneración pueden no ser tan evidentes aún. Cabe resaltar que ninguna de las explicaciones propuestas es mutuamente excluyente.

En cuanto al primer planteamiento, como se mencionó anteriormente, se sabe que el deterioro en EP es resultado de la degeneración dopaminérgica de la SNpc así como del deterioro de sus proyecciones hacia el estriado y hacia la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Cools, 2006). Por otra parte, se señaló también que el declive en la cognición en TE esté asociada a una alteración corticocerebelosa, es decir, la conexión que va desde cerebelo, pasa por tálamo y llega a la corteza frontal (Hopfner & Helmich, 2018). Por lo tanto, ambas patologías tienen en común la alteración frontal.

Al retomar a los resultados obtenidos en el NEUROPSI, se observó que algunas de las subescalas de funciones ejecutivas tuvieron una ejecución pobre en ambos grupos, específicamente la tarea de Secuenciación tuvo una menor ejecución en el grupo de TE (casi el 80% de los participantes con TE estuvo por debajo de una DE).

Otras tareas relacionadas al funcionamiento ejecutivo mostraron también un porcentaje importante de alteración, por ejemplo, en Fluidez verbal fonológica, una tarea que requiere de generación de estrategias y automonitoreo, el 21.7% de EP y 26.3% de TE tuvo puntajes por debajo de una DE, lo cual es similar a lo hallado en estudios previos (Tröster et al., 2002).

Por otra parte, en la tarea de Detección visual los participantes con EP obtuvieron puntajes menores que el grupo de TE en nuestro estudio. Esta tarea requiere de procesos atencionales complejos, memoria de trabajo, concentración y velocidad de procesamiento, los cuales están altamente relacionados con la CPF y pueden explicarse por el deterioro asociado a esta área. Este resultado concuerda con un estudio anterior en el que se observó que la velocidad

de procesamiento evaluada con una tarea similar (*Symbol-Digit Modalities Test*) es el segundo dominio más afectado en pacientes con EP después de la evocación verbal diferida (Weintraub et al., 2015).

En el grupo de EP, dos subescalas de memoria mostraron un alto porcentaje de individuos alterados: Evocación espontánea (34.7%), es decir, una tarea de recuerdo libre y Evocación por categorías (26.1%), una tarea de recuerdo con apoyo de claves, ambos ítems involucran la memoria verbal. Por otro lado, las tareas de memoria visoespacial resultaron más conservadas. El deterioro en memoria, principalmente de evocación, se ha asociado previamente con la EP (Cohn, Giannoylis, De Belder, Saint-Cyr, & McAndrews, 2016; Sánchez-Ferro et al., 2017; van Balkom et al., 2016; Weintraub et al., 2015).

Las alteraciones en la memoria se pueden explicar por varios mecanismos, debido a que es una alteración en evocación espontánea, los procesos de percepción verbal se encuentran conservados. Una potencial explicación es que existe una alteración en la recuperación de información como resultado del procesamiento ejecutivo durante la codificación. Por lo tanto, la generación y elaboración de estrategias, así como el automonitoreo, se encuentran alterados (Cohn et al., 2016).

Utilizando una evaluación de la memoria asociativa durante el uso de fMRI en pacientes con EP, se demostró un déficit en este dominio que se relaciona con una alteración en el hipocampo, este déficit es independiente a los procesos de atención y de funcionamiento ejecutivo (Cohn et al., 2016).

El 31.6% de los participantes con TE se desempeñaron por debajo de una DE en Evocación espontánea, la cual se vio beneficiada con el uso de claves y por medio de reconocimiento, algunos estudios previos han señalado también esta característica en el que

señalan que (en conjunto con la ejecución pobre en fluidez verbal y tareas de inhibición) esta alteración puede ser explicada por dificultades en la iniciación y el mantenimiento de estrategias de procesamiento de información (Tröster et al., 2002).

Como se mencionó en el marco teórico, alteraciones psiquiátricas y de sueño pueden afectar el desempeño cognitivo (Butterfield et al., 2010), por lo que se realizó una correlación entre la ejecución en el NEUROPSI con el resto de los síntomas motores para descartar esta influencia. Al menos en nuestra población no se observó una correlación significativa para ninguna de las variables, por lo que las diferencias observadas en nuestra muestra no están asociadas significativamente con su desempeño cognitivo.

En el análisis estratificado por fármacos en EP no se obtuvo diferencias significativas en variables demográficas, excepto en el DDEL, lo cual era de esperarse considerando que el subgrupo sin tratamiento no tiene ninguna intervención dopaminérgica. Además, el tiempo de la enfermedad también tuvo un estadístico significativo que, aunque no tuvo resultados contrastantes en el análisis post hoc, nos indica una tendencia en que los sujetos con levodopa o levodopa + agonista dopaminérgico tienen más años con su enfermedad que los sujetos sin tratamiento o con agonista dopaminérgico únicamente. Lo cual concuerda con las recomendaciones de práctica clínica que indican que el uso de levodopa debe relevarse lo más posible en pacientes jóvenes y en estadios tempranos (Secretaría de Salud, 2010).

A pesar de la evidencia asociada al uso de fármacos dopaminérgicos y sus efectos en la cognición y en otros SNM (Cools, 2006), en el grupo de EP no se observaron diferencias significativas para ninguna de las subescalas del NEUROPSI, BDI, BAI, INACVIDIAM, ESS y MDS-UPDRS Parte I. Esto puede ser resultado de varios factores: el tamaño de los subgrupos; la mayoría están en estadios tempranos de la enfermedad ($H&Y = 2.3$); los participantes se

evaluaron en periodo *off*, por lo que los efectos del tratamiento farmacológico podrían disminuirse.

Adicionalmente, el análisis por fármaco en grupo de TE tampoco encontró diferencias en las variables demográficas, lo cual nos indica que la muestra está bien balanceada. Los síntomas de depresión, ansiedad, calidad de vida, somnolencia diurna y SNM en general resultaron similares entre los grupos. Lo cual difiere con la literatura, que señala que el propranolol puede producir síntomas de depresión, mientras que la primidona y el topiramato se asocian con mayor somnolencia (Hedera et al., 2013; Rajput & Rajput, 2014). Este resultado se puede deber a que los participantes se evaluaron con varias horas de no haber ingerido el medicamento (por lo menos 8 horas), además los tamaños de los subgrupos fueron pequeños.

Para el análisis del NEUROPSI hubo tres subescalas con diferencias significativas, dos de ellas mostraron valores significativos después del análisis post hoc: (1) 20-3, una tarea de concentración y cálculo; y (2) Evocación espontánea, una subprueba de memoria verbal diferida sin claves. De manera interesante, el grupo con primidona tuvo mejor ejecución que el de topiramato en 20-3, mientras que el grupo con topiramato mostró mejor ejecución que el grupo con primidona en Evocación espontánea.

El topiramato se ha asociado a deterioro en la cognición, además tiene un efecto GABAérgico y disminuye la actividad glutamatérgica (Hedera et al., 2013), lo cual podría haber afectado la capacidad de concentración. Por otra parte, el mecanismo de la primidona como antitremorígeno no es del todo claro pero, al ser un anticonvulsivo, disminuye el disparo neuronal repetitivo de alta frecuencia y altera los canales de sodio y calcio, este cambio fisiológico puede modificar la ejecución en una tarea de evocación de material verbal sin claves, además, un efecto secundario de la primidona son estados de confusión (Hedera et al., 2013).

6.1. Implicaciones terapéuticas

El profesional clínico, tanto en las áreas de psicología como de medicina, debe considerar la evaluación y seguimiento de SNM al atender pacientes con diagnóstico de EP y TE incluso aunque los pacientes no mencionen tener estas dificultades, ya que se ha observado que es común no perciban alteraciones en sus habilidades cognitivas o no las consideren de importancia para la realización de sus actividades cotidianas (Azar et al., 2017).

Tomando en cuenta la información obtenida en esta investigación, junto con estudios previos, se propone a continuación un método de intervención integral que engloba la atención a síntomas motores y SNM en pacientes con TE (Tabla 24) y con EP (Tabla 25).

Tabla 24.

Propuesta de intervención integral a pacientes con temblor esencial

Fase	Procedimiento
1. Síntomas motores	Tratamiento farmacológico por parte del médico, enfocado a reducir los síntomas motores de la enfermedad; el propranolol, primidona y topiramato son las opciones más utilizadas ^{a,b,c} .
2. Trastornos del estado de ánimo, sueño	a) Trastornos del estado de ánimo: síntomas de depresión y ansiedad que pueden ser tratados por medio de psicoterapia con un psicólogo clínico y con farmacoterapia con un psiquiatra. b) Trastornos de sueño: insomnio y, en algunos casos, somnolencia diurna excesiva, los cuales pueden ser tratados con farmacoterapia con un psiquiatra.
3. Cognición	El neuropsicólogo puede distinguir entre un TE simple y un TE <i>plus</i> con deterioro cognitivo ^d . Asimismo, puede proveer una rehabilitación enfocada en el entrenamiento y/o compensación de los dominios alterados, que comúnmente son: velocidad de procesamiento, memoria diferida, memoria de trabajo, secuenciación y funcionamiento ejecutivo. No se deben descartar otros dominios.

Nota: ^a(Hedera et al., 2013). ^b(Louis, 2005). ^c(Rajput & Rajput, 2014). ^d(Bhatia et al., 2017).

Tabla 25.

Propuesta de intervención integral a pacientes con enfermedad de Parkinson

Fase	Procedimiento
1. Síntomas motores	Tratamiento farmacológico por parte del médico enfocado a reducir los síntomas motores de la enfermedad; fármacos dopaminérgicos y colinérgicos son las opciones más utilizadas ^{a,b} .
2. Trastornos del estado de ánimo, sueño, autonómicos	<p>a) Trastornos del estado de ánimo: síntomas de depresión y ansiedad que pueden ser tratados por medio de psicoterapia (para el paciente y el familiar) y terapia ocupacional con apoyo de un psicólogo clínico^c. También pueden abordarse con farmacoterapia con el monitoreo del psiquiatra (ISRS e ISRN son los más utilizados en depresión)^d. La psicosis asociada a EP puede tratarse con clozapina^c</p> <p>b) Trastornos de sueño^{c,e}: pueden ser tratados con farmacoterapia con un psiquiatra, los más comunes son el trastorno conductual de sueño MOR (se controla con clonazepam o, en su defecto, con melatonina), insomnio y somnolencia diurna excesiva (en pacientes que consumen agentes dopaminérgicos, el modafinilo es moderadamente eficaz).</p> <p>c) Síntomas autonómicos^{c,e}: pueden ser tratados por un médico con farmacoterapia y/o por un nutriólogo con una dieta específica, los principales son estreñimiento (manejado con polietilenglicol), problemas urinarios (tratado con oxibutinina o tolterodina) e hipotensión ortostática (atendido con fludrocortisona, midodrina o droxidopa).</p>
3. Cognición	<p>a) El neuropsicólogo puede diagnosticar un DCL-EP^f y proveer una rehabilitación enfocada en el entrenamiento y/o compensación de los dominios alterados, que comúnmente son: velocidad de procesamiento, memoria inmediata y diferida, memoria de trabajo, secuenciación y funcionamiento ejecutivo. No se deben descartar otros dominios.</p> <p>b) El neurólogo puede proporcionar tratamiento farmacológico con inhibidores de la acetilcolinesterasa, que han mostrado buen efecto^d.</p> <p>c) El logopeda puede proveer apoyo en síntomas como disprosodia, disartria e hipofonía; la terapia vocal de Lee Silverman (LSVT) es la que tiene mayor evidencia^c.</p>

Nota: ^a(Poewe et al., 2017). ^b(Rizek et al., 2016). ^c(Secretaría de Salud, 2010). ^d(Sandoval-Rincón et al., 2015). ^e(Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2011). ^f(Litvan et al., 2012)

6.2. Limitaciones

Las limitaciones de este estudio son: (1) el tamaño de muestra, que impide tener una distribución normal de los datos y, por lo tanto realizar mediciones paramétricas que sean más generalizables; (2) el diseño transversal, debido a que los síntomas no motores son dinámicos pueden cambiar a lo largo del tiempo, estas variaciones no pueden ser percibidas con este estudio; (3) la evaluación cognitiva, aunque sensible a los cambios inherentes a la edad y la escolaridad, sigue siendo una evaluación de tamizaje, por lo que no explora exhaustivamente la ejecución cognitiva sino que ofrece un acercamiento global; (4) la diferencia hallada en la frecuencia de hombres y mujeres por grupo podría resultar en un análisis inadecuado debido a los posibles cambios asociados al sexo; (5) algunas de las variables evaluadas se obtuvieron por autorreporte (somnolencia diurna, calidad de vida, síntomas de depresión, ansiedad y síntomas no motores en general), por lo que hay una inherente subjetividad de las respuestas.

6.3. Perspectivas

Futuras investigaciones deben enfocarse en un seguimiento longitudinal de los síntomas así como una intervención psicológica y neuropsicológica para desarrollar un modelo de atención efectivo en estos pacientes, debido a que el único estudio que documenta el tratamiento de los SNM (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2011), no toma en cuenta el tratamiento específico de las alteraciones cognitivas ni de los trastornos del estado de ánimo, por lo tanto, la propuesta ofrecida en esta investigación (Tablas 23 y 24) debe ser sujeta a validación.

Por otro lado, se debe evaluar a grupos con diferentes grados de evolución del trastorno, utilizando la escala H&Y, para observar los cambios asociados al curso de la enfermedad, los cuales no fueron percibidos en este estudio.

Adicionalmente, una descripción de sujetos con trastornos de movimiento sin escolaridad es necesaria en nuestra población, puesto que un alto porcentaje de los pacientes en la UTMS (y la población mexicana general) tiene baja o nula escolaridad.

7. Conclusiones

La enfermedad de Parkinson (EP) y el temblor esencial (TE) tienen una alta prevalencia en la población y se proyecta que aumentará conforme la población de adultos mayores crezca. Estos trastornos tienen alteraciones motoras y no motoras que tienen una influencia en la calidad de vida del paciente; mientras que el esquema de intervención para el tratamiento de síntomas motores ha sido bien definido, el tratamiento de síntomas no motores (SNM) requiere de protocolo de atención integral que incluya médicos, nutriólogos, psicólogos clínicos y neuropsicólogos.

En EP se encontró alta prevalencia en: trastornos del estado de ánimo, como depresión y ansiedad; trastornos de sueño, como trastorno conductual de sueño MOR, insomnio y somnolencia diurna excesiva; alteraciones autonómicas, como estreñimiento, problemas urinarios e hipotensión ortostática; deterioro cognitivo, principalmente en dominios de velocidad de procesamiento, memoria inmediata y diferida, memoria de trabajo, secuenciación y funcionamiento ejecutivo.

En TE encontró alta prevalencia en: trastornos del estado de ánimo, como depresión y ansiedad; trastornos de sueño, como insomnio y somnolencia diurna excesiva; deterioro cognitivo, principalmente en dominios de velocidad de procesamiento, memoria diferida, memoria de trabajo, secuenciación y funcionamiento ejecutivo.

Aunque ambas enfermedades tienen SNM asociados a la patología, en nuestro estudio la intensidad con la que se presentan varía entre EP y TE. El grupo de EP mostró significativamente mayor síntomas de depresión, ansiedad, somnolencia diurna y estreñimiento;

además el grupo de TE reportó mayor satisfacción y menor dificultad en las actividades de su vida diaria. El grupo de EP tuvo peor ejecución en la subescala de detección visual del NEUROPSI, pero mejor en la tarea de secuenciación.

Por ello, el profesional clínico que se enfrente ante estos trastornos debe considerar tanto los síntomas motores como los no motores con el objetivo de impulsar la independencia del paciente y, consecuentemente, optimizar su calidad de vida.

8. Referencias

- Acosta Quiroz, C. O. (2001). *INACVIDIAM. Inventario de actividades de la vida diaria del adulto mayor*. Navojoa, México: Manual Moderno.
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*, 337(8753), 1321–1324. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](http://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F)
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, 13(7), 266–271. [http://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](http://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)
- APA. (2014). *Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5*. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Ardila, A., Arocho Llantín, J. L., Labos, E., & Rodríguez Irizarry, W. (2015). *Diccionario de Neuropsicología*. <http://doi.org/10.13140/2.1.3185.3124>
- Azar, M., Bertrand, E., Louis, E. D., Huey, E., Collins, K., Rohl, B., & Cosentino, S. (2017). Awareness of cognitive impairment in individuals with essential tremor. *Journal of the Neurological Sciences*, 377, 155–160. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.009>
- Baquero, M., & Martín, N. (2015). Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 3(8), 682–693. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.682>
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: Beyond dopamine. *European Journal of Neurology*, 17(3), 364–376. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02900.x>
- Barut, B. O., Tascilar, N., & Varo, A. (2015). Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(6), 655–662. <http://doi.org/10.5664/jcsm.4778>
- Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., Louis, E. D., ... Deuschl, G. (2017). Consensus Statement on the Classification of Tremors, From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*, 0(0), 1–13. <http://doi.org/10.1002/mds.27121>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Bolitho, S. J., Naismith, S. L., Salahuddin, P., Terpening, Z., Grunstein, R. R., & Lewis, S. J. G. (2013). Objective Measurement of Daytime Napping, Cognitive Dysfunction and Subjective Sleepiness in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(11), 1–9. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0081233>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. a I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [http://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](http://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the

- development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121–134. <http://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Butterfield, L. C., Cimino, C. R., Oelke, L. E., Hauser, R. A., & Sanchez-Ramos, J. (2010). The Independent Influence of Apathy and Depression on Cognitive Functioning in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, 24(6), 721–730. <http://doi.org/10.1037/a0019650>
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta* (8^a). Madrid: Pearson.
- Cervantes-Arriaga, A., Rodríguez-Violante, M., Villar-Velarde, A., & Corona, T. (2009). Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias*, 14(2), 116–119.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Chen, J. J., Pharm, D., & Swope, D. M. (2003). Essential Tremor : Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy*, 23(9), 1105–1122.
- Cohn, M., Giannoylis, I., De Belder, M., Saint-Cyr, J. A., & McAndrews, M. P. (2016). Associative reinstatement memory measures hippocampal function in Parkinson's Disease. *Neuropsychologia*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.026>
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.024>
- De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5, 525–535. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Deniau, J. M., Hammond, C., Risz, A., & Feger, J. (1978). Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): evidences for the existence of branched neurons. *Experimental Brain Research*, 32(3), 409–422. <http://doi.org/10.1007/BF00238711>
- Deuschl, C., & Bain, P. (1998). Consensus statement of Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement Disorders*, (February).
- Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., ... Felice, A. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(10), 666–672. <http://doi.org/10.1136/oem.2006.027003>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Flores Lázaro, J. C., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 8(1), 47–58. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric*

- Research*, 12(3), 189–198. [http://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Garcia-Ruiz, P. J., Chaudhuri, K. R., & Martinez-Martin, P. (2014). Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *Journal of the Neurological Sciences*, 338(1–2), 30–33. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.002>
- García, S., Sauri-Suárez, S., Meza-Dávalo, E., & Lucino-Castillo, J. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de parkinson. *Medicina Interna E México*, 24(1), 28–37.
- Gibb, W. R., & Lees, a J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(5), 388–396. <http://doi.org/10.1136/jnnp.54.5.388>
- Giorelli, M., Bagnoli, J., Consiglio, L., Lopane, M., Bosco Zimatore, G., Zizza, D., & Difazio, P. (2014). Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 17–21. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.004>
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Movement Disorders*, 19(9), 1020–1028. <http://doi.org/10.1002/mds.20213>
- Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Medica*, 102(6), 441–459. <http://doi.org/10.1080/13803395.2010.547459>
- Gutierrez, J., Parki, J., Badejo, O., & Louis, E. D. (2016). Worse and Worse and Worse: Essential Tremor Patients ' Longitudinal Perspectives on Their Condition. *Frontiers in Neurology*, 7(October), 1–7. <http://doi.org/10.3389/fneur.2016.00175>
- Hartnett, M. E., Tinkham, N., Paynter, L., Geisen, P., Koch, G., & Cohen, K. L. (2010). Familial Aggregation of Parkinson's Disease in a Multiethnic Community-Based Case-Control Study. *Movement Disorders*, 25(15), 2587–2594. <http://doi.org/10.1002/mds.23361>.
- Hedera, P., Cibulčík, F., & Davis, T. L. (2013). Pharmacotherapy of Essential Tremor. *Journal of Central Nervous System Disease*, 5, 43–55. <http://doi.org/10.4137/JCNSD.S6561>.
- Hegeman, I., Schiffer, B., & Kurlan, R. (1998). Anxiety and Parkinson's Disease. *Journal of Neuropsychiatry*, 8, 383–392.
- Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., & Gestal-Otero, J. J. (2002). A Meta-analysis of Coffee Drinking, Cigarette Smoking, and the Risk of Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 52, 276–284. <http://doi.org/10.1002/ana.10277>
- Högl, B., Seppi, K., Brandauer, E., Glatzl, S., Frauscher, B., Niedermüller, U., ... Poewe, W. (2003). Increased Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease : A Questionnaire Survey. *Movement Disorders*, 18(3), 319–323.
- Höglinger, G. U., Alvarez-Fischer, D., Arias-Carrión, O., Djufri, M., Windolph, A., Keber, U., ... Oertel, W. H. (2015). A new dopaminergic nigro-olfactory projection. *Acta Neuropathologica*, 130(3), 333–348. <http://doi.org/10.1007/s00401-015-1451-y>
- Hopfner, F., Ahlf, A., Lorenz, D., Klebe, S., Zeuner, K. E., Kuhlenbäumer, G., & Deuschl, G.

- (2016). Early- and Late-Onset Essential Tremor Patients Represent Clinically Distinct Subgroups. *Movement Disorders*, 31(10), 1560–1566. <http://doi.org/10.1002/mds.26708>
- Hopfner, F., & Helmich, R. C. (2018). The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, S92–S96. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.014>
- Howells, D. W., Porritt, M. J., Wong, J. Y., Batchelor, P. E., Kalnins, R., Hughes, a J., & Donnan, G. a. (2000). Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson’s Disease Substantia Nigra. *Experimental Neurology*, 166(1), 127–135. <http://doi.org/10.1006/exnr.2000.7483>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181–4. <http://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Janicki, S. C., Cosentino, S., & Louis, E. D. (2013). The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(6), 353–368. <http://doi.org/10.1177/1756285613489591>
- Jhunjhunwala, K., & Pal, P. K. (2014). The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon? *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 4, 1–12. <http://doi.org/10.7916/D8D798MZ>
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26–31.
- Keele, S. W., & Ivry, R. (1990). Does the Cerebellum Provide a Common Computation for Diverse Tasks? A Timing Hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608(1), 179–211. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb48897.x>
- Kiernan, R. J., Mueller, J., Langston, J. W., & Van Dyke, C. (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: A Brief But Differentiated Approach to Cognitive Assessment. *Annals of Internal Medicine*, 107(4), 481–485.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2003a). Organization of the Motor System. In B. Kolb & I. Q. Whishaw (Eds.), *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5^o ed., pp. 197–220). W. H. Freeman.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2003b). Organization of The Nervous System. In B. Kolb & I. Q. Whishaw (Eds.), *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5^o ed, pp. 46–73). W. H. Freeman.
- Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J., & Prentice, W. M. (2006). A Survey of Pain in Idiopathic Parkinson’s Disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32(5), 462–469. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020>
- Lee, Kim, M., Lee, H. M., Kwon, K.-Y., & Koh, S.-B. (2015). Nonmotor symptoms in essential tremor: Comparison with Parkinson’s disease and normal control. *Journal of the Neurological Sciences*, 349(1–2), 168–173. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.012>
- Lees, A. J., Selikhova, M., Andrade, L. A., & Duyckaerts, C. (2008). The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Movement Disorders*, 23(6), 777–783.

<http://doi.org/10.1002/mds.21855>

- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. <http://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Louis, E. D. (2005). Essential tremor. *The Lancet Neurology*, 4(2), 100–110. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)00991-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)00991-9)
- Louis, E. D. (2015). Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum*, 15(3), 235–242. <http://doi.org/10.1007/s12311-015-0692-6>
- Louis, E. D. (2016). Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, S115–S118. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.034>
- Louis, E. D. (2018). The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, S87–S91. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.004>
- Louis, E. D., & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*, 25(5), 534–541. <http://doi.org/10.1002/mds.22838>
- Louis, E. D., Huey, E. D., Gerbin, M., & Viner, A. S. (2012). Apathy in Essential Tremor, Dystonia, and Parkinson's Disease: A Comparison with Normal Controls. *Movement Disorders*, 27(3), 432–434. <http://doi.org/10.1002/mds.24049>
- Louis, E. D., & Machado, D. G. (2015). Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(7), 729–735. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.019>
- Macleod, A. D., Taylor, K. S. M., & Counsell, C. E. (2014). Mortality in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1615–1622. <http://doi.org/10.1002/mds.25898>
- Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 681–697. <http://doi.org/10.3233/JPD-150685>
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, 61(12), 2030–2040. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., ... Goetz, C. G. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Journal of Neurology*, 260(1), 228–236. <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6624-1>
- Morano, A., Jimenez-Jimenez, F. J., Molina, J. A., & Molina, M. A. (1994). Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 89(7), 164–170. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01655.x/abstract>
- Munhoz, R. P., Moro, A., Silveira-Moriyama, L., & Teive, H. a. (2015). Non-motor signs in

- Parkinson's disease: a review. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 454–462.
<http://doi.org/10.1590/0004-282X20150029>
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., ... Singleton, A. B. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature Genetics*, 46(9), 989–993.
<http://doi.org/10.1038/ng.3043>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. a, Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- OMS. (1992). *CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico*. (S. Pato Alonso, R. Navalón Cebrián, & M. D. Pastor Sanmillán, Eds.). Madrid: Meditor. Retrieved from
http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT_MANUAL_DIAG_2016_prov1.pdf
- Ondo, W. G., Sutton, L., Vuong, K. D., Lai, D., & Jankovic, J. (2003). Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*, 61(8), 1093–1097.
<http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000086376.40750.AF>
- Ostrosky-Solis, F., Ardilla, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI. A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 413–433. <http://doi.org/10.1080/09084280701508655>
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. London: London Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones.
- Pfeiffer, R. F. (2007). Non-motor Parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13, S211–S220. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70004-X](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70004-X)
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17013), 1–21.
<http://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Rajput, A. H., & Rajput, A. (2014). Medical Treatment of Essential Tremor. *Journal of Central Nervous System Disease*, 6, 29–39. <http://doi.org/10.4137/JCNSD.S13570>.Received
- Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H. H., Friedman, J. H., McDonald, W., Murphy, D., ... Goetz, C. (2007). Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Movement Disorders*, 22(8), 1061–1068.
<http://doi.org/10.1002/mds.21382>
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128(6), 1314–1322. <http://doi.org/10.1093/brain/awh445>
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal*, 188(16), 1157–1165.
<http://doi.org/10.1503/cmaj.151179>
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., & Páez, F. (2001). Versión mexicana del inventario de

- ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211–218.
- Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2011). Detección y manejo de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson: impacto en su prevalencia. *Revista Médica de Chile*, 139, 1032–1038.
- Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2014). La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Archivos de Neurociencias*, 19(3), 157–163.
- Rosales, E., Egoavil, M., Cruz, C. La, & Castro, J. R. De. (2007). Somnolencia y calidad del sueño en estudiantes de medicina de una universidad peruana. *Anales de La Facultad de Medicina*, 68(2), 150–158. <http://doi.org/10.15381/anales.v68i2.1225>
- Roy, S., Park, N. W., Roy, E. A., & Almeida, Q. J. (2015). Interaction of memory systems during acquisition of tool knowledge and skills in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 66, 55–66. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.005>
- Sánchez-Ferro, Á., Benito-León, J., Louis, E. D., Contador, I., Hernández-Gallego, J., Puertas-Martín, V., & Bermejo-Pareja, F. (2017). Cognition in non-demented Parkinson's disease vs essential tremor: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 0, 1–8. <http://doi.org/10.1111/ane.12752>
- Sandoval-Rincón, M., Alcalá-Lozano, R., Herrera-Jiménez, I., & Jiménez-Genchi, A. (2013). Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana. *Gaceta Médica de México*, 149, 409–416. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578413>
- Sandoval-Rincón, M., Sáenz-Farret, M., Miguel-Puga, A., Micheli, F., & Arias-Carrión, O. (2015). Rational pharmacological approaches for cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 6(March), 1–10. <http://doi.org/10.3389/fneur.2015.00071>
- Saunders-Pullman, R. (2003). Estrogens and Parkinson disease: Neuroprotective, Symptomatic, Neither, or Both? *Endocrine*, 21(1), 81–87. <http://doi.org/10.1385/ENDO:21:1:81>
- Secretaría de Salud. (2010). *Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención*. México.
- Semchuk, K. M., Love, E. J., & Lee, R. G. (1992). Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 42(7), 1328–35. <http://doi.org/10.1212/WNL.42.7.1328>
- Senard, J. M., Raï, S., Lapeyre-Mestre, M., Brefel, C., Rascol, O., Rascol, A., & Montastruc, J. L. (1997). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63(5), 584–589. <http://doi.org/10.1136/jnnp.63.5.584>
- Sengul, Y., Sengul, H. S., Yucekaya, S. K., Yucel, S., Bakim, B., Pazarcı, N. K., & Özdemir, G. (2015). Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurologica Belgica*, 115(3), 281–287. <http://doi.org/10.1007/s13760-014-0396-6>
- Sinoff, G., & Badarny, S. (2014). Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Affective Disorders in Essential Tremor: A Prospective Study. *Tremor and Other Hyperkinetic*

- Movements (New York, N.Y.)*, 4, 1–7. <http://doi.org/10.7916/D85B00KN>
- Thenganatt, M. A., & Louis, E. D. (2012). Personality profile in essential tremor: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(9), 1042–1044. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.015>
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2649–2653. <http://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Tröster, A. I., Woods, S. P., Fields, J. A., Lyons, K. E., Pahwa, R., Higginson, C. I., & Koller, W. C. (2002). Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *European Journal*, 9, 143–151.
- van Balkom, T. D., Vriend, C., Berendse, H. W., Foncke, E. M. J., van der Werf, Y. D., van den Heuvel, O. A., & Klein, M. (2016). Profiling cognitive and neuropsychiatric heterogeneity in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 28, 130–136. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.014>
- Venegas, P., Gómez, R., & Sinning, M. (2010). Temblor esencial: Una revisión crítica. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 48(1), 58–65. <http://doi.org/10.4067/S0717-92272010000200008>
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 307–313. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01210-8](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01210-8)
- Wang, Y., Liu, H., Zhang, B.-S., Soares, J., & Yang Zang, X. (2016). Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 29, 66–71. <http://doi.org/10.1007/s00213-012-2643-y>
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ... Hawkins, K. A. (2015). Cognitive Performance and Neuropsychiatric Symptoms in Early, Untreated Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 0(0), 1–9. <http://doi.org/10.1002/mds.26170>
- Williams, S. M., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Widespread Origin of the Primate Mesofrontal Dopamine System. *Cerebral Cortex*, 8(4), 321–345. <http://doi.org/10.1093/cercor/8.4.321>
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology, Suppl.*, 26, S1-58. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Yung, C. Y. (1983). Clinical features of movement disorders. *Brain Research Bulletin*, 11(0361–9230 (Print)), 167–171.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An Examination of Executive Dysfunction Associated with Frontostriatal Circuitry in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127–1144. <http://doi.org/10.1080/13803390500246910>

9. Apéndices

Apéndice A

Datos demográficos de los participantes con enfermedad de Parkinson por consumo de fármaco

	Levodopa ^a	Agonista ^b	Levodopa + Agonista ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
Sexo [Hombre] ^e	4 (66.7)	1 (25)	8 (80)	2 (66.7)	NS	-
Edad [Años] ^f	65.3 (4.8)	69.5 (8.6)	71.6 (6.1)	62.3 (7.5)	NS	-
Lateralidad [Diestro] ^e	6 (100)	4 (100)	9 (90)	3 (100)	NS	-
Escolaridad [Años] ^f	8.2 (2.2)	13.4 (3.5)	12.5 (4.5)	10 (4.4)	NS	-
Edad de diagnóstico [Años] ^f	60 (6.1)	67.5 (8.8)	64 (9.8)	59.7 (6.5)	NS	-
Tiempo de la enfermedad [Años] ^f	5.4 (4.2)	2.3 (0.7)	7.8 (5.4)	2.6 (1.2)	0.049*	NS
Escala de Hoehn & Yahr ^f	2.4 (0.7)	1.9 (0.6)	2.4 (0.7)	2.5 (1.3)	NS	-
DDEL ^f	500 (262.2)	138.8 (51.1)	606 (159.2)	0 (0.0)	0.002*	A vs. LA; A vs. ST

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. DDEL = Dosis diaria equivalente de levodopa; NS = No significativo; A = Agonista; LA = Levodopa + Agonista; ST = Sin tratamiento.

^an = 6. ^bn = 4. ^cn = 10. ^dn = 3. ^eChi cuadrado. ^fU de Mann-Whitney.

**p* < 0.05.

Apéndice B

Escalas de síntomas no motores de los participantes con enfermedad de Parkinson por consumo de fármaco

	Levodopa ^a	Agonista ^b	Levodopa + Agonista ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
Depresión [BDI]	21.5 (18.8)	16.8 (4.3)	12.2 (4.0)	17 (11.4)	NS	-
Ansiedad [BAI]	18 (9.6)	8.3 (5.1)	9.7 (4.0)	17.3 (10.1)	NS	-
Frecuencia [INACVIDIAM]	32.8 (10.1)	34 (5.6)	32.2 (7.3)	31.3 (6.0)	NS	-
Satisfacción [INACVIDIAM]	16.8 (6.5)	21.5 (9.0)	19.5 (6.4)	18.7 (6.5)	NS	-
Dificultades [INACVIDIAM]	12.7 (7.0)	6.8 (6.8)	7.1 (6.3)	8.3 (7.8)	NS	-
Somnolencia diurna [ESS]	6.2 (4.0)	7.5 (6.6)	9.4 (6.1)	11.7 (3.8)	NS	-
Síntomas no motores en general [MDS-UPDRS PI]	10.7 (6.7)	9 (2.2)	9.9 (4.1)	15.3 (9.7)	NS	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar). Pruebas de Kruskal-Wallis. NS= No significativo.

^an = 6. ^bn = 4. ^cn = 10. ^dn = 3.

**p* < 0.05.

Apéndice C

Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, en el grupo EP por consumo de fármaco

	Levodopa ^a	Agonista ^b	Levodopa + Agonista ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
NEUROPSI Total	81.0 (8.5)	97.1 (18.8)	95.5 (18.6)	99.7 (8.5)	NS	-
Orientación Tiempo	2.7 (0.8)	3 (0.0)	2.8 (0.4)	3.0 (0.0)	NS	-
Orientación Lugar	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	NS	-
Orientación Persona	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	NS	-
Dígitos	2.5 (0.5)	3.0 (0.8)	3.8 (1.3)	3.3 (1.5)	NS	-
Detección visual	7.7 (2.9)	9.3 (4.3)	8.5 (4.6)	11.0 (4.6)	NS	-
20-3	3.3 (1.4)	4.8 (0.5)	4.7 (0.7)	4.3 (1.2)	NS	-
Palabras	3.8 (0.8)	4.5 (0.6)	4.3 (0.8)	4.7 (0.6)	NS	-
Figura semicompleja	9.2 (1.0)	10.3 (1.0)	9.7 (2.1)	10.5 (0.5)	NS	-
Espontánea	1.3 (1.5)	2.5 (3.0)	3.3 (1.8)	3.0 (1.0)	NS	-
Categorías	3.2 (1.6)	3.5 (2.9)	3.9 (2.0)	3.3 (1.5)	NS	-
Reconocimiento	5.3 (0.5)	5.3 (1.0)	5.8 (0.4)	5.7 (0.6)	NS	-
Figura semicompleja (Evocación)	5.8 (2.5)	7.4 (1.8)	7.1 (3.0)	9.2 (1.5)	NS	-
Denominación	7.8 (0.4)	7.8 (0.5)	7.9 (0.3)	8.0 (0.0)	NS	-
Repetición	3.8 (0.4)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	3.7 (0.6)	NS	-
Comprensión	5.5 (0.5)	5.3 (1.5)	5.6 (0.7)	5.7 (0.6)	NS	-
Fluidez verbal semántica	18.3 (5.2)	20.0 (4.7)	17.7 (5.0)	18.3 (4.5)	NS	-
Fluidez verbal fonológica	7.2 (4.0)	13.8 (4.7)	9.8 (4.6)	10.0 (5.3)	NS	-
Lectura	2.0 (0.9)	2.3 (1.0)	2.5 (1.0)	0.7 (0.6)	NS	-
Dictado	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	0.9 (0.3)	1.0 (0.0)	NS	-
Copiado	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	NS	-
Semejanzas	4.0 (1.9)	5.0 (1.4)	4.7 (1.8)	5.0 (1.0)	NS	-
Cálculo	1.2 (1.2)	2.5 (0.6)	2.2 (1.0)	2.3 (1.6)	NS	-
Secuenciación	0.2 (0.4)	1.0 (0.0)	0.6 (0.5)	0.6 (0.6)	NS	-
Mano derecha	0.3 (0.5)	1.0 (0.0)	1.0 (0.8)	1.7 (0.6)	NS	-
Mano izquierda	0.2 (0.4)	1.3 (0.5)	1.2 (0.9)	1.3 (0.6)	NS	-
Movimientos alternos	0.5 (0.5)	1.5 (1.0)	1.3 (0.8)	1.3 (0.6)	NS	-
Reacciones opuestas	1.3 (0.8)	1.8 (0.5)	1.6 (0.5)	2.0 (0.0)	NS	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar). Pruebas de Kruskal-Wallis. NS= No significativo.

^an = 6. ^bn = 4. ^cn = 10. ^dn = 3.

**p* < 0.05.

Apéndice D

Datos demográficos de los participantes con temblor esencial por consumo de fármaco

	Propranolol ^a	Topiramato ^b	Primidona ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
Sexo [Hombre] ^e	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	NS	-
Edad [Años] ^f	69.25 (12.7)	69.67 (7.0)	69.75 (5.7)	65.3 (8.6)	NS	-
Lateralidad [Diestro] ^e	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	NA	-
Escolaridad [Años] ^f	8.5 (2.9)	10.7 (2.3)	8.8 (2.1)	9 (3.2)	NS	-
Edad de diagnóstico [Años] ^f	65.5 (18.8)	68 (7.0)	51.5 (30.9)	62.3 (7.1)	NS	-
Tiempo de la enfermedad [Años] ^f	3.6 (5.6)	1.7 (0.6)	18.3 (29.3)	7.4 (11.2)	NS	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar) para variables continuas o frecuencias (porcentajes) para variables categóricas. NS = No significativo; NA = No aplica.

^an = 4. ^bn = 3. ^cn = 4. ^dn = 7. ^eChi cuadrada. ^fU de Mann-Whitney.

**p* < 0.05.

Apéndice E

Escalas de síntomas no motores de los participantes con temblor esencial por consumo de fármaco

	Propranolol ^a	Topiramato ^b	Primidona ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
Depresión [BDI]	13.5 (15.3)	3 (3.5)	11.5 (15.3)	18.1 (18.1)	NS	-
Ansiedad [BAI]	10.5 (11.3)	3.3 (2.3)	5.3 (7.3)	14.1 (14.9)	NS	-
Frecuencia [INACVIDIAM]	36.8 (9.7)	36.3 (8.7)	29.8 (3.0)	34.3 (5.0)	NS	-
Satisfacción [INACVIDIAM]	20 (6.9)	25 (3.5)	22 (6.2)	22.4 (7.1)	NS	-
Dificultades [INACVIDIAM]	6.8 (8.2)	4 (3.0)	4.5 (7.0)	4.3 (9.6)	NS	-
Somnolencia diurna [ESS]	7.3 (6.8)	4.7 (3.2)	3.3 (1.5)	4.4 (4.2)	NS	-
Síntomas no motores en general [MDS-UPDRS PI]	6.3 (6.6)	6 (2.6)	9.8 (9.3)	10.1 (5.4)	NS	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar). Pruebas de Kruskal-Wallis. NS= No significativo.

^an = 4. ^bn = 3. ^cn = 4. ^dn = 7.

**p* < 0.05.

Apéndice F

Evaluación Neuropsicológica Breve, NEUROPSI, en el grupo TE por consumo de fármaco

	Propranolol ^a	Topiramato ^b	Primidona ^c	Sin tratamiento ^d	<i>p</i>	Post hoc
NEUROPSI Total	90.3 (12.4)	93.7 (4.6)	93.0 (13.1)	100.4 (9.7)	NS	-
Orientación Tiempo	2.8 (0.5)	2.7 (0.6)	2.3 (0.5)	3.0 (0.0)	NS	-
Orientación Lugar	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	NS	-
Orientación Persona	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	0.8 (0.5)	1.0 (0.0)	NS	-
Dígitos	3.5 (1.3)	2.7 (1.2)	3.5 (1.0)	3.4 (0.8)	NS	-
Detección visual	11 (3.2)	8.7(6.0)	11 (4.1)	12.4 (3.8)	NS	-
20-3	4.5 (0.6)	3.3 (0.6)	4.0 (0.0)	4.5 (0.5)	0.032*	T vs. P
Palabras	4.5 (0.6)	4.7 (0.6)	4.8 (0.5)	4.6 (0.5)	NS	-
Figura semicompleja	10 (0.9)	9.7 (1.5)	10 (1.5)	10.1 (1.7)	NS	-
Espontánea	1.5 (2.4)	5.7 (0.6)	1.3 (2.5)	3.3 (1.3)	0.035*	T vs. P
Categorías	3.3 (1.7)	4.3 (0.6)	3.3 (2.1)	3.9 (1.5)	NS	-
Reconocimiento	5.8 (0.5)	5.7 (0.6)	5.3 (0.5)	5.3 (1.0)	NS	-
Figura semicompleja (Evocación)	6.3 (1.6)	7.3 (3.4)	8.5 (3.9)	8.1 (1.5)	NS	-
Denominación	7.3 (1.0)	7.7 (0.6)	7.8 (0.5)	7.6 (0.5)	NS	-
Repetición	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	3.9 (0.4)	NS	-
Comprensión	5.3 (0.5)	5.0 (0.0)	5.0 (0.8)	5.7 (0.5)	NS	-
Fluidez verbal semántica	15.8 (4.8)	14.3 (1.5)	17.5 (6.6)	17.4 (3.8)	NS	-
Fluidez verbal fonológica	8.5 (5.0)	6.3 (2.5)	7.5 (2.9)	9.3 (3.6)	NS	-
Lectura	2.3 (0.5)	2.0 (0.0)	3.0 (0.0)	2.9 (0.4)	0.012*	NS
Dictado	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	0.8 (0.5)	0.9 (0.4)	NS	-
Copiado	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	0.8 (0.5)	1.0 (0.0)	NS	-
Semejanzas	3.3 (2.1)	5.7 (0.6)	2.8 (2.2)	4.3 (1.7)	NS	-
Cálculo	2.3 (1.0)	2.0 (1.7)	2.0 (0.8)	2.3 (0.8)	NS	-
Secuenciación	0.3 (0.5)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.4 (0.5)	NS	-
Mano derecha	0.8 (0.5)	1.3 (1.2)	1.8 (0.5)	1.1 (0.4)	NS	-
Mano izquierda	1.0 (0.8)	0.7 (0.6)	0.8 (0.5)	1.6 (0.5)	NS	-
Movimientos alternos	1.0 (0.8)	1.0 (1.0)	1.5 (1.0)	1.1 (0.4)	NS	-
Reacciones opuestas	1.3 (0.5)	1.3 (0.6)	1.3 (0.5)	1.7 (0.5)	NS	-

Nota: Resultados en medias (desviación estándar). Pruebas de Kruskal-Wallis. NS= No significativo.

^an = 4. ^bn = 3. ^cn = 4. ^dn = 7.

**p* < 0.05.