



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD
DE PARKINSON: INSTRUMENTO DE DETECCIÓN
POR SÍNTOMAS PREMOTORES”

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA
P R E S E N T A:

DR. CARLOS RAÚL RAMÍREZ VALADEZ

DR. ISABEL REYES MELO
TUTOR DE TESIS

DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA
CO-TUTOR DE TESIS



MEXICO, D. F.

AGOSTO, 2011



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.

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS CANTÚ BRITO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

DR. ISAEL REYES MELO
TUTOR DE TESIS

DR. GUILLERMO SALVADOR GARCIA RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA
CO-TUTOR DE TESIS

SEDE: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A Araceli, por todo su amor y comprensión

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	2
Epidemiología	3
Factores de Riesgo	3
Fisiopatología	5
Cuadro Clínico	7
Diagnóstico	11
Diagnóstico Diferencial	17
Tratamiento	19
Escalas de Evaluación	19
Estadificación	28
JUSTIFICACIÓN	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVO	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	56

1. Datos del alumno.

Ramírez

Valadez

Carlos Raúl

Teléfono: 18-58-04-35

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad en Neurología

505025403

2. Datos del asesor.

Reyes

Melo

Isael

Neurología, INCMSZ

3. Datos de la tesis.

Diagnóstico Temprano de la Enfermedad de Parkinson: instrumento de detección por síntomas premotores

60 páginas.

Agosto 2011.

INTRODUCCIÓN.

James Parkinson nació en Londres, Inglaterra, en 1755, fue médico de profesión y murió a la edad de 69 años. Cultivó tanto la medicina como sus pasatiempos: la geología y la paleontología llegando a tener una de las colecciones de fósiles más importantes de la Gran Bretaña, en ninguno de esos tres campos tuvo tanto renombre en vida como lo tendría una vez fallecido, incluso, era más conocido por su activismo político que por sus estudios en esas ciencias^{1,2}. En 1817, el Dr. Parkinson, describió en su famoso *“Essay on The Shaking Palsy”* (Ensayo sobre la Parálisis Agitante) una serie de 6 pacientes observados por él en las calles Londinenses, quienes presentaban, según su descripción: *«Movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen intactos»*. Este ensayo tiene 66 páginas y se divide en 5 capítulos con un prólogo de 4 páginas². El trabajo permaneció en el olvido por los médicos de Gran Bretaña, aunque fue mencionado en algunas sesiones académicas en París; posteriormente, Jean-Martin Charcot, quien nació 8 años después de la publicación de *“Essay on The Shaking Palsy”* fue quien acuñó el epónimo de Enfermedad de Parkinson en la década de 1860 a la antigua parálisis agitante. Curiosamente, Charcot estudió acerca del daño cognitivo ocasionado por la enfermedad, daño que en un principio, Parkinson creyó no ocurría. Hoy en día, el concepto moderno de la de la enfermedad de Parkinson (EP) implica una serie de manifestaciones “motoras” (rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, inestabilidad postural)^{1,3} así como manifestaciones “no motoras” (trastornos de sueño, depresión, trastornos de motilidad intestinal y vesical, afectación autonómica, hiposmia, etc.)⁴; en ocasiones, estas manifestaciones no motoras llegan a ser más

discapacitantes que las mismas manifestaciones motoras tan evidentes al examen físico; más aún, se piensa que estas manifestaciones no motoras de la enfermedad preceden por años, incluso por décadas, a las manifestaciones motoras de la enfermedad, es decir, existe un retraso muy importante en el diagnóstico temprano de la EP al sólo basar nuestra detección en las manifestaciones motoras ^{1,3,4}.

Epidemiología

Debido a la ausencia de biomarcadores para el diagnóstico, la epidemiología de la enfermedad es compleja ⁵; se estima que la EP afecta a 1% de los adultos mayores de 70 años y 10% de los casos ocurren antes de los 50 años de edad ^{1,3}. La incidencia anual estimada de EP oscila en el rango de 4 a 20 por 100,000 individuos. La prevalencia ampliamente aceptada es de 200 por 100,000 habitantes. Se calcula que en el Reino Unido existen aproximadamente 120,000 a 130,000 casos diagnosticados y en Estados Unidos de 750,000 a 1.5 millones de casos ^{1,4,6}. Es evidente que la enfermedad incrementa su incidencia y su prevalencia conforme transcurre la edad, teniendo un estimado, tanto de incidencia como de prevalencia de 1 en 50 para personas de más de 80 años. Los hombres son afectados 1.5 veces más frecuentemente en comparación con las mujeres. La mayor afectación en individuos de raza negra permanece controversial. ^{1,6}

Factores de Riesgo

Se conoce bien la relación entre el aumento en la incidencia de la enfermedad y el envejecimiento, sin embargo esta no es la única causa de la enfermedad ⁷. A pesar del avance en el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento, el resto de factores de riesgo para el desarrollo de la EP continúan siendo poco conocidos; aunque se han identificado algunos factores genéticos, ambientales y de personalidad (Tabla 1)

Tabla 1. Posibles Factores de Riesgo Ambientales y de Personalidad para EP
Trastorno obsesivo compulsivo
Trastorno depresivo mayor
Polidipsia psicógena
Exposición a insecticidas/pesticidas
Exposición a manganeso (soldadura)
Exposición a MPTP

Una historia familiar de EP incrementa el riesgo para el desarrollo de la enfermedad, particularmente cuando los afectados son familiares en primer grado. La 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante accidental de la heroína que se consumió en Estados Unidos en la década de los 70's y 80's causó un brote de parkinsonismo responsivo a levodopa ⁸. Actualmente el MPTP se utiliza como agente experimental para la pérdida selectiva de neuronas nigroestriatales en modelos animales de parkinsonismo. Recientemente se ha descubierto el incremento de EP en soldadores lo que ha puesto al manganeso como un probable agente causal de la enfermedad ¹. Sin embargo, son los factores genéticos los más importantes para el desarrollo de EP. Los individuos con una historia familiar positiva tienen un riesgo 2 veces mayor para EP que la población general, el riesgo es sustancialmente mayor si existe un hermano afectado, sobre todo si el hermano afectado presentó una EP de inicio temprano; y el riesgo de incrementa a 12-14% si el afectado es tanto el hermano como uno de los padres. El mapeo y la clonación de genes ha demostrado que la EP es un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas en un espectro de manifestaciones clínicas y cambios histopatológicos ^{9,10,11,12}. En 1996 se determinó que la mutación en el gen que codifica para la α -sinucleína (un componente importante en los cuerpos de Lewy) causó un parkinsonismo agresivo en una familia italo-americana ¹³, este gen fue llamado *PARK1*. Trece loci genéticos (llamados *PARK1–13*) han sido

implicados ahora en distintas formas de EP y al menos en 6 de ellas se ha reportado portadores familiares. Además, se han identificado varios loci tentativos de susceptibilidad, incluyendo genes mitocondriales que codifican proteínas involucradas en la cadena del transporte de electrones, genes que codifican para proteína tau y *NR4A2*, la cual es esencial en la diferenciación de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. *PARK2* (parkina) y *LRRK2* (cinasa repetida rica en leucina 2) son los genes causales más prevalentes. *LRRK2* es parte de la familia de los genes *ROCO*, y codifica para la proteína dardarina. *LRRK2* ha sido asociado tanto con formas familiares como formas esporádicas de inicio tardío de EP. G2019S es la sustitución más común en el gen *LRRK2*, la cual acontece en 0.5–2% de los casos aparentemente “esporádicos” y en aproximadamente 5% de los casos familiares; esto ha sido identificado más frecuentemente en Árabes Norafricanos y judíos Ashkenazi. Mutaciones en los genes de glucocerebrósidos (*GBA*) se han reportado como susceptibilidad para EP, incluso hasta 21% de los pacientes con EP son portadores de mutaciones de *GBA*¹⁴.

Fisiopatología

La principal característica patológica de la EP idiopática (EPi) es la degeneración de la neuromelanina contenida en las neuronas de la *pars compacta* de la sustancia nigra, lo que conduce a degeneración del estriado, más específicamente a degeneración putaminal. Se ha sugerido que la deficiencia dopaminérgica desestabiliza la interacción entre los dos principales circuitos funcionales de los ganglios basales: la vía directa (estimuladora) y la vía indirecta (inhibidora) En la EP la degeneración celular de dopamina conduce a una sobre-excitación de la vía directa y hay una bradicinecia resultante, lo cual también involucra una excitación paradójica del núcleo subtalámico (NST) y el segmento interno del globo pálido (GPi) ^{15,16}.

Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas encontradas en las neuronas afectadas, principalmente en las neuronas de la sustancia nigra; su formación es una marca de degeneración dopaminérgica en la EP. Inicialmente se pensó que la degeneración de neuronas dopaminérgicas iniciaba en la pars compacta de la sustancia nigra para posteriormente comenzar con el cortejo clínico de la enfermedad, sin embargo, Heiko Braak et al publicaron en 2003 un trabajo tanto excepcional como polémico ¹⁷, explicar la historia natural de la EP midiendo la formación de cuerpos de Lewy en distintas partes del SNC, lo que, en efecto, sería un reflejo de la ocurrencia en el tiempo de la degeneración neuronal explicando así la aparición en distintos estadios de las distintas manifestaciones clínicas. Braak propuso seis estadios, dichos estadios son un continuo entre los cuales la degeneración de la sustancia nigra no sería lo primero en ocurrir sino que la degeneración de núcleos y sistemas no dopaminérgicos ocurrirían antes y después de la afectación de la sustancia nigra, esto explicaría la gran variedad de síntomas no responsivos a levodopa de características no motoras, a saber:

Estadio 1: Degeneración del bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, relacionada a hiposmia la cual ocurre, en efecto, antes de las manifestaciones motoras de la EP. Aquí, los cuerpos de Lewy también se encuentran en el sistema nervioso periférico del intestino

Estadio 2: Degeneración de parte inferior del puente, locus ceruleus, núcleos del rafe, núcleo pedúnculo-pontino (lo que ocasionaría trastornos del sueño REM y en el mantenimiento sueño-vigilia) y núcleos medulares autonómicos (lo que ocasionaría estreñimiento, seborrea, inapropiada transpiración)

Estadio 3 y 4: Degeneración de sistemas dopaminérgicos, sobre todo pars compacta de sustancia nigra, es aquí en donde comienzan los síntomas motores de la enfermedad y la terminación del periodo presintomático o, mejor dicho, premotor

Estadio 5 y 6: Afectación de sistema límbico y neocorteza ocasionando trastornos neuropsiquiátricos, depresión, deterioro cognitivo

Esta elegante teoría es prometedora en la descripción de los síntomas premotores, sin embargo, la teoría de Braak no explica el por qué no todos los pacientes siguen un curso similar, o por qué algunos pacientes no presentan síntomas no motores o no comienzan en el mismo orden.

Recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro de pacientes con EP ha identificado datos de neuro-inflamación en el tallo cerebral lo que sugiere que el proceso patológico de la EP puede ser iniciado por un proceso inflamatorio dentro de las células gliales ⁵.

Cuadro Clínico

1. Síntomas y signos motores

Los síntomas y signos motores son los más llamativos en la mayoría de los pacientes, estos pueden presentarse en cualquier parkinsonismo y cuando son responsivos a la administración de levodopa son muy sugestivos de EPi ¹.

- Temblor:

La presentación de los síntomas motores suele ser con un dolor tipo sordo en una extremidad superior, sobre todo en el hombro, y posteriormente el desarrollo de un temblor ipsilateral en la mano; este temblor es típicamente de reposo, tiene una frecuencia de 4 – 7 Hz, es frecuentemente unilateral (30% de los pacientes pueden no tener temblor al inicio de la enfermedad)

- Bradicinesia/acinesia:

Es una dificultad para iniciar el movimiento y una lentitud en la ejecución del mismo; es la manifestación motora más discapacitante y progresiva; primero

afecta movimientos finos, como abotonarse la ropa o la escritura a mano (progresivamente los pacientes desarrollan micrografía) y después todos los tipos de movimiento, afectando característicamente los movimientos de braceo al caminar. Los movimientos de la expresión facial también son lentos lo que condiciona la hipomimia, como si el paciente se encontrara inexpresivo (facies de máscara), con disminución en la frecuencia del parpadeo. La bradicinecia de los músculos de la fonación ocasionan un lenguaje monótono, bajo en volumen (hipofonía) y muchas veces repetitivo (palilalia)

- *Marcha:*

El paciente parkinsoniano tiene dificultad para iniciar la marcha, posteriormente hay una tendencia a flexionar el cuello sobre el tronco y el tronco sobre la pelvis, los pasos son cortos y el braceo está disminuido; el paciente puede quedarse inmóvil, como imantado al suelo (fenómeno de congelamiento), o puede tener una tendencia a seguir caminando con pasos cortos y rápidos sin posibilidad de detenerse lo cual sucede hasta que tenga una barrera física como una pared (marcha festinante)

- *Rigidez:*

Usualmente se detecta al examen físico aunque los pacientes pueden quejarse de tensión muscular y dolor. La rigidez es una hipertonia en sus dos variedades: “en tubo de plomo” (una constante resistencia al movimiento pasivo en ausencia de temblor) o en “rueda dentada” (una resistencia inconstante por momentos, como si se fueran percibiendo los chasquidos de una engrane con resistencia, en presencia de temblor)

2. Síntomas no motores

Es bien aceptado que los clínicos tienden a olvidar los síntomas no motores (SNM) de la EP en las revisiones clínicas ordinarias, se estima que los SNM no se identifican por los especialistas hasta en un 50% ¹⁸ y, a menudo, son estos síntomas no motores la principal causa de discapacidad en el paciente, teniendo un impacto directo en detrimento de la calidad de vida. En general, los SNM se hacen más evidentes con el paso del tiempo, pero algunos pueden ser reconocidos en etapas tempranas o incluso preceder por años o incluso décadas a las manifestaciones motoras de la EPI, como es el caso de la constipación, la hiposmia y los trastornos del sueño REM ^{1,18}. La tabla 2 muestra los SNM detectados en la EPI.

Tabla 2. Síntomas no Motores de la EP

Hiposmia	Dolor
Disautonomía	Astenia/adinamia
- Gastroparesia	Piernas inquietas
- Constipación	Rinorrea
- Urgencia urinaria	Alucinaciones
- Polaquiuria	Psicosis
- Nicturia	Deterioro cognitivo
- Disfunción sexual	Demencia
- Hipotensión ortostática	
Trastornos neuropsiquiátricos	
- Depresión	
- Ansiedad	
- Trastornos del comportamiento	
Trastornos del sueño	
- Trastorno de conducta en sueño REM	
- Insomnio	
- Somnolencia diurna	

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de EPI es histopatológico al demostrar, en un paciente con un cuadro compatible, la presencia de cuerpos de Lewy en neuronas dopaminérgicas ⁵. Sin embargo, no hay que esperar tanto para realizar el diagnóstico, inicialmente el diagnóstico clínico es suficiente para englobar al paciente en un cuadro de parkinsonismo basados en los criterios del banco de cerebros del Reino Unido ¹⁹ los cuales se enlistan a continuación:

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UKBB) ¹⁹

Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo

- Bradicinesia
- Al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6 Htz
 - Inestabilidad postural no causada por afección visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Una vez hecho el diagnóstico de parkinsonismo, debemos excluir otras causas posibles de dicho cuadro mediante la detección de “banderas rojas” las cuales son datos que sugieren una causa de parkinsonismo diferentes a la EPI, a saber:

Paso 2: Criterios de exclusión para EPI

- Historia de infartos cerebrales repetitivos con progresión gradual del parkinsonismo
- Historia repetida de traumatismo craneoencefálico
- Historia definida de encefalitis
- Crisis oculogiras
- Presencia de síntomas después de iniciar con fármacos neurolépticos
- Afección de más de un familiar
- Remisión sostenida

- Características estrictamente unilaterales después de tres años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Afección autonómica temprana y severa
- Demencia temprana con alteraciones graves en la memoria, el lenguaje y la praxia
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un estudio de imagen
- Respuesta negativa a dosis elevadas de levodopa en ausencia de mala absorción
- Exposición a MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)

Una vez excluidos los cuadros de parkinson plus, existen algunos indicios que son muy compatibles con EPI: inicio y curso unilateral, buena respuesta al tratamiento con levodopa, desarrollo de fluctuaciones motoras (sobre todo discinecias) con la administración de levodopa. Existen algunos estudios paraclínicos útiles para apoyar el diagnóstico de EPI:

Paso 3: Criterios positivos que soportan el diagnóstico de EPI

Se requieren al menos tres de los siguientes para el diagnóstico definitivo de EPI en combinación del paso 1

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Progresión de la enfermedad
- Persistencia de asimetría con afección mayor al lado de inicio
- Excelente respuesta (70-100%) a levodopa
- Severa corea inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por cinco años o más
- Curso clínico de 10 años o más

Diagnóstico premotor de la EPi

El diagnóstico temprano de la EPi ha tomado recientemente una gran importancia no sólo para proveer un apropiado manejo sino para tener un adecuado pronóstico de la enfermedad. Además, recientes estudios (TEMPO y ELLDOPA) sugieren que el tratamiento temprano provee un mejor desenlace que el retraso en el tratamiento^{20,21} y los esfuerzos actuales se hacen en el diagnóstico temprano de la enfermedad, es decir, cuando las manifestaciones motoras son ausentes o muy ligeras. En este momento, lo predominante son los síntomas no motores que muchas veces el paciente y el médico pasan por alto, pero existen cada vez más estudios paraclínicos (PET, USCM, estudios patológicos, test de olfacción, etc.) que sugieren que estas alteraciones premotoras de la enfermedad pueden preceder por años, incluso décadas, al inicio de la sintomatología motora²². Este es el periodo conocido como fase premotora de la enfermedad y el diagnóstico de la EPi en esta etapa es el diagnóstico premotor. Este periodo va en concordancia con la teoría de Braak en la que se establece que la afectación neuronal se inicia en bulbo olfatorio, sigue por tallo cerebral bajo y progresa con un patrón rostro-caudal hasta llegar a la corteza cerebral pasando por la sustancia nigra del mesencéfalo que una vez afectada, en teoría, iniciarían las manifestaciones motoras de la enfermedad¹⁷. En efecto, esto ha hecho que actualmente existan muchos esfuerzos en la investigación para identificar a aquellos pacientes que están en riesgo de presentar las manifestaciones motoras de la EPi, antes de que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SN haya ocurrido; esto, en un futuro, nos hará más fácil la selección de pacientes a quienes se debe dar un tratamiento “modificador de enfermedad” o “neuroprotector” una vez que este lo tengamos disponible. A continuación, describiremos las manifestaciones clínicas premotoras identificadas en la EPi:

Alteraciones del olfato:

La hiposmia ocurre hasta en 90% de los pacientes con EPi, es bilateral e involucra no sólo la disminución de la percepción de los aromas, sino el daño en la identificación, detección y discriminación de los mismos ²³. El daño en el olfato es independiente de la gravedad o de la duración de los síntomas motores de la EPi; es común en los pacientes de reciente diagnóstico y actualmente se le considera como un síntoma premotor de la enfermedad y es probable que las pruebas de olfato tengan un rol como biomarcador para la detección de sujetos con riesgo de desarrollar EPi o quienes estén en la fase premotora de la enfermedad ⁵. Un estudio prospectivo poblacional encontró asociación entre el daño en el olfato y el futuro desarrollo de EPi ²⁴. Este estudio evaluó el olfato de 2,267 sujetos sin EP ni demencia, después de 8 años de seguimiento, 35 sujetos desarrollaron EPi. Los sujetos con un alto riesgo para desarrollar EPi fueron aquellos quienes presentaron una puntuación en la identificación de olores en el cuartil inferior, principalmente en los primeros 4 años, en los segundos cuatro años, no pareció incrementarse el riesgo de EPi a pesar de estar en el cuartil inferior. Esto sugiere que la hiposmia puede preceder hasta por 4 años al desarrollo de EPi ²⁵. En otro estudio, 30 sujetos con hiposmia idiopática fueron evaluados con USTCM en búsqueda de hiperecogenicidad de la SN mesencefálica (lo cual se ha implicado como un marcador de EPi) ²⁶. Once pacientes presentaron hiperecogenicidad en SN y 5 de esos 11 pacientes tuvieron una alteración en el transporte estriatal de dopamina por SPECT. Cuatro años después, dos pacientes habían desarrollado datos sutiles de parkinsonismo y 2 habían desarrollado EPi definitiva. Las alteraciones en el olfato se han logrado encontrar también en gemelos que son discordantes para la EP ²⁷.

Disautonomía:

Algunos trastornos autonómicos se han encontrado en la EPi al momento del diagnóstico, y han sido observados como manifestaciones premotoras de la

enfermedad, y al igual que las alteraciones en el olfato, han sido señalados como factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones motoras de la EPi²⁸⁻³⁴. La gastroparesia (manifestada en los pacientes como regurgitación, malestar epigástrico y náusea) ha sido encontrada en la fase premotora de la EPi³⁵⁻³⁸; pero es la constipación el síntoma de disautonomía más fuertemente asociado con la fase premotora de la enfermedad²⁹, esta está presente en 60-80% de los pacientes con EPi^{39,40}, y es frecuente en la EP de reciente inicio; se ha informado que la constipación puede estar presente por 10 a 18 años antes del desarrollo de la fase motora⁴⁰. Recientes estudios histopatológicos han mostrado que los depósitos de alfa-sinucleína pueden estar en el núcleo dorsal del vago, y, aún más distalmente, en el plexo entérico⁴¹. Antes del involucro de la SN, favoreciendo el concepto de la constipación como un síntoma premotor. Aunque no existen estudios prospectivos como en el caso de la hiposmia y la constipación, se ha sugerido que los trastornos genitourinarios pueden ser factores de riesgo para EPi, específicamente la disfunción eréctil³⁰, y los síntomas de disfunción vesical⁴² como la urgencia urinaria, la nicturia y la polaquiuria. En cuanto al sistema cardiovascular, los síntomas más frecuentes son los relacionados con la hipotensión ortostática, aunque dichos síntomas son infrecuentes tanto en la fase premotora como en la EPi de reciente diagnóstico, sin embargo, los agregados de alfa-sinucleína en las estructuras autonómicas cardíacas pueden observarse tempranamente^{43,44}; de hecho, un estudio que utilizó SPECT con metayodebenzilguanidina (MIBG) para estudiar la inervación simpática cardíaca, mostró una captura reducida del radiofármaco por parte del corazón en pacientes con EPi en estadio temprano, indicando denervación cardíaca temprana en la enfermedad⁴⁵.

Alteraciones psiquiátricas:

La depresión es común en la EPi, se ha estimado que el trastorno depresivo mayor está presente en el 17% de los pacientes con EPi, el trastorno depresivo menor en 22%

y la distimia en el 13% ⁴⁶, estos cuadros de depresión parecieran tener una base biológica y no sólo una reactividad psicológica ante la enfermedad ⁴⁷⁻⁴⁹ Varios estudios han revelado que los datos de depresión en los pacientes con EPI preceden al desarrollo de las manifestaciones motoras ⁵⁰⁻⁵⁷, se ha estimado que el 20% de los pacientes tienen síntomas depresivos en la fase premotora, particularmente en el periodo de 3 a 6 años antes de las manifestaciones motoras ⁵⁵⁻⁵⁷ Varios estudios también han mostrado que los sujetos con depresión tienen un riesgo de 2.2 a 3.2 veces más que la población general para el desarrollo de EPI ^{52,53} Esto sugiere a la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de EPI, sin embargo, no contamos con estudios prospectivos aun.

Trastornos del sueño:

Los trastornos del sueño son de 1.5 a 3.5 veces más frecuentes en los pacientes con EP establecida que en los pacientes con otros padecimientos crónicos ⁵⁸⁻⁶⁰, estos trastornos son infrecuentes en las etapas tempranas de la EPI. Excepciones a esta regla son el trastorno de conducta durante el sueño REM (TSR) y la somnolencia diurna (SD) ⁶¹⁻⁶⁴ El TSR es una parosmia que consiste en episodios súbitos y recurrentes de movimientos anormales vigorosos del cuerpo, la cabeza o las extremidades que aparecen durante el sueño en fase REM, a menudo asociados con sueños en los cuales el paciente trata de defenderse contra una agresión, en los casos graves, el paciente puede dañarse él mismo o a su compañero de cama. El TSR ocurre al menos en 30% de los pacientes con EPI ⁶⁴ y en cerca del 20%, el TSR precedió por varios años al inicio del parkinsonismo, ⁶⁵, es por eso que se ha considerado como un síntoma premotor, al menos en algunos pacientes con EPI, y las estructuras implicadas en este trastorno sería los núcleos ceruleus y pedunculopontino, afectados antes que la SN ⁵ En una serie de 61 pacientes con EPI, los TSR sólo precedió a las manifestaciones motoras cuando la EPI aparecía después de los 50 años de edad y fue

mucho menos común en pacientes con parkinsonismo en los que predominaba en temblor⁶⁶ y se ha sugerido que la presencia de TSR en la EPi representa un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia. En cuanto a la SD, un estudio mostró que los varones sanos que la presentaban tenían un riesgo 3 veces mayor de desarrollar EPi que la población general,⁶⁴ lo que sugiere que puede ser otro factor de riesgo para el desarrollo de EPi.

Diagnóstico diferencial

Los datos de parkinsonismo pueden estar presentes en varias enfermedades congénitas o adquiridas, incluso en cambios fisiológicos normales como el propio envejecimiento (parkinsonismo del anciano) Los principales diagnósticos diferenciales a considerar son^{1,19}

Parkinson secundario

- Inducido por fármacos

- Ácido valproico
- Reserpina
- Litio
- Antidepresivos tricíclicos
- Antipsicóticos del tipo de la fenotiazina
- Narcóticos
- Metoclopramida
- Anticonceptivos orales
- Antineoplásicos: ciclofosfamida, arabinósido de citosina, metrotexate,
- hexametilmelanina, 5-flurouracilo
- Antagonistas de los canales del calcio
- Inhibidores de la recaptura de serotonina
- Alfametildopa
- Amiodarona

- Hemiatrofia-hemiparkinson
- Hidrocefalia de presión normal
- Hipoxia
- Infecciosa: post-encefalitis letárgica o de Von Economo
- Tóxica: Mn, CO, MPTP, cyanidina
- Trauma
- Tumor
- Vascular: enfermedad multiinfarto

Síndromes Parkinson Plus

- Degeneración córtico ganglioni basal (DCGB)
- Atrofia de sistemas múltiples (ASM)
 - Degeneración estriatonigral
 - Síndrome de Shy-Drager
 - Degeneración olivopontocerebelosa esporádica
 - Enfermedad de motoneurona-parkinsonismo
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
- Atrofia palidal progresiva
- Síndromes demenciales
 - Enfermedad de Alzheimer (AE)
 - Demencia por cuerpos de Lewy
 - Demencia frontotemporal (DFT)
 - Complejo parkinsonismo demencia de Guam-ELA

Enfermedades heredodegenerativas

- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Huntington
- Parkinson-distonia ligada al X (Lubag)
- Citopatía mitocondrial con necrosis estriatal
- Neuroacantocitosis
- Enfermedad de Wilson

Tratamiento

Existen múltiples fármacos para el tratamiento de la EPi, estos siempre deben ir en combinación con una terapia física adecuada a cada paciente ¹ Los medicamentos utilizados son los neuroprotectores, la amantadina, los anticolinérgicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los inhibidores de la catecol-o-metil transferasa (ICOMT), los agonistas dopaminérgicos (AD), la levodopa-carbidopa (L-C); cada uno de estos grupos de medicamentos con sus diferentes mecanismos de acción así como efectos colaterales. Por otro lado, la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del GPi son modalidades quirúrgicas de tratamiento que cada vez se practican en más centros ¹

Escalas de evaluación de la EPi

Existen múltiples escalas para la valoración clínica de un paciente con EPi las cuales orientan en cuanto al grado de afectación y la respuesta al tratamiento en un determinado paciente, la más utilizada es la Escala Unificada de la enfermedad de Parkinson, UPDRS por sus siglas en inglés:

Escala de evaluación de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

I. Estado mental, conducta y humor

1. Afectación intelectual

0= Ninguna

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

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

3= Severa pérdida de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad con los problemas

4= Severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas

2. Trastorno del pensamiento

0= Ninguno

1= Sueño intenso

2= Alucinaciones "benignas", con retención de las mismas

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

4= Alucinaciones persistentes, ilusiones o psicosis floridas.

3. Depresión

0= No presente

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

2- Depresión persistente durante más de 1 semana

3= Síntomas de vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso)

4= Síntomas vegetativos con tendencias suicidas

4. Motivación, Iniciativa

0= Normal

1= Menos afirmativo

2= Pérdida de iniciativa, o desinterés en actitudes electivas

3= Pérdida de iniciativa, o desinterés en la rutina diaria

4= Abandono, pérdida completa de la motivación

II. Actividades de la vida diaria

5. Lenguaje

0= Normal

1= Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido

2= Moderadamente afectado, es posible que le pidan que repita las cosas

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

4= Ininteligible la mayor parte del tiempo

6. Salivación

0= Normal

1= Leve

2= Moderada a excesiva salivación, salida de saliva por las comisuras durante la noche

3= Marcada salida de saliva por las comisuras

7. Deglución

0= Normal

1= Obstrucción poco frecuente

2- Obstrucción ocasional

3= Requiere comida blanda

4= Requiere intubación para protección de la vía aérea

8. Escritura

0= Normal

1= Levemente más pequeña o más lenta

2= Todas las palabras son pequeñas pero legibles

3= Severamente afectada, no son legibles todas las palabras

4= Casi completamente ilegible

9. Cortar alimentos, manejar utensilios

0= Normal

1= Lento y poco hábil, pero se vale por sí mismo

2= Puede cortar la mayoría de los alimentos, necesita ayuda con algunos

3= Necesita que le corten la comida, pero puede alimentarse solo

4= Necesita que lo alimenten

10. Capacidad para vestirse

0= Normal

1= Lento, pero sin ayuda

2= Ocasionalmente necesita ayuda

3= Necesita ayuda considerable para vestirse, aunque puede hacer algunas cosas sólo

4= No puede vestirse solo

11. Higiene

0= Normal

1= Lento pero sin ayuda

2= Necesita ayuda con el baño o la ducha, o es muy lento con el cuidado de la higiene

3= Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes o ir al baño

4= Necesita ayuda completa

12. Capacidad para acostarse y arreglar la cama

0= Normal

1= Lento pero sin ayuda

2= Puede voltearse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad

3= No puede darse vuelta ni ajustar las sábanas

4= Necesita ayuda completa

13. Caídas sin relación al congelamiento

0= Ninguna

1= Raras

2= Ocasionalmente, menos de una vez al día

3= Frecuentemente, en promedio una vez al día

4= Más de una vez al día

14. Congelamiento mientras camina

0= No

1= Raro, puede haber dificultad para iniciar a caminar

2= Raro congelamiento, caídas ocasionales por congelamiento

3= Frecuente congelamiento, caídas ocasionales

4= Frecuente, caídas frecuentes por congelamiento

15. Deambulaci3n

0= Normal

1= Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos

2= Moderada dificultad, no requiere asistencia

3= Severa afecci3n que requiere asistencia

4= No puede caminar, incluso con ayuda

16. Temblor

0= Ausente

1= Leve e infrecuente, no molesta al paciente

2= Moderado, molesto para el paciente

3= Severo, interfiere con las actividades del paciente

4= Marcado, casi constante e interfiere con las actividades del paciente

17. Molestias sensitivas relacionadas con el Parkinson

0= Ninguna

1= Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo y leve dolor

2= Frecuente pero no estresante

3= Sensación de dolor frecuente

4= Dolor insoportable

III. Exploración de aspectos motores

18. Lenguaje:

0= Normal.

1= Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.

2= Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.

3= Muy alterado, difícil de comprender.

4= Ininteligible.

19. Expresión Facial:

0= Normal.

1= Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva («cara de póker») normal.

2= Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.

3= Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.

4= Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

20a. Temblor de reposo en MSD:

0= Ausente.

1= Discreto e infrecuentemente presente.

2= Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3= De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4= De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

20b. Temblor de reposo en MSI:

0= Ausente.

1= Discreto e infrecuentemente presente.

2= Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3= De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4= De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

20c. Temblor de reposo en MID:

0= Ausente.

1= Discreto e infrecuentemente presente.

2= Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3= De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4= De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

20d. Temblor de reposo en MII:

0= Ausente.

1= Discreto e infrecuentemente presente.

2= Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3= De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4= De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21a. Temblor de acción o postural de mano derecha:

0= Ausente.

1= Leve; presente con la acción.

2= De amplitud moderada; presente con acción.

3= De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.

4= De gran amplitud; interfiere la alimentación.

21b. Temblor de acción o postural de mano izquierda:

0= Ausente.

1= Leve; presente con la acción.

2= De amplitud moderada; presente con acción.

3= De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.

4= De gran amplitud; interfiere la alimentación.

22a. Rigidez en MSD: (valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0= Ausente.

1= Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2= Discreta a moderada.

3= Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4= Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

22b. Rigidez en MSI: (valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0= Ausente.

1= Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2= Discreta a moderada.

3= Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4= Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

22c. Rigidez en MID: (valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0= Ausente.

21

1= Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2= Discreta a moderada.

3= Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4= Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

22d. Rigidez en MII: (valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0= Ausente.

1= Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2= Discreta a moderada.

3= Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4= Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

23a. Golpeteo de los dedos derecha. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0= Normal (>15/5 segundos).

1= Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2= Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3= Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4= Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

23b. Golpeteo de los dedos izquierda. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0= Normal (>15/5 segundos).

1= Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2= Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3= Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4= Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

24a. Movimientos alternantes con la mano derecha. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0= Normal.

1= Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2= Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3= Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4= Apenas puede realizarlos.

24b. Movimientos alternantes con la mano izquierda. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0= Normal.

1= Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2= Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3= Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4= Apenas puede realizarlos.

25. Movimientos rápidos alternantes de MMSS. (Movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos).

0= Normal

1= Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2= Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3= Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4= Apenas puede realizarlos.

26a. Agilidad del miembro inferior derecho. (El paciente golpea el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm):

0= Normal.

1= Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2= Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3= Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

4= Apenas puede realizar la acción.

26b. Agilidad del miembro inferior izquierdo. (El paciente golpea el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; amplitud de movimiento alrededor de 7,5 cm):

0= Normal.

1= Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2= Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3= Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

4= Apenas puede realizar la acción.

27. Levantarse de la silla. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho):

0= Normal.

1= Lento, o puede necesitar más de un intento.

2= Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.

3= Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.

4= Incapaz de levantarse sin ayuda

28. Postura:

0= Erecta normal.

1= Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor.

2= Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.

3= Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.

4= Flexión marcada con alteración postural extrema.

29. Marcha:

0= Normal.

1= Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.

2= Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsionados.

3= Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.

4= No puede caminar, incluso con ayuda.

30. Estabilidad postural. (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado).

0= Normal.

1= Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.

2= Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.

3= Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4= Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

31. Bradiquinesa e hipoquinesia. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general).

0= No hay.

1= Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.

2= Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal.

Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.

3= Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.

4= Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

Estadificación de la EPI

La estadificación de la EPI se ha realizado con varias escalas, la más utilizada a nivel internacional es la escala de Hoehn y Yahr⁶⁷ la cual recientemente ha sido modificada

1

Estadio de Hoehn y Yahr

0	No hay signos de la enfermedad
1.0	Síntomas y signos exclusivamente unilaterales
1.5	Síntomas y signos unilaterales más afectación axial
2.0	Afectación bilateral y axial
2.5	Afectación bilateral y axial leve con recuperación en el test del empujón
3.0	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el test del empujón, pero funcionalmente independiente
4.0	Incapacidad importante; aún capaz de sostenerse o caminar sin ayuda
5.0	Confinado a la cama o a silla, totalmente dependiente

JUSTIFICACIÓN

Como se ha comentado, el diagnóstico de la EP suele hacerse basado en los datos clínicos asociados a las manifestaciones motoras de la enfermedad, es decir: bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural; cuando dichas manifestaciones aparecen, se estima que la enfermedad ya ha iniciado desde hace algunos años manifestada en una etapa llamada premotora. Es en esta etapa premotora en la que pueden aparecer algunos síntomas característicos de la enfermedad como hiposmia, estreñimiento, nicturia, disfunción sexual, depresión, trastornos del sueño, etc. Aún en etapas premotoras tempranas, es posible identificar a los pacientes con EP mediante estudios paraclínicos como el ultrasonido transcraneal mesencefálico, la tomografía por emisión de positrones o las pruebas olfatorias, sin embargo, aún no está bien definido a qué pacientes deben realizarse dichos estudios paraclínicos de tamizaje para la detección temprana de la enfermedad. Una vez identificados estos pacientes de manera temprana, en la etapa premotora, es ideal tener una terapia que pueda modificar el curso de la enfermedad y así evitar el inicio de los síntomas motores repercutiendo directamente en la mejora de la calidad y tal vez cantidad de vida de los pacientes, es decir, el diagnóstico temprano de la enfermedad es el primer paso en la búsqueda de un tratamiento neuroprotector o modificador de enfermedad. Aún no existen reportes en la literatura acerca de quiénes serían los individuos ideales para realizar pruebas de detección temprana basándose en la presencia de síntomas premotores de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son los síntomas premotores más frecuentes asociados al desarrollo de EPI?
2. ¿Quiénes son los individuos ideales para realizar una detección temprana de la EPI?

HIPÓTESIS

H1. Los síntomas premotores asociados al desarrollo de la EPI más frecuentes son la hiposmia, el estreñimiento, la nicturia, el insomnio, la astenia y la disfunción sexual.

H2. Los individuos ideales para la realización de pruebas de detección temprana de la enfermedad son los que tengan un familiar de primera línea con EPI o aquellos que presenten al menos 3 de los síntomas premotores antes mencionados.

OBJETIVOS

A). General: Identificar los síntomas premotores asociados al desarrollo de la EPI y en base a esos síntomas establecer quiénes son los individuos candidatos para el estudio de detección temprana de la enfermedad.

B). Específicos:

1. Conocer cuáles son los síntomas premotores más frecuentes en los pacientes con EPI idiopática atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

3. Desarrollar un cuestionario que permita identificar a la población en riesgo de

presentar EPi basado en síntomas premotores y presencia de familiares afectados.

4. Conocer el estadio de Hoehn y Yahr en que se encuentran los pacientes con EP idiopática atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MATERIALES Y MÉTODOS.

A). Diseño del Estudio: Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo.

B). Universo de Trabajo: Pacientes con diagnóstico de EPi atendidos en el servicio de neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre el 1º de Marzo de 2000 y el 1º de Marzo de 2011.

C). Descripción de las Variables:

I. Variable Dependiente:

1. Enfermedad de Parkinson Idiopática:

Definición conceptual: Enfermedad neurodegenerativa que se ocasiona por una deficiencia de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo. Se caracteriza por bradicinecia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural.

Definición operacional: Cuando los pacientes cumplan los requisitos para EPi según los criterios actuales del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido

Tipo de variable: nominal dicotómica

Definición: sí ó no

II. Variables Independientes:

1. Edad:

Definición conceptual: Tiempo en años que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta el momento actual

Definición operacional: El tiempo en años que una persona ha vivido y se encuentre anotado en el cuestionario

Tipo de variable: numérica

Definición: números arábigos

2. Género:

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al macho y de la hembra en los individuos heterocigotos

Definición operacional: El que se encuentre anotado en el cuestionario del paciente

Tipo de variable: Dicotómica

Definición: Masculino o femenino

3. Hiposmia:

Definición conceptual: Es la disminución de la sensación olfatoria.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 1.

Tipo de variable: Dicotómica.

Definición: Presente o ausente.

4. Estreñimiento:

Definición conceptual: Es la expulsión de materias fecales, con frecuencia disminuidas, volumen insuficiente y resequeidad excesiva.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 2.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

5. Gastroparesia:

Definición conceptual: Es el retraso en el vaciamiento gástrico después de ingerir líquidos y/ sólidos.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 3.

Tipo de variable: Dicotómica

Definición: Presente o ausente

6. Polaquiuria:

Definición conceptual: Es la disminución de los intervalos entre las micciones, cuyo contenido de orina es reducido.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 4.

Tipo de variable: Dicotómica.

Definición: Presente o ausente.

7. Nicturia:

Definición conceptual: Es la inversión del ritmo urinario de manera que la orina emitida durante la noche es mayor que la emitida durante el día.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 5.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

8. Lipotimia y síncope:

Definición conceptual: El síncope es un síndrome caracterizado por la alteración súbita y momentánea de la conciencia, acompañada de debilidad generalizada de los músculos e incapacidad para permanecer de pie; la lipotimia es una forma trivial, leve del síncope, en la que el paciente no pierde la conciencia.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 6.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

9. Insomnio:

Definición conceptual: Es la incapacidad para quedarse dormido, seguir dormido o sentir que el sueño es reparador.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 7.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

10. Somnolencia diurna:

Definición conceptual: Es el exceso de sueño durante el día a pesar que el individuo trate de evitarlo.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 8.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

11. Astenia:

Definición conceptual: Es la sensación de cansancio, laxitud, de “falta de energía”, languidez.

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 9.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

12. Disfunción sexual:

Definición conceptual: Trastornos de la actividad sexual que incluyen, en el hombre, la incapacidad de lograr o mantener la erección, la incapacidad de retardar o llegar a la eyaculación y la incapacidad de llegar al orgasmo. En la mujer, la incapacidad de ser excitada sexualmente, de que dicha excitación llegue al orgasmo y la de tolerar la penetración vaginal..

Definición operacional: Cuando en el cuestionario el paciente lo indique en la pregunta 10.

Tipo de variable: Dicotómica.

Denominación: Presente o ausente.

D). Criterios de selección:

1. Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de EPI atendidos en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo del 1º de Marzo de 2000 al 1º de Marzo de 2011.
- Que cuenten con expediente clínico del hospital

- Que estén actualmente vivos
- Edad mayor a 18 años
- Ambos géneros

2. No inclusión:

- Pacientes tratados fuera del período establecido
- Pacientes con más de 10 años de diagnóstico de EPI
- Pacientes que no sepan o estén imposibilitados para leer y escribir
- Pacientes que no deseen participar en el estudio

3. Eliminación:

- Pacientes que se halla corroborado otro tipo de Parkinsonismo distinto a la EPI
- Pacientes cuyo diagnóstico sea EPI pero que no cumplan los criterios clínicos de la enfermedad según el Banco de cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido
- Pacientes con más de 10 años de diagnóstico de EPI
- Pacientes con diabetes mellitus, traumatismo craneoencefálico previo, insuficiencia cardíaca y/o patología prostática

E) Procedimiento:

Se obtuvo la lista de pacientes con diagnóstico de EPI atendidos en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo del 1º de Marzo de 2000 al 1º de Marzo de 2011. Para el diagnóstico

de EPi el paciente debió haber cumplido con los criterios de la enfermedad según el Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido y se debieron haber descartado otros tipos de Parkinsonismo distintos a la EPi. Una vez captados dichos pacientes, se realizó un cuestionario de 10 preguntas acerca de la presencia o ausencia de síntomas premotores presentados 5 años antes del diagnóstico de la EPi o del inicio de las manifestaciones motoras de la enfermedad (anexo 1); así mismo, se estableció el estadio de Hoehn y Yahr correspondiente al paciente, la presencia o no de familiares de primera línea afectados con EP y los años del diagnóstico de la enfermedad.

F) Análisis Estadístico:

La prueba χ^2 de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables entre tres o más grupos. En la prueba χ^2 se empleó la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) fuera < 5 , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia fuera $= 0$. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos, o ANOVA en más de dos grupos. Se usó la prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor de la correlación resultante (rho de Pearson).

Se realizaron además análisis de desempeño diagnóstico, como fueron sensibilidad, especificidad, valor de predicción positiva (VPP) y valor de predicción negativa (VPN), así como la exactitud, para variables clínicas individuales y compuestos de la suma de dos o más de las mismas. Se realizó una gráfica de la curva de características

receptor-operador (curva ROC, por sus siglas en inglés) para evaluar la exactitud de las manifestaciones clínicas individuales y las reglas clínicas en la identificación de casos confirmados de enfermedad de Parkinson, mediante el área bajo la curva ROC. El estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad fue la dictaminación por el experto, después de un examen neurológico e historia clínica exhaustivos.

Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

G) Consideraciones éticas:

No se violó ningún aspecto ético. La información obtenida de cada paciente fue totalmente confidencial y anónima. Los pacientes firmaron carta de consentimiento informado.

H) Recursos para el estudio:

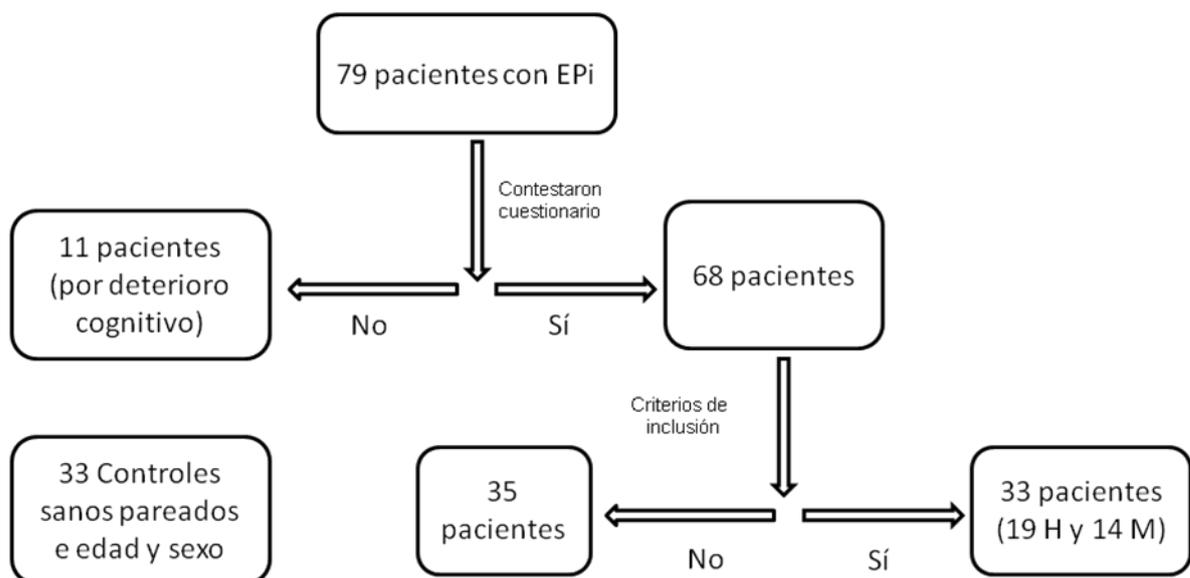
HUMANOS: médico residente de neurología, médico neurólogo e internista asesor de tesis, y personal de archivo.

MATERIALES: Expediente clínico, cuestionarios para captura de datos, computadora personal, impresora, cartucho de tinta a color, hojas tamaño carta.

RESULTADOS

Se registraron 79 pacientes con diagnóstico de EPi en el servicio de neurología durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo de 2000 al 1º de Marzo de 2011. De los 79 pacientes sólo a 68 se les practicó el cuestionario sobre síntomas premotores de EP (anexo 1), los otros 11 pacientes presentaban deterioro cognitivo importante o imposibilidad para leer y escribir por lo que no fueron candidatos a responder el cuestionario. De los 68 pacientes que respondieron el cuestionario, se excluyeron 35 del estudio, la mayoría por ser diabéticos o presentar insuficiencia cardíaca y patología prostática así como por tener más de 10 años de diagnóstico de EPi. Sólo 33 pacientes fueron incluidos para el estudio. Posteriormente se aplicaron cuestionarios (anexo 2) a 33 controles sanos pareados por edad y sexo con los pacientes. De los 33 pacientes, 14 fueron mujeres y 19 hombres, la edad media fue de 64.6 años, con una mínima de 37 y una máxima de 85 años (Fig. 1)

Fig. 1 Diagrama de flujo de los pacientes estudiados



La tabla 2 muestra los datos demográficos de los pacientes así como el estadio de Hoehn y Yahr en el que se encontraron. Llama la atención que sólo 2 pacientes (las 2 mujeres) tuvieron antecedentes de un familiar de primer grado afectado con EP. El mínimo de años de evolución fue de 1, el máximo de 10 con una media de 5.21 años y una (DE \pm 2.472)

Tabla 3. Datos demográficos y estadio de Hoehn y Yahr

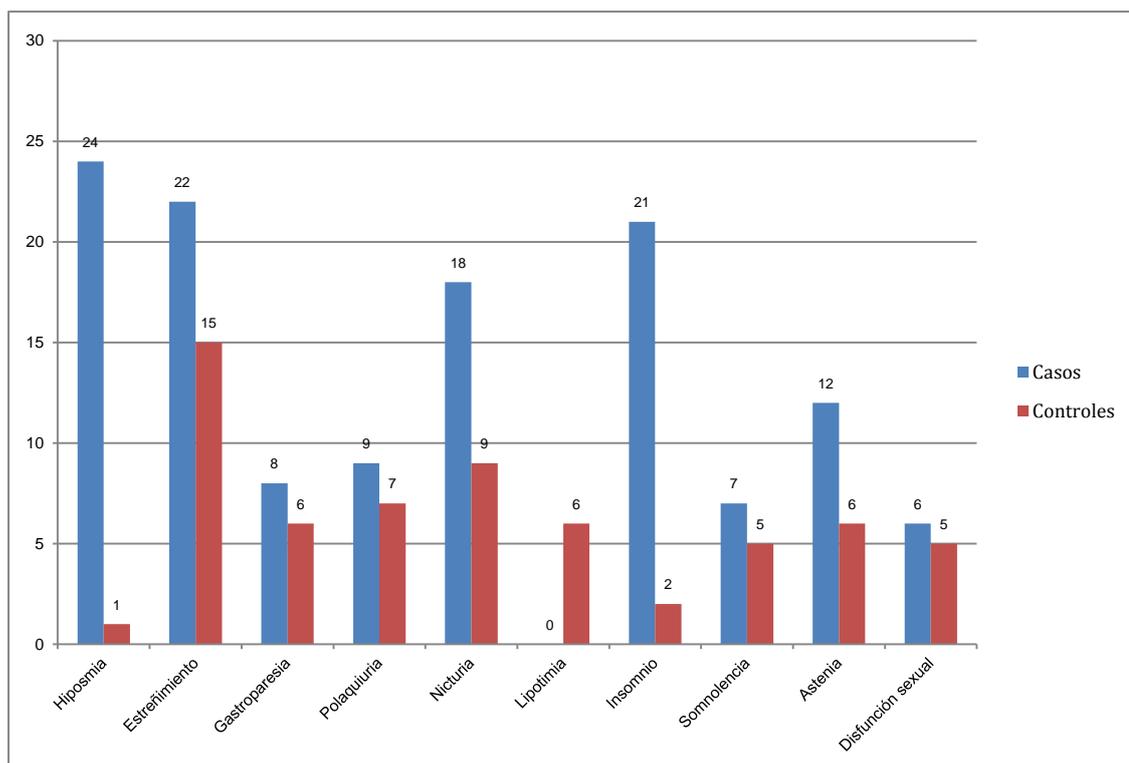
Género	Edad (años)	Años de evolución	Estadio de Hoehn y Yahr	Familiar con EP
Mujer	37	6	2.0	no
Mujer	38	5	2.0	no
Mujer	49	3	1.5	no
Mujer	61	7	2.0	sí
Mujer	61	2	2.0	no
Mujer	62	9	3	no
Mujer	65	6	2.5	no
Mujer	67	6	3.0	no
Mujer	72	8	3.0	no
Mujer	74	6	2.0	no
Mujer	76	6	2.5	no
Mujer	78	10	3.0	no
Mujer	83	9	4.0	sí
Mujer	85	5	2.5	no
Hombre	48	3	1.5	no
Hombre	51	2	1.0	no
Hombre	58	5	2	no
Hombre	59	3	1.5	no
Hombre	59	3	1.5	no
Hombre	60	2	2.0	no
Hombre	60	6	2.5	No
Hombre	61	8	3.0	No
Hombre	63	4	1.5	No
Hombre	63	3	1.5	No
Hombre	63	2	1.5	No
Hombre	65	4	2.0	No
Hombre	69	9	2.0	No
Hombre	69	5	1.5	No
Hombre	70	9	3.0	No
Hombre	72	4	1.0	No
Hombre	75	7	2.5	No
Hombre	78	1	1.5	No

En cuanto a las respuestas por reactivos tanto de casos como de controles fueron las siguientes:

1. Reactivo 1 (Explora hiposmia): 24 casos (72.7%) contestaron afirmativamente y sólo 1 control (3%) lo hizo.
2. Reactivo 2 (Explora estreñimiento): 22 casos (66.6%) contestaron afirmativamente y 15 controles (45.4%) lo hicieron.
3. Reactivo 3 (Explora gastroparesia): 8 casos (24.2%) contestaron afirmativamente y 6 controles (18.8%) lo hicieron.
4. Reactivo 4 (Explora polaquiuria): 9 casos (27.2%) contestaron afirmativamente y 7 controles (21.2%) lo hicieron.
5. Reactivo 5 (Explora nicturia): 18 casos (54.5%) contestaron afirmativamente y 9 controles (27.2%) lo hicieron.
6. Reactivo 6 (Explora lipotimia y síncope): Ningún caso contestó afirmativamente y 6 controles (18.8%) sí lo hicieron.
7. Reactivo 7 (Explora insomnio): 21 casos (63.6%) contestaron afirmativamente y 2 controles (6 %) lo hicieron.
8. Reactivo 8 (Explora somnolencia diurna): 7 casos (21.2%) contestaron afirmativamente y 5 controles (15.1%) lo hicieron.
9. Reactivo 9 (Explora astenia): 12 casos (36.3%) contestaron afirmativamente y 6 controles (18.8%) lo hicieron.
10. Reactivo 10 (Explora disfunción sexual): 6 casos (18.8%) contestaron afirmativamente y 5 controles (15.1%) lo hicieron.

Así, observamos que los reactivos con mayor diferencia de respuestas afirmativas entre casos y controles fueron el reactivo 1 que explora hiposmia, nicturia y lipotimia síncope. En el gráfico 1 observamos la comparación entre casos y controles según lo síntomas premotores.

Grafico. 1 Número de casos y controles con diferentes síntomas premotores



Posteriormente se realizó la correlación de variables independientes con prueba de McNemar (equivalente a chi cuadrada pero para medidas relacionadas como casos-control pareadas) cuyos resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Valor de *p* para cada síntoma premotor

Variable	Casos que respondieron "sí"	Controles que respondieron "sí"	Valor de <i>p</i>
Hiposmia	27	1	<0.001
Estreñimiento	22	15	0.14
Gastroparesia	8	6	0.75
Polaquiuria	9	7	0.75
Nicturia	18	9	0.02
Lipotimia/Síncope	0	6	0.03
Insomnio	21	2	<0.001
Somnolencia diurna	7	5	0.72
Astenia	12	6	0.21
Disfunción sexual	6	5	0.72

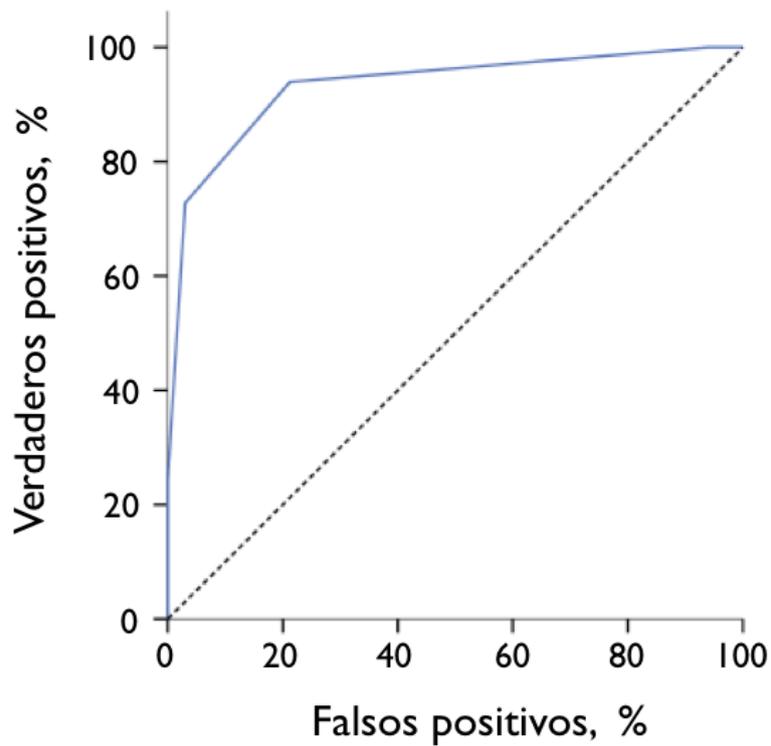
Así, podemos apreciar que existe una diferencia estadísticamente significativa en el caso de la hiposmia ($p<0.001$), la nicturia ($p=0.02$), la ausencia de lipotimia/síncope ($p=0.03$), y el insomnio ($p<0.001$).

La evaluación predictiva de estas variables que resultaron significativa es la siguiente:

Tabla 5. Evaluación predictiva de diferentes características clínicas para la correcta clasificación de un paciente con síndrome de Parkinson

Característica clínica	Sensibilidad (IC del 95%)	Especificidad (IC del 95%)	VPP (IC del 95%)	VPN (IC del 95%)	Exactitud (IC del 95%)
Hiposmia	72.7 (55.8–84.9)	97.0 (84.7–99.5)	96.0 (80.5–99.3)	78.0 (63.3–88.0)	84.8 (74.8–94.9)
Insomnio	63.6 (46.6–77.8)	93.9 (80.4–98.3)	91.3 (73.2–97.6)	72.1 (57.3–83.3)	78.8 (67.3–90.3)
Nicturia	54.5 (38.0–70.2)	72.7 (55.8–84.9)	66.7 (47.8–81.4)	61.5 (45.9–75.1)	63.6 (50.1–77.1)
Ausencia de síncope	98.5 (87.4–99.8)	19.1 (9.3–35.2)	54.9 (42.5–66.7)	92.9 (56.1–99.2)	59.1 (45.3–72.9)
Hiposmia + Ausencia de síncope	72.7 (55.8–84.9)	97.0 (84.7–99.5)	96.0 (80.5–99.3)	78.0 (63.3–88.0)	84.8 (74.8–94.9)
≥2 característica clínica	93.9 (80.4–98.3)	78.8 (62.2–89.3)	81.6 (66.6–90.8)	92.9 (77.4–98.0)	86.4 (76.7–96.0)
≥3 característica clínica	72.7 (55.8–84.9)	97.0 (84.7–99.5)	96.0 (80.5–99.3)	78.0 (63.3–88.0)	84.8 (74.8–94.9)
4 características clínicas	25.0 (13.5–41.6)	98.5 (87.4–99.8)	94.4 (62.9–99.4)	56.8 (44.1–68.6)	62.1 (48.5–75.7)

Y con la puntuación de estas variables se calculó la sensibilidad y especificidad de la prueba mediante una curva receptor-operador (Gráfico 2)



Área bajo la curva (IC del 95%): 0.932 (0.870–0.995)

Gráfico 2. Curva de características receptor-operador (ROC, por sus siglas en inglés) que muestra la evaluación de la exactitud de las características clínicas hiposmia + insomnio + nicturia + ausencia de síncope (cada ítem es 1 punto, por lo que la escala es discreta desde 0 a 4)

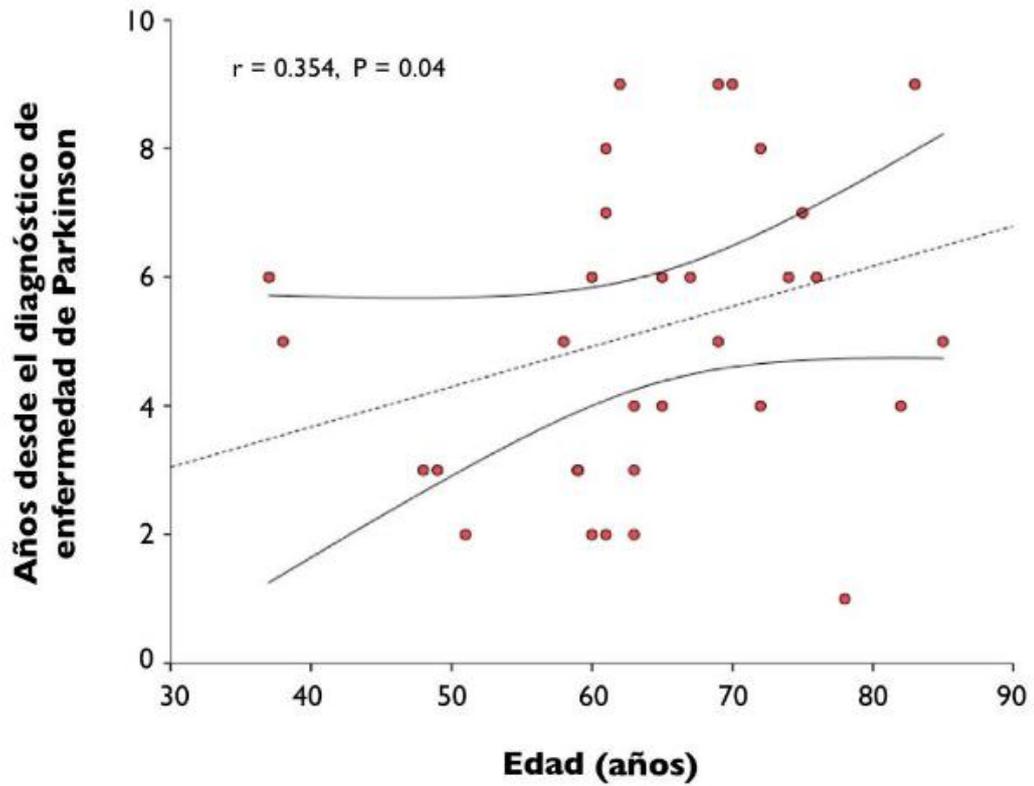


Gráfico 3. Correlación de Pearson para edad y tiempo desde el diagnóstico para pacientes con EPI

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Con base en los resultados anteriores, observamos que nuestra población hospitalaria con EPI de no más de 10 años de evolución es muy homogénea con lo reportado a nivel internacional (57.5% hombres y 42.5% de mujeres), tienen una evolución media en años de 5.2 y el estadio de Hoehn y Yahr más frecuente es el 1.5.

Con respecto a los síntomas premotores de la enfermedad el más frecuente es la hiposmia con 72.7% de los pacientes seguido por el estreñimiento (66.6%), insomnio (63.6%), nicturia (54.5%), astenia (36.3%), polaquiuria (27.2%), gastroparesia (24.2%), somnolencia diurna (21.2%), disfunción sexual (18.8%) y no se presentó ningún caso con lipotimia o síncope. Las variables con diferencia estadísticamente significativa para el diagnóstico de EPI fueron la hiposmia, la nicturia, el insomnio y la ausencia de síncope, de estas, la hiposmia es la variable con mayor diferencia con una sensibilidad del 72.7% y una especificidad de 97%.

Esta sensibilidad y especificidad no es mayor aún agregando una segunda característica (hiposmia más ausencia de síncope, por ejemplo, con sensibilidad del 72.7% y especificidad del 97%) Más de 2 características clínicas aumentan sensibilidad al 93.7% pero disminuye especificidad al 78.8%. Así, la hiposmia por sí sola es la característica con mayor rendimiento diagnóstico en nuestro estudio.

La exactitud de las 4 variables (hiposmia + insomnio + nicturia + ausencia de síncope) evaluada por la curva ROC es de 0.932 (IC del 95%)

El hecho de tener un familiar de primer grado con EPI no fue una variable significativa en nuestro estudio, al contrario de lo pensado en la hipótesis, pero sí corroboramos que la hiposmia es una variable con significancia estadística. El estreñimiento, que fue una variable más pensada con significancia estadística en nuestra hipótesis, no se corroboró, tal vez por el hecho de que es un síntoma muy prevalente en la población mayos de 50 años.

Con base en los resultados de nuestro estudio podemos concluir que:

2. Los síntomas premotores más frecuentes asociados al desarrollo de la EPI son la hiposmia, la nicturia, el insomnio y la ausencia de síncope
3. La hiposmia es por sí misma la característica clínica con mayor sensibilidad y especificidad para el desarrollo de EPI
4. Aún agregando una segunda característica clínica a la hiposmia, no se aumenta el rendimiento diagnóstico
5. Los individuos ideales para realizar pruebas de tamizaje para diagnóstico de EPI son aquellos que presenten hiposmia idiopática y tal vez nicturia e insomnio
6. Este es la primera fase de un estudio para detección temprana de la EPI, de ser reproducible nuestro estudio, podremos realizar test de olfacción, USTCM ó PET cerebral como pruebas de tamizaje en un estudio prospectivo para el desarrollo de la EPI, siendo esto la base para la terapia modificadora de la enfermedad

BIBLIOGRAFIA

1. Ray Chaudhuri; William G. Ondo. Movement Disorders in Clinical Practice. Springer-Verlag; London, 2010 pp 1-29.
2. Historia: La enfermedad. Asociación Parkinson Madrid. Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/historia.asp>.
3. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, et al. Non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-245.
5. Lama M. Diagnostic markers for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2011, 24:309–317
6. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
7. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274:1197-1199.
8. Ben Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:4-16.
9. Winkler S, Hagenah J, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein and Parkinson disease susceptibility. *Neurology* 2007; 69:1745–1750.
10. Tan EK, Chai A, Teo YY, Zhao Y, et al. Alpha-synuclein haplotypes implicated in risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62:128–131.
11. Yu L, Xu P, He X, et al. SNP rs7684318 of the alpha-synuclein gene is associated with Parkinson's disease in the Han Chinese population. *Brain Res* 2010; 1346:262–265.
12. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, et al. Genome-wide association

- study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009; 41:1308–1312.
13. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274:1197–1199.
14. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. *Genet Med* 2007; 9:801–811.
15. Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998;351:1801–4.
16. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:378–87.
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:197–211.
18. Merello M. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *REV NEUROL* 2008; 47: 261–70
19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181–184.
20. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937–1943.
21. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2498–2508.
22. Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, Van Weel C, Horstink MWIM. Symptoms and duration of the premotor phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871–876.
23. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:417–423.
24. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003;250(Suppl 3):30–39.
25. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167–173.
26. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*

2004;19:1196–1202.

27. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:687–693.

28. Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1994;74:9–16.

29. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456–462.

30. Gao X, Chen H, Schwarzschild M, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166: 1446–1450.

31. Becker G, Müller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):40–48.

32. Przuntek H, Müller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm* 2004;111:201–216.

33. Chaudhuri KR, Daniel G, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–245.

34. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The pre-motor phase of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disorders* 2007; 13(suppl):S2–S7.

35. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, Hofman R, Baluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151–156.

36. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107–116.

37. Camilleri M, Bharucha AE. Gastrointestinal dysfunction in neurologic disease. *Semin Neurol* 1996;16:203–216.

38. McCallum RW, Brown RL. Diabetic and nondiabetic gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1998;1:1–7.

39. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2006;21:1270–1273.

40. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997;12:946–951.

41. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive

- inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67–72.
42. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008;23:101–106.
43. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;16:46–54.
44. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alphasynuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131:642–650.
45. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled IBG. *J Nucl Med* 2000;41:71–77.
46. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183–189.
47. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:120–126.
48. Robins AH. Depression in patients with Parkinsonism. *Br J Psychiatry* 1976;128:141–145.
49. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113:1–8.
50. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130–1133.
51. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669–677.
52. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:380–386.
53. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM. Major depressive disorder in Parkinson's

- disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:202–211.
54. Schurmann AG, van den Akker H, Ensink KTJL, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501–1504.
55. Leentjens AFG, Van den Akker M, Metsemakers JFM, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18: 414–418.
56. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence and profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:29–36.
57. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:211–220.
58. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:280–285.
59. van Hilten JJ, Weggeman EA, van der Velde GA, Kerkhof JG, van Dijk JG, Roos RAC. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1993;5:235–244.
60. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen KA. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895–899.
61. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–630.
62. Schenck C, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;55:281–288.
63. Zarranz JJ, Fernandez-Bedoya A, Lambarri I, et al. Abnormal sleep architecture is an early feature in the E46K familial synucleinopathy. *Mov Disord* 2005;20:1310–1315.
64. Abbot RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442–1446.
65. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behaviour disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247–252.

66. Frucht S, Rogers MD, Greene PE, Gordon PE, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 58:1908 –1910.
67. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.

ANEXO 1.



Cuestionario sobre síntomas premotores en la enfermedad de Parkinson

Estimado paciente, a través de este cuestionario, nos gustaría saber acerca de las molestias presentadas en diferentes partes de su cuerpo durante **los 5 años anteriores** en que usted comenzó con la enfermedad de Parkinson.

Se trata de 10 preguntas y para responderlas sólo debe poner una cruz en el recuadro que mejor refleje su situación. Si desea cambiar de respuesta, sólo tache la casilla equivocada y ponga una cruz en el recuadro correcto. Es importante contestar las 10 preguntas en base a las molestias que usted presentó sólo durante **los 5 años anteriores** al comienzo de su enfermedad. Si usted tiene alguna duda, sólo consúltela con el médico que le atendió y con gusto se la resolverá; el cuestionario es completamente anónimo y su finalidad es el mejor conocimiento de su enfermedad. Gracias por su colaboración.

1. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente problemas con su olfato, como dificultad para percibir o reconocer el olor o el aroma de las cosas como alimentos, flores, perfumes etc.?*

Sí

No

2. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente problemas de estreñimiento (dificultad para defecar)?*

Sí

No

3. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente, mientras comía, la sensación de que “se llenaba muy rápido”?*

Sí

No

4. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente la necesidad de orinar con mayor frecuencia y en menor cantidad que lo que acostumbraba antes?*

Sí

No

5. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted tuvo que orinar con mayor frecuencia durante las noches que durante el día?*

Sí

No

6. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿se desmayó o frecuentemente se sintió mareado tras permanecer de pie durante algún tiempo?*

Sí

No

7. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted frecuentemente presentó dificultades para poder dormir o para permanecer dormido durante la noche?*

Sí

No

8. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿Frecuentemente se quedaba dormido durante el día aunque usted no lo quisiera?*

Sí

No

9. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted se sintió cansado o agotado durante la mayoría de los días?*

Sí

No

La siguiente pregunta es **SÓLO PARA HOMBRES**:

10. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente, durante sus relaciones sexuales, impotencia (dificultad para conseguir o mantener la erección) o incapacidad para eyacular?*

Sí

No

La siguiente pregunta es **SÓLO PARA MUJERES**:

11. *Durante los 5 años previos a su enfermedad, ¿usted presentó frecuentemente, durante sus relaciones sexuales, resequedad vaginal o dificultad para alcanzar el orgasmo?*

Sí

No

Fin del Cuestionario

Edad:

Género: H M

Años de diagnóstico:

¿DM2, TCE, ICC ó patología prostática? Sí No

¿Familiar de 1er grado con EP? Sí No

Estadio de Hoehn y Yahr

0	No hay signos de la enfermedad
1.0	Síntomas y signos exclusivamente unilaterales
1.5	Síntomas y signos unilaterales más afectación axial
2.0	Afectación bilateral y axial
2.5	Afectación bilateral y axial leve con recuperación en el test del empujón
3.0	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el test del empujón, pero funcionalmente independiente
4.0	Incapacidad importante; aún capaz de sostenerse o caminar sin ayuda
5.0	Confinado a la cama o a silla, totalmente dependiente

Anexo 2.



Cuestionario sobre síntomas en adultos sanos

Estimado usuario, a través de este cuestionario, nos gustaría saber si usted ha presentado algunas molestias en diferentes partes de su cuerpo durante **los 5 años anteriores** al día de hoy. Se trata de 10 preguntas y para responderlas sólo debe poner una cruz en el recuadro que mejor refleje su situación. Si desea cambiar de respuesta, sólo tache la casilla equivocada y ponga una cruz en el recuadro correcto. Es importante contestar las 10 preguntas en base a las molestias que usted ha presentado sólo durante **los 5 años anteriores** al día de hoy. El cuestionario es completamente anónimo y su finalidad es el mejor conocimiento acerca de síntomas comunes en adultos sanos. Gracias por su colaboración.



Edad: _____

Sexo: M

F

1. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente problemas con su olfato, como dificultad para percibir o reconocer el olor o el aroma de las cosas como alimentos, flores, perfumes etc.?*

Sí

No

2. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente problemas de estreñimiento (dificultad para defecar)?*

Sí

No

3. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente, mientras comía, la sensación de que “se llenaba muy rápido”?*

Sí

No

4. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente la necesidad de orinar con mayor frecuencia y en menor cantidad que lo que acostumbraba antes?*

Sí

No

5. *En los 5 años anteriores, ¿usted tuvo que orinar con mayor frecuencia durante las noches que durante el día?*

Sí

No

6. *En los 5 años anteriores, ¿se desmayó o frecuentemente se sintió mareado tras permanecer de pie durante algún tiempo?*

Sí

No

7. *En los 5 años anteriores, ¿usted frecuentemente* presentó dificultades para poder dormir o para permanecer dormido durante la noche?

Sí

No

8. *En los 5 años anteriores, ¿Frecuentemente* se quedaba dormido durante el día aunque usted no lo quisiera?

Sí

No

9. *En los 5 años anteriores, ¿usted se sintió cansado o agotado* durante la mayoría de los días?

Sí

No

La siguiente pregunta es **SÓLO PARA HOMBRES:**

10. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente,* durante sus relaciones sexuales, impotencia (dificultad para conseguir o mantener la erección) o incapacidad para eyacular?

Sí

No

La siguiente pregunta es **SÓLO PARA MUJERES:**

11. *En los 5 años anteriores, ¿usted presentó frecuentemente,* durante sus relaciones sexuales, resequedad vaginal o dificultad para alcanzar el orgasmo?

Sí

No

Fin del Cuestionario