



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**"EFECTO DE LA PRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS ODORANTES EN LA AMPLITUD DE LOS
POTENCIALES MOTORES EVOCADOS DE SUJETOS HIPÓSMICOS CON Y SIN ENFERMEDAD DE
PARKINSON"**

TÉSIS:

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO BRITO VERA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSCAR ARIAS CARRIÓN

**JEFE DE LA UNIDAD DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y SUEÑO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

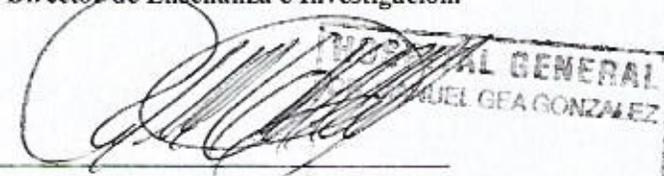
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



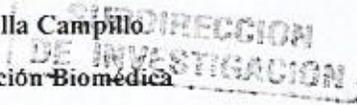
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros

Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo

Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Bertha Beatriz Castillo Ventura

Jefe de la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello



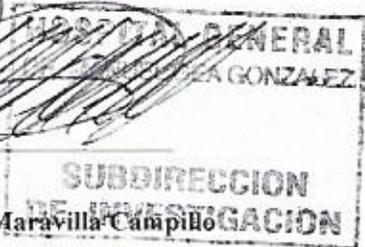
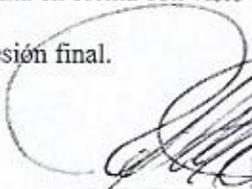
Dr. Oscar Arjas Carrión

Director de Tesis

Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño

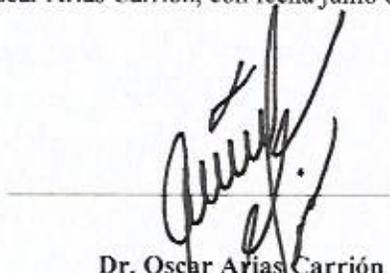
Este trabajo de tesis es parte de un protocolo más extenso que continúa en curso dentro de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño con el título: "EFECTO DE LA PRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS ODORANTES EN LA AMPLITUD DE LOS POTENCIALES MOTORES EVOCADOS DE SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON E HIPOSMIA COMPARADOS CON DIVERSOS GRUPOS CONTROL." y número de registro: 49-129-2016.

Se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Oscar Arias Carrión, con fecha junio de 2018 para su impresión final.



HOSPITAL GENERAL
P. GONZALEZ
SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION

Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

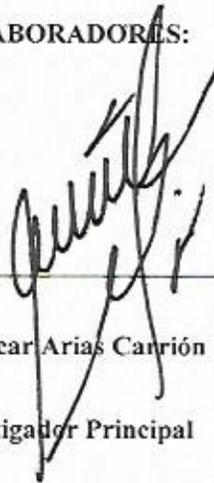


Dr. Oscar Arias Carrión
Investigador principal

**“EFECTO DE LA PRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS ODORANTES EN LA AMPLITUD DE LOS
POTENCIALES MOTORES EVOCADOS DE SUJETOS HIPÓSMICOS CON Y SIN ENFERMEDAD DE
PARKINSON”**

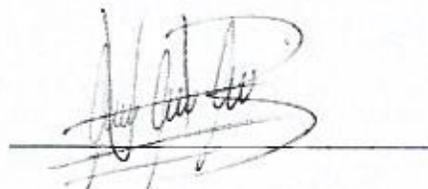
Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” dentro de la unidad de Trastornos del Sueño y Movimiento en colaboración con la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello bajo la dirección del Dr. Oscar Arias Carrión, con el apoyo del Dr. Héctor Prado Calleros y adscritos de la División, quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Oscar Arias Carrión

Investigador Principal



Dr. Juan Pablo Brito Vera

Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Este logro no es solo de una persona hay un conjunto de esfuerzos aunados para que este acontecimiento se dé, agradezco primero a Dios por todas la bendiciones y fuerzas recibidas para culminar esta hermosa especialidad, a la virgencita Dolorosa por nunca desampararme en toda esta aventura llamada residencia, agradezco a mi familia, mi esposa y mi hija pues ellas me han entregado su apoyo incondicional y comprensión en esta etapa de mucho esfuerzo y mucha entrega, agradezco a mi papá, mamá y mi hermana por forjarme desde pequeño por todo su amor, su entrega por enseñarme valores, darme una educación de excelencia, por enseñarme a luchar por mis sueños y por su puesto por darme todo el apoyo y los medios para lograrlo, como mi padre me dijo una vez: yo te doy las alas, tu verás hasta dónde quieres volar, gracias porque sin ustedes nada de esto sería posible.

Gracias a todos mis maestros y de una manera muy especial a la Dra. Beatriz Castillo pues ha sido una excelente líder y amiga, gracias a ellos por su paciencia y sus enseñanzas, por formarme una persona íntegra tanto en lo académico, moral, ético y sobre todo a ser una persona de bien, muchos dicen que la residencia no solo te forma en lo académico sino también forma tu carácter y estoy convencido que es verdad.

Gracias por no solo hacer de Otorrino el mejor de los equipos, sino una familia, gracias a la Dra. Fabi, al Dr. González, al Dr. Bravo a Mike, a talita y por su puesto a Maguito porque hicieron que todo este tiempo sea la mejor experiencia que una persona puede vivir, por hacer que ir al querido Gea González sea un motivo de felicidad y no un trabajo que cualquier persona va sin ganas. Creo que he aprendido de los mejores, y creo que sus enseñanzas cayeron en suelo fértil que en poco tiempo dará sus frutos.

Agradezco también a mis compañeros José Adán Miguel Puga, Gabriel Villafuerte Jiménez y al Dr. Oscar Arias Carrión (investigador principal de esta tesis), quienes realizaron el reclutamiento de Pacientes con enfermedad de Parkinson e hicieron la parte electrofisiológica.

De corazón muchas gracias a mis compañeros de residencia que, entre risas, regaños, enojos hemos compartido los mejores días, hemos compartido muchas experiencias y aventuras, estas personas que algunos llaman compañeros se vuelven tus hermanos, así que para ellos muchas gracias por soportarme todos estos días, la residencia deja en mi grandes amistades incondicionales, todos saben que les espero en Cuenca- Ecuador para algún día acordarnos las anécdotas de esta hermosa aventura llamada residencia, a ustedes gracias.

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	1
2	INTRODUCCION.....	2
2.1	Anatomía del sistema olfatorio	2
2.2	Disfunción olfatoria	2
2.3	Valoración de la capacidad olfatoria.....	3
2.4	Enfermedad de Parkinson.	4
2.5	Disfunción olfatoria en Enfermedad de Parkinson	4
2.6	Estimulación magnética transcraneal (TMS por sus siglas en inglés).	5
2.7	Facilitación motriz.	6
2.8	Facilitación motriz secundaria a estímulos odorante	7
2.9	Facilitación motriz en enfermedad de Parkinson.	7
2.10	Planteamiento del problema.....	7
3	METODOLOGÍA.....	8
4	RESULTADOS.	10
5	DISCUSIÓN.....	11
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13
7	FIGURAS Y TABLAS.....	15

1 RESUMEN.

En sujetos sanos se sabe que existe una relación entre la vía motora y la vía olfatoria, explorada mediante facilitación motriz. Esta facilitación se conserva en otros sistemas sensoriales como el visual y auditivo.

Los trastornos olfatorios son síntomas no motores de la EP que anteceden a los síntomas motores empleados en el diagnóstico clínico de la enfermedad. A la fecha no se conoce la fisiopatología de los trastornos olfatorios en la EP ni su relación con la fisiopatología del resto de síntomas motores y no motores.

Hay evidencia de que existe facilitación motriz en sujetos con EP tras la exposición a estímulos visuales y auditivos, sin embargo, se desconoce si existe facilitación tras la exposición a estímulos odorantes y como es esta con respecto a sujetos sin EP.

OBJETIVO: Determinar las diferencias de facilitación motriz (amplitud de los potenciales motores evocados) entre un grupo de sujetos con hiposmia con y sin enfermedad de Parkinson

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio experimental ciego aleatorizado en 10 sujetos hipósímicos divididos en 2 grupos: sin EP y con EP para responder la pregunta. Se presentó un odorante y un placebo en forma aleatorizada previa a la obtención de potenciales motores evocados de la corteza motora primaria de ambos grupos **RESULTADOS:** Se incluyeron 10 sujetos, 6 hipósímicos sin EP y 4 hipósímicos con EP, se presentó un odorante y un placebo en forma aleatorizada previa a la obtención de potenciales motores evocados de la corteza motora primaria de ambos grupos. La mediana de aciertos en Q-SIT fue de 1 (2) puntos para los sujetos ambos grupos. La mediana de umbral olfatorio fue de 6 (4.5) puntos para los sujetos sin EP y de 7 (5.5) puntos para sujetos con EP. La amplitud normalizada del estímulo odorante tuvo un promedio de 83.30 (30.71) en el grupo sin EP y 98.58 (32.17) en el grupo con EP (p de 0.481). Se calculó la diferencia entre la amplitud del MEP con odorante y del MEP placebo para los dos grupos y se encontró una disminución en la amplitud del MEP odorante con respecto al MEP placebo (Figura 4). Sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (p de 0.833). Se encontró que la comparación de medias entre la amplitud normalizada de odorante y amplitud normalizada placebo fue significativa en el grupo de EP (valor de $t = -3.728$ y valor de $p = 0.034$), pero no así en el grupo sin EP (valor de $t = -0.666$ y valor de $p = 0.535$).

CONCLUSIÓN: No se encontró facilitación motora en ninguno de los grupos. Se requieren mayores experimentos para conocer si es la falta de estímulo odorante en sistema nervioso central o la alteración del sistema motor la causa de ausencia de facilitación motriz previamente reportada en otros estudios.

Palabras clave: Facilitación motora; Enfermedad de Parkinson; Amplitud; Potenciales Motores Evocados; Hiposmia.

2 INTRODUCCION.

2.1 ANATOMÍA DEL SISTEMA OLFATORIO

El olfato es el sentido encargado de detectar y procesar sustancias química volátiles. Estos químicos, también denominados odorantes, llegan al epitelio olfatorio que se encuentra en la cavidad nasal, a nivel de la corredera olfatoria¹. El epitelio olfatorio contiene neuronas receptoras bipolares, células sustentaculares, células microvellosas y células basales. Los axones de las neuronas receptoras bipolares se agrupan entre si y forman el nervio olfatorio (NC I). El nervio olfatorio atraviesa la lámina cribosa del etmoides para llegar al bulbo olfatorio¹. El neurotransmisor empleado por estas células es el glutamato².

A su vez, el bulbo olfatorio es una estructura bilateral que se encuentra en la cara ventral del lóbulo frontal sobre la lámina cribosa del etmoides, y está formado por: Células Mítrales, en Penacho y Granulares las cuales se organiza en capas concéntricas³. En la capa glomerular, las sinapsis entre los axones del nervio olfatorio y las dendritas de las células del bulbo olfatorio forman una estructura histológica denominada glomérulo^{1,4}. Dentro de esta misma capa también existen células periglomerulares, las cuales producen dopamina y GABA. Los axones de las células mitrales y en penacho producen el pedúnculo olfatorio, el cual se une a la corteza olfatoria primaria^{5,6}. Se denomina como como corteza olfatoria primaria a aquellas partes del encéfalo que reciben eferencias directas del bulbo olfatorio⁷. Entre las estructuras que cumplen con estas características tenemos: el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme y la corteza periamigdaloides^{8,9}. Se describe en la figura 1.

Dentro de las estructuras importantes para la fisiopatología de la pérdida olfatoria en diversas enfermedades neurodegenerativas se encuentra el tubérculo olfatorio; este último recibe eferencias dopaminérgicas del mesencéfalo medial y a su vez manda eferencias hacia el globo pálido ventral¹.

La corteza olfatoria primaria establece conexiones con otras áreas corticales de mayor orden por una vía directa entre la corteza piriforme y la corteza orbitofrontal, y por una vía indirecta por un trayecto cortico-talámico-cortical, a través del núcleo talámico medio dorsal (NTMD) hacia la corteza orbitofrontal¹⁰.

2.2 DISFUNCIÓN OLFATORIA

Existen una gran cantidad de trastornos de la olfacción, pero dado su cuadro clínico se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Anosmia: Incapacidad para detectar olores.
- Hiposmia: Capacidad para detectar olores disminuida.
- Disosmia: Capacidad para detectar olores modificada.
 - Fantosmia: Percepción de un olor sin la presencia de un estímulo odorante.
 - Parosmia: Percepción alterada de un olor en la presencia de un olor usualmente desagradabl.
 - Agnosia olfatoria: Incapacidad para clasificar o contrastar olores, la detección no está alterada.^{11,12,13}

Por su fisiopatología los trastornos se pueden clasificar en:

- Conductivos, en la cual las sustancias odorantes no pueden llegar al epitelio olfatorio y su etiología más común es inflamatoria y neoplásica.
- Neurosensorial, dada por daño definitivo al epitelio olfatorio. Su etiología más común es secundaria a infecciones virales.
- Daños a estructuras olfatorias, siendo los traumatismos craneoencefálicos y la toxicidad por drogas inhaladas las etiologías más comunes.
- Daño neuronal, dada por causas centrales dentro del sistema nervioso (enfermedades neurodegenerativas, EVC, etc.)

La rinosinusitis crónica es una de las causas más prevalentes de hiposmia en la cual hay una alteración inflamatoria de los senos paranasales y la cavidad nasal, su prevalencia en población general oscila de 2 a 16%³⁰. El diagnóstico se realiza con un cuadro clínico compatible y una evidencia objetiva de inflamación en los senos paranasales por medio de tomografía o endoscopia nasal. La fisiopatología de la hiposmia secundaria a la rinosinusitis crónica incluye una parte conductiva y un daño neurosensorial crónico. Aunque la rinosinusitis crónica sin tratamiento puede tener complicaciones con afección al sistema nervioso central, no está relacionada con datos de parkinsonismo¹⁴.

2.3 VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD OLFATORIA

Existen diversos parámetros que se pueden medir con respecto a la capacidad olfatoria, sin embargo, el umbral de detección olfatoria es una medida fiable y repetible de la concentración mínima de odorante que puede ser detectada por un sujeto dado¹⁵. Además, Existen test estandarizados para la valoración de la capacidad olfatoria. El Q-SIT (*Quick Smell Identification Test*; ver tabla 7). Está integrado por tres ítems, cada uno con bandas de olores microencapsulados. que muestra dentro de las opciones presentadas para cada ítem la opción de indicar si el olor reconocido por el individuo no se encuentra entre las

respuestas del ítem. Dos respuestas correctas o menos se interpreta como pérdida olfatoria en el individuo, tiene una sensibilidad de 82% para detectar cualquier pérdida olfatoria, con una especificidad de 63%¹⁶.

2.4 ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra *pars compacta* (SNpc), lo que provoca disfunción de la regulación dopaminérgica y de otros neurotransmisores¹⁷. Este hallazgo explica parte de los síntomas motores con los que se realiza el diagnóstico de EP¹⁸, sin embargo no es claro el mecanismo que lleva a la neurodegeneración¹⁹. Otro hallazgo común en sujetos con EP es la aparición de cuerpo de Lewy. Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplasmáticas formadas por la α -sinucleína²⁰.

Las manifestaciones clínicas de la EP se clasifican como motoras y no motoras²⁰. Los síntomas motores son de inicio insidioso y gradual. Aunque no siempre aparecen juntos, la bradicinesia, el temblor, la rigidez y la inestabilidad postural integran los síntomas motores cardinales de la EP.^{20,21,22}

Los síntomas no motores suelen anteceder el diagnóstico clínico de la EP. Los más comunes son: desorden conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (sueño MOR), hiposmia, constipación y trastornos del estado de ánimo. Otros síntomas no motores de aparición tardía son: sialorrea, dolor, fatiga, deterioro cognitivo, síntomas urinarios (urgencia urinaria, nicturia), hipotensión ortostática y demencia^{20,23}. Se sabe que sujetos con desorden conductual del sueño MOR, hipotensión ortostática y deterioro del estado cognitivo progresan más rápido que aquellos pacientes cuyos síntomas más prominentes son de tipo motriz²⁴.

Para el diagnóstico clínico de la EP se emplean los criterios del banco de cerebros de la sociedad británica de la enfermedad de Parkinson⁴² (UKPDS; ver tabla 1). Para la evaluación motora de los pacientes con EP se realiza de la parte III de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson⁴⁵ (UPDRS por sus siglas en inglés; ver tabla 2). El estadiaje de la EP se la realiza mediante los criterios de Hoehn y Yahr⁴⁴ (ver tabla 3).

2.5 DISFUNCIÓN OLFATORIA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La disfunción olfatoria en enfermedad de Parkinson generalmente se manifiesta como hiposmia²⁵. Se considera a la pérdida olfatoria como un marcador preclínico para EP. Aun cuando los sujetos no desarrollan EP, individuos con olfato por debajo de la mediana pueden presentar características histopatológicas de la EP sin presentar síntomas de la enfermedad.²⁶ El declive

de la denervación dopaminérgica en familiares hipósímicos de pacientes con EP se asoció con un riesgo del 10% de desarrollar EP a dos años, comparado con familiares normósímicos²⁷. La hiposmia como factor de riesgo para EP presenta un *Odds Ratio* de 3.94²⁸ y se asocia a otros signos y síntomas no motores preclínicos^{29 30,31,32}.

Hasta 96% de los pacientes con EP tienen alteraciones olfatorias (un porcentaje mayor que aquellos con temblor en reposo)^{33,34,35}. La pérdida olfatoria en la EP no es específica para ningún olor y no hay datos que la distinguan de la pérdida olfatoria que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas. La afección olfatoria en la EP no mejora con la administración de levodopa, el uso de agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) o antagonistas colinérgicos (p. ej., biperideno). No existe correlación entre la gravedad de la afectación motora y la capacidad olfatoria^{33,36,37}. Los pacientes con EP y disfunción olfatoria tienen mayor riesgo de pérdida de peso³³ debido a una pérdida de la percepción de sabores³⁸. La gravedad de la hiposmia se correlaciona con el declive cognitivo y predice la aparición de demencia³⁹.

Con respecto a la fisiopatología de la pérdida de olfato, existen teorías que involucran la aparición ectópica de glomérulos olfatorios y la presencia de cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio; lo que podría provocar una desregulación de la actividad neuronal en el bulbo olfatorio²³. Existe además una teoría ambiental en la que los mismos agentes xenobióticos que causan daño al epitelio olfatorio pueden condicionar al individuo a degeneración neuronal^{32 40}. A favor de esta hipótesis se presenta el hecho de que el manganeso (un contaminante ambiental común en entornos urbanos) es capaz de inducir pérdida olfatoria y neurodegeneración⁴¹.

Hay varios factores de riesgo que son comunes tanto para la enfermedad de Parkinson como para la hiposmia¹⁵, por otro lado es probable que el origen de la disfunción olfatoria en la EP y en otras enfermedades neurodegenerativas sea multifactorial⁴⁰. Por el momento, existen vacíos de conocimiento en la fisiopatología de la pérdida olfatoria en la enfermedad de Parkinson.

2.6 ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (TMS POR SUS SIGLAS EN INGLÉS).

Se trata de una herramienta no invasiva para estimular el córtex cerebral y poder valorar la excitabilidad del córtex motor y del tracto corticoespinal^{72,73}. Se basa en la inducción de Faraday y hace uso de una bobina para transformar un campo eléctrico en un campo magnético; este último atraviesa el cráneo de forma no invasiva y no dolorosa para posteriormente generar la despolarización neuronal del área debajo de la bobina^{74,75}. Si la despolarización se da sobre la representación cortical de algún músculo, se puede observar y medir la contracción muscular en los músculos⁴²; al registrar

electromiográficamente esta contracción muscular, se puede obtener un potencial motor evocado (MEP, por sus siglas en inglés) ^{77,78}.

El MEP es una onda longitudinal con dos picos (una cresta y un valle) en dos puntos diferentes de la ordenada ^{79,80}. En la abscisa, representa el tiempo, y en la ordenada los milivoltios (mV). Se puede estudiar: el tiempo de latencia (tiempo transcurrido entre la aplicación de un pulso de TMS hasta el inicio del MEP), su unidad es en milisegundos, varía según la cantidad de sinapsis entre el sitio de estimulación y el músculo diana, así como por la integridad de la vaina de mielina que envuelve a los nervios implicados ⁸². Magnitud o amplitud (amplitud de pico a pico). Se mide en mili o microvoltio (mV o μ V) ⁸⁰.

La producción de un MEP en las fibras musculares depende del umbral motor (MT, por sus siglas en inglés) ⁸³. El cuál se establece determinando la intensidad mínima para la cual se producen MEPs con una amplitud pico a pico mínima de 50 μ V en respuesta a, cuando menos, 50% de estímulos consecutivos de TMS ⁴³.

Pacientes con EP muestran MEPs de mayor amplitud en el músculo evaluado en reposo o contraído respecto a sujetos controles sin EP, sin embargo, el incremento en la amplitud entre el reposo y la contracción fue menor en comparación con los controles ⁴⁴. Otros estudios avalan esta afirmación. ^{45,46} El uso de levodopa eliminó esta diferencia entre pacientes con EP y controles. ⁴⁶

2.7 FACILITACIÓN MOTRIZ.

La facilitación motriz es el incremento de la actividad de la corteza motora en respuesta a un estímulo ⁴⁷. Se puede medir la facilitación motriz mediante TMS como un incremento en la amplitud del MEP posterior a un estímulo. En términos generales, la facilitación es el incremento de una respuesta tras la aplicación de un estímulo ⁴⁸.

En humanos se evidenció mediante TMS que hay facilitación motriz para los mismos músculos en los que hubo activación tras la observación de un movimiento ⁴⁹. Existe facilitación en diversas modalidades, se ha comprobado que ocurre facilitación del orbicular de la boca ante la escucha de un discurso ¹⁰. La olfacción puede facilitar el movimiento de los músculos de la mano ⁵¹. Casi simultáneamente, se observó que los olores pueden modificar la ejecución de movimientos para alcanzar y asir (*reach and grasp*) objetos ⁵².

2.8 FACILITACIÓN MOTRIZ SECUNDARIA A ESTÍMULOS ODORANTE

En 2008 se publicó por Rossi et al. el primer estudio que abordó el tema de las relaciones neurofisiológicas entre el olfato y la activación motriz ⁵¹. La hipótesis del estudio es que un estímulo olfatorio facilitaría la activación cortical mediante un mecanismo intrínseco. Se incluyó a 24 sujetos sanos que participaron en tres experimentos relacionados entre sí. Se empleó la TMS con un paradigma de estimulación simple. Se comparó los MEPs en el músculo primer interóseo dorsal y el aductor del dedo meñique antes y después de la presentación de diversos estímulos odorantes. Aunque, la estimulación olfatoria unimodal falló en la prueba de significancia estadística, los valores de los intervalos de confianza de la amplitud de los MEP registrados se situaron por encima de la línea de referencia, particularmente para estímulos de carácter alimentario.

Aunque el trabajo concluye que existe facilitación motriz secundaria a estímulos odorantes, tiene ciertas deficiencias: poco control en la concentración de los estímulos odorantes, la no utilización de neuronavegador para evitar variaciones del sitio de estimulación y la ausencia de una forma confiable de aplicar el estímulo de TMS después de la estimulación con odorantes.

2.9 FACILITACIÓN MOTRIZ EN ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Se ha observado que hay facilitación motriz en sujetos con EP con estímulos auditivos⁵³ y visuales, sin embargo, se desconoce si existe facilitación motriz en la modalidad olfatoria en sujetos con EP.

2.10 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiposmia es normalmente ignorada por la mayoría de los clínicos, sin embargo, tiene funciones importantes como la nutrición, detectar sustancias peligrosas y puede ser marcador de enfermedades ominosas con la EP. Se sabe que las personas con trastornos olfatorios presentan mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson que la población general, sin embargo, se ignora la relación fisiopatológica entre la pérdida olfatoria y los síntomas motores de la EP.

En sujetos sanos existe facilitación en diversos sistemas sensoriales como el visual y el auditivo. Además, se sabe que existe una relación entre la vía motora y la vía olfatoria, explorada mediante facilitación motriz secundaria a la presentación de un estímulo odorante. El estudio de la facilitación motriz tras la presentación de estímulos odorantes nos permite estudiar la relación entre el sistema motor y el sistema olfatorio y por tanto explorar posibles relaciones fisiopatológicas entre ambos

sistemas. Debido a que se desconoce la relación entre la disfunción olfatoria y motriz en EP la facilitación motriz surge como una alternativa viable para encontrar mecanismos que expliquen la relación entre disfunción olfatoria y motora en EP.

En el presente estudio planteamos comparar la facilitación motriz entre una población de sujetos hiposmicos con y sin EP, para de esta forma poder describir los cambios entre la facilitación motriz de estos dos grupos.

Por tanto, ¿existe diferencia en la facilitación motriz (amplitud de los potenciales motores evocados) secundaria a la presentación de estímulos odorantes en sujetos hiposmicos con y sin enfermedad de Parkinson?

3 METODOLOGÍA.

Para contestar la pregunta de investigación se realizó un estudio experimental, prospectivo y longitudinal. 10 pacientes fueron reclutados en los Servicios de Otorrinolaringología/Unidad de trastornos del Movimiento y Sueño del hospital general "Dr. Manuel Gea González" para el presente estudio. Se incluyeron dos grupos de estudio: sujetos con hiposmia y EP, sujetos con hiposmia sin EP. Para el grupo de sujetos con EP, solo sujetos que cumplían con los criterios diagnóstico del banco de cerebros de la UKPDS fueron incluidos en el grupo de EP. Sujetos mayores de 85 años, zurdos o con alguna otra enfermedad neurológicamente concomitante no fueron incluidos en el estudio. Para el diagnóstico de hiposmia se utilizó el Q-SIT como método para determinar su capacidad olfatoria global. Se descartaron todos los sujetos que presentaban antecedente de traumatismo craneoencefálico moderado a severo. Para determinar el origen de la hiposmia, todos los sujetos fueron valorados por el servicio de otorrinolaringología donde se les realizó una endoscopia nasal. Para el grupo de sujetos sin EP, se incluyeron únicamente sujetos que tuvieran una causa periférica de hiposmia, mientras que para el grupo de sujetos con EP se incluyeron únicamente sujetos que no se identificara una causa periférica de hiposmia.

A todos los sujetos incluidos se les realizó un tamizaje olfatorio con el test Q-SIT para evaluar si existía deficiencia en la percepción olfatoria (hiposmia). Además, se les calculó el umbral de detección olfatorio con un odorante conocido para la población mexicana (chocolate) para así, determinar con exactitud el grado de hiposmia; se utilizó el paradigma de escalera utilizando una tripleta de prueba (1 odorante, dos blancos) de respuesta forzada. Se iniciaba el paradigma de escalera en la concentración más baja y se iba aumentando la concentración del odorante hasta que el sujeto identificara correctamente la presencia de un odorante. SI el sujeto detectaba correctamente la presencia de un odorante, entonces se disminuía la concentración del mismo. Este método se repitió hasta que el sujeto detectara correctamente la presencia de odorante 5 veces. El día de experimento, se realizó una revisión de nariz y vías aéreas superiores para constatar la ausencia de enfermedad

periférica en sujetos con enfermedad de Parkinson y el diagnóstico de hiposmia periférica en el caso de sujetos sin enfermedad de Parkinson. Se recabaron datos demográficos de los sujetos, además de variables asociadas a síntomas preclínicos de EP (defecaciones a la semana, presencia de trastorno conductual del sueño MOR e hipotensión ortostática).

Para la evaluación motora de los sujetos de estudio se realizó de la parte III del UPDRS (ver tabla 2). Se realizó una prueba de Mini-Mental para evaluar el estado cognitivo de los sujetos incluidos en el estudio. Se aplicó una prueba de depresión de Beck para evaluar síntomas de depresión en los sujetos (ver tabla 6).

Para la medición de la facilitación motriz se utilizó un equipo magstim rapid2 de estimulación magnética transcraneal además de un neuronavegador Visor2. Se utilizó el electromiograma incluido en el equipo magstim rapid2. Se colocaron electrodos de registro en el primer interóseo dorsal de la mano derecha en los dos extremos del músculo, además de una tierra. Se localizó con ayuda de neuronavegación la corteza motora izquierda y se procedió a calcular el umbral motor de la corteza en cuestión. El umbral motor fue definido como la potencia de la máquina en porcentaje necesaria para obtener un MEP de cuando menos 50 microvolts en un 50% de los intentos. Posteriormente se identificó la cantidad de energía de la máquina de estimulación magnética transcraneal necesaria para crear un potencial motor evocado de 1 mili volt. Para la obtención de la facilitación motriz se utilizó la energía requerida para obtener 1 milivolt. Para la obtención de la facilitación motriz se aplicaron 10 bloques de estimulación tal para un total de 30 MEPS por sujeto (ver figura 3).

Para el cálculo del tamaño de la muestra, el artículo en el que se fundamenta el presente estudio estimó una media basal para la amplitud de los MEP de 482 μ V (IC 95%: 441-523), antes de la estimulación, y una media tras la estimulación olfatoria de 748 μ V (IC 95%: 811.58-684.42). La n de este estudio fue de 24. Mediante los intervalos de confianza se obtuvo la desviación estándar, empleando la fórmula siguiente:

$$SD = \sqrt{n} * \frac{\text{límite superior} - \text{límite inferior}}{3.92}$$

Las desviaciones estándar fueron calculadas en 102.29 y 158.62, respectivamente. Esto arrojó un tamaño del efecto de 1.993 (calculado en línea en el siguiente sitio: <http://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=48>).

En la calculadora del tamaño de la muestra (consultada en línea: <https://www.ai-therapy.com/psychology-statistics/sample-size-calculator>) se calculó el tamaño de muestra para una prueba t de Student para grupos independientes, de dos colas, con un nivel de significancia α de 0.05 y un poder de 0.8. El tamaño calculado fue de 6 individuos en cada grupo.

Para la descripción de los resultados se utilizaron media, desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles. Se calcularon además intervalos de confianza al 95% y se muestran en las barras de error de las gráficas. Para la estadística inferencial se realizaron pruebas paramétricas (T de student para muestras no pareadas) y no paramétricas (Mann-Whitney) para las comparaciones entre los dos grupos (hiposmia con EP e hiposmia sin EP). Para la comparación intra-grupos se realizaron pruebas de T de student para muestras pareadas y prueba de Wilcoxon-Cox. Se consideró como estadísticamente significativos aquellos valores de p menores a 0.05. Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas bajo la hipótesis de dos colas. Los valores de significancia p en las pruebas paramétricas se refieren a aquellos valores en donde varianzas iguales no son asumidas. Los valores de significancia p que se muestran para las pruebas no paramétricas se refieren al valor de significancia exacta y no a la significancia asintótica.

Para el análisis de datos se realizó la normalización de la amplitud del potencial motor evocado con chocolate y propilenglicol (placebo) con respecto a la amplitud del potencial motor evocado sin estímulo odorante.

Todas las medidas estadísticas fueron calculadas con el software IBM SPSS statistics 20.

4 RESULTADOS.

Se reclutaron 6 sujetos hiposmicos sin EP y 4 sujetos hiposmicos con EP. Las variables clínicas y demográficas se encuentran resumidas en la Tabla 4.

La mediana de edad (rango intercuartil) fue de 54 (14.50) años para los sujetos sin EP y de 63 (12) años para los sujetos con EP. La mediana de aciertos en Q-SIT (rango intercuartil) fue de 1 (2) puntos para los sujetos ambos grupos. La mediana de umbral olfatorio (rango intercuartil) fue de 6 (4.5) puntos para los sujetos sin EP y de 7 (5.5) puntos para sujetos con EP. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de estas variables.

La mediana (rango intercuartil) de defecaciones a la semana fue de 10.5 (8.5) defecaciones para los sujetos sin EP y de 10.5 (7) defecaciones para los sujetos con EP. La mediana (rango intercuartil) de puntos en el inventario de depresión de Beck fue de 8 (7.50) años para los sujetos sin EP y de 19.5 (26.5) puntos para los sujetos con EP. La mediana (rango intercuartil) de puntos en el Mini Mental (ver tabla 5) fue de 27.5 (4.50) años para los sujetos sin EP y de 27.5 (1.75) puntos para los sujetos con EP. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de estas variables.

Se evidenció una diferencia significativa del puntaje de UPDRS y Hoehn y Yahr entre ambos grupos ($p= 0.03$ y $p= 0.003$, respectivamente).

En las variables de valencia odorante, umbral motor, umbral para 1 mV, tensión arterial sistólica en decúbito, tensión arterial diastólica en decúbito, tensión arterial sistólica en bipedestación, tensión arterial diastólica en bipedestación, frecuencia cardiaca en decúbito, frecuencia cardiaca en bipedestación, no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre los dos grupos.

No se observaron diferencias significativas entre los parámetros utilizados para medir la facilitación motriz secundaria a un estímulo odorante. La amplitud normalizada del estímulo odorante tuvo un promedio de 83.30 (30.71) en el grupo sin EP y 98.58 (32.17) en el grupo con EP (p de 0.481). Se calculó la diferencia entre la amplitud del MEP con odorante y del MEP placebo para los dos grupos y se encontró una disminución en la amplitud del MEP odorante con respecto al MEP placebo (Figura 4). Sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (p de 0.833). En un análisis ulterior (Figura 5) se encontró que la comparación de medias entre la amplitud normalizada de odorante y amplitud normalizada placebo fue significativa en el grupo de EP (valor de $t = -3.728$ y valor de $p= 0.034$), pero no así en el grupo sin EP (valor de $t = -0.666$ y valor de $p = 0.535$).

5 DISCUSIÓN.

El estudio presentado muestra un experimento que busca encontrar la facilitación motriz asociada a estímulos odorantes reportada en estudios previos^{32,52}.

Los sujetos hipósicos sin EP no muestran facilitación motriz a estímulos odorantes, lo cual concuerda con los hallazgos de Rossi et al.³²; al no existir un estímulo suficiente en sistema nervioso central condicionado a una patología periférica que impide la presencia suficiente de odorante en el epitelio olfatorio, se esperaba ausencia del efecto mostrado previamente en sujetos sin patología. A su vez, la ausencia de facilitación motriz en los sujetos con EP, donde el estímulo llega sin obstrucción a epitelio olfatorio, muestran resultados similares a los obtenidos por los sujetos hipósicos sin EP. Los resultados indican una posible relación directa entre el sistema olfatorio humano y el sistema motor, proponiendo que es necesaria la viabilidad de ambos sistemas para lograr una facilitación motriz.

Resulta interesante en el análisis ulterior que los sujetos con EP no solo no mostraran facilitación olfatoria, sino una disminución estadísticamente significativa al compararse su normalización al placebo, por lo que la combinación de ambas patologías (hiposmia + EP) podrían estar condicionando el resultado.

La edad y las otras variables confusoras no muestran diferencias significativas entre ambos grupos comparados, por lo que no explican los hallazgos mostrados entre ambos grupos.

Se deben tomar en cuenta las limitaciones del estudio para poder valorar los resultados. El primero es el tamaño de la muestra. Al ser de 10 sujetos en total, se pueden estar infravalorando las diferencias y la posibilidad de cometer un error de tipo 1 es alta, por lo cual la principal perspectiva sería obtener un experimento similar con una mayor muestra. Segundo, el estudio presente, está enfocado únicamente en sujetos con la condición de hiposmia, no se toman controles sin esta condición; por lo tanto, hace falta un control positivo que corrobore los hallazgos del equipo de Rossi y de más poder metodológico al presente estudio. Tercero si bien la falta de diferencias significativas en las diversas variables confusoras disminuyen el impacto de interacción con los resultados, la falta de diferencias significativas en los otros síntomas no motores medidos (síntomas depresivos, disautonomía, alteración de sueño MOR) podrían indicar que individuos del grupo sin EP (dada la presencia de hiposmia) pudieran cursar con síndrome prodrómico de EP y en un futuro presentar síntomas motores compatibles con enfermedad de Parkinson (en el presente estudio no se valoró la presencia de síndrome prodrómico de EP).

El protocolo titulado "EFECTO DE LA PRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS ODORANTES EN LA AMPLITUD DE LOS POTENCIALES MOTORES EVOCADOS DE SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON E HIPOSMIA COMPARADOS CON DIVERSOS GRUPOS CONTROL" con número de registro 49-129-2016 contempla la inclusión de dos grupos más a los ya reportados: sujetos normósicos con EP y sin EP, estos resultados seguramente contribuirán a dilucidar mejor el fenómeno y explicar con mayor certeza los resultados aquí mostrados.

Como perspectiva, se propone un estudio de seguimiento a los sujetos hipósicos sin EP aquí incluidos para ver si desarrollan o no EP. Otra perspectiva sería ver el efecto de la presentación de estímulos no comestibles y si muestran o no los hallazgos aquí reportados.

En conclusión, sujetos hipósicos no muestran facilitación motriz secundaria a estímulos odorantes. Se deben tomar en cuenta las limitaciones presentadas en la discusión. El concluir con poblaciones controles sin hiposmia nos permitiría conocer si la ausencia de efectos mostrado es debido a la ausencia de odorante, la alteración de sistema motor o ambos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Van Hartevelt, T. J. & Kringelbach, M. L. The Olfactory System. in *The Human Nervous System* (eds. Mai, J. K. & Paxinos, G.) 1219–1238 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-0-12-374236-0.10034-3
2. Ennis, M., Linster, C., Aroniadou-Anderjaska, V., Ciombor, K. & Shipley, M. T. Glutamate and Synaptic Plasticity at Mammalian Primary Olfactory Synapses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **855**, 457–466 (1998).
3. Maresh, A., Rodriguez Gil, D., Whitman, M. C. & Greer, C. A. Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb—implications for odor processing. *PLoS One* **3**, e2640 (2008).
4. Nagayama, S., Homma, R. & Imamura, F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front. Neural Circuits* **8**, 98 (2014).
5. Shipley, M. T. & Adamek, G. D. The connections of the mouse olfactory bulb: a study using orthograde and retrograde transport of wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase. *Brain Res. Bull.* **12**, 669–88 (1984).
6. Turner, B. H., Gupta, K. C. & Mishkin, M. The locus and cytoarchitecture of the projection areas of the olfactory bulb in *Macaca mulatta*. *J. Comp. Neurol.* **177**, 381–96 (1978).
7. Wilson, D. A., Chapuies, J. A. & Sullivan, R. M. Cortical Olfactory Anatomy and Physiology. in *Handbook of olfaction and gustation* (ed. Doty, R. L.) 209–223 (Wiley Blackwell, 2015).
8. Pereira, P. M. G. *et al.* MR Volumetric Analysis of The Piriform Cortex and Cortical Amygdala in Drug-Refractory Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 319–332 (2005).
9. Vaughan, D. N. & Jackson, G. D. The piriform cortex and human focal epilepsy. *Front. Neurol.* **5**, 1–18 (2014).
10. Tham, W. W. P., Stevenson, R. J. & Miller, L. A. The functional role of the medio dorsal thalamic nucleus in olfaction. *Brain Res. Rev.* **62**, 109–126 (2009).
11. Doty, R. L. Clinical disorders of olfaction. in *Handbook of olfaction and gustation* (ed. Doty, R. L.) 395–422 (Wiley Blackwell, 2015).
12. Leopold, D. Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chem. Senses* **27**, 611–615 (2002).
13. Croy, I., Nordin, S. & Hummel, T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem. Senses* **39**, 185–94 (2014).
14. Clayman, G., Adams, G. L., Paugh, D. R. & Koopman, C. Intracranial Complications of Paranasal Sinusitis: A Combined Institutional Review. *Laryngoscope* **101**, 234–239 (1991).
15. Eibenstein, A. *et al.* Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Sciences* **26**, 147–155 (2005).
16. Jackman, A. H. & Doty, R. L. Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *Laryngoscope* **115**, 2209–12 (2005).
17. Doty, R. L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* **46**, 527–52 (2012).
18. Dickson, D. W. *et al.* Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet. Neurol.* **8**, 1150–7 (2009).
19. Bendor, J. T., Logan, T. P. & Edwards, R. H. The function of α -synuclein. *Neuron* **79**, 1044–66 (2013).
20. Kalia, L. V. & Lang, A. E. Parkinson's disease. *Lancet* **386**, 896–912 (2015).
21. Jankovic, J. 96 - Parkinson Disease and Other Movement Disorders. in *Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set* 1422–1460.e3 (Elsevier Inc., 2014). doi:10.1016/B978-0-323-28783-8.00096-X
22. Xia, R. & Mao, Z.-H. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.* **28**, 39–48 (2012).
23. Goldman, J. G. & Postuma, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **27**, 434–41 (2014).
24. Fereshtehnejad, S., Romenets, S., Anang, J. & *et al.* New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression. *JAMA Neurol.* **72**, E1-11 (2015).
25. Landis, B. N. & Burkhard, P. R. Phantosias and Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **65**, 1237–9 (2008).
26. Ross, G. W. *et al.* Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov. Disord.* **21**, 2062–7 (2006).
27. Ponsen, M. M. *et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **56**, 173–81 (2004).
28. Berg, D., Marek, K., Ross, G. W. & Poewe, W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies. *Mov. Disord.* **27**, 656–665 (2012).
29. Siderowf, A. *et al.* Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov. Disord.* **27**, 406–12 (2012).
30. Verbaan, D. *et al.* Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology* **71**, 1877–82 (2008).
31. Morley, J. F. *et al.* Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 2051–2057 (2011).
32. Rossi, M. *et al.* Olfactory Dysfunction Evaluation Is Not Affected by Comorbid Depression in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **30**, 1275–1279 (2015).
33. Doty, R. L., Hawkes, C. H., Good, K. P. & Duda, J. E. Odor perception and neuropathology in neurodegenerative

- disease and schizophrenia. in *Handbook of olfaction and gustation* (ed. Doty, R. L.) 403–452 (Wiley Blackwell, 2015).
34. Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Dreetz Gjerstad, M. & Larsen, J. P. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **255 Suppl**, 18–32 (2008).
 35. Hachner, A. *et al.* Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15**, 490–4 (2009).
 36. Hachner, A., Hummel, T. & Reichmann, H. Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 1–6 (2011).
 37. Bohnen, N. I. *et al.* Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* **133**, 1747–54 (2010).
 38. Landis, B. N. *et al.* Retronasal olfactory function in Parkinson's disease. *Laryngoscope* **119**, 2280–3 (2009).
 39. Baba, T. *et al.* Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**, 161–9 (2012).
 40. Doty, R. L. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *TL - 63. Ann. Neurol.* **63** VN-r, 7–15 (2008).
 41. Block, M. L. & Calderón-Garcidueñas, L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* **32**, 506–16 (2009).
 42. Di Lazzaro, V. *Biological effects of non-invasive brain stimulation. Handbook of Clinical Neurology* **116**, (Elsevier B.V., 2013).
 43. Farzan, F. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) protocols and outcome measures. in *Transcranial Magnetic Stimulation* (eds. Rotenberg, A., Horvath, J. C. & Pascual-Leone, A.) 69–115 (Human Press, 2014).
 44. Leon-Sarmiento, F. E., Granadillo, E. & Bayona, E. a. Presente y futuro de la estimulación magnética transcraneal. *Investig. Clin.* **54**, 74–89 (2013).
 45. Kandler, R. H. *et al.* Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **100**, 94–97 (1990).
 46. Lou, J.-S., Benice, T., Kearns, G., Sexton, G. & Nutt, J. Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* **114**, 930–937 (2003).
 47. Maeda, F., Kleiner-Fisman, G. & Pascual-Leone, A. Motor Facilitation While Observing Hand Actions: Specificity of the Effect and Role of Observer's Orientation. *J Neurophysiol* **87**, 1329–1335 (2002).
 48. Encyclopedia of Neuroscience. in (eds. Binder, M. D., Hirokawa, N. & Windhorst, U.) 1556 (Springer Berlin Heidelberg, 2009). doi:10.1007/978-3-540-29678-2_1664
 49. Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., Rizzolatti, G. & Neurologica, C. Motor Facilitation During Action Observation: A Magnetic Stimulation Study. *Neurophysiology* **73**, 2608–2611 (1995).
 50. Watkins, K. E., Strafella, A. P. & Paus, T. Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia* **41**, 989–94 (2003).
 51. Rossi, S. *et al.* Distinct Olfactory Cross-Modal Effects on the Human Motor System *TL - 3. PLoS One* **3** VN-re, (2008).
 52. Tubaldi, F., Ansuini, C., Tirindelli, R. & Castiello, U. The grasping side of odours. *PLoS One* **3**, e1795 (2008).
 53. McIntosh, G. C., Brown, S. H., Rice, R. R. & Thaut, M. H. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **62**, 22–6 (1997).

POTENCIAL
MOTOR
EVOCADO

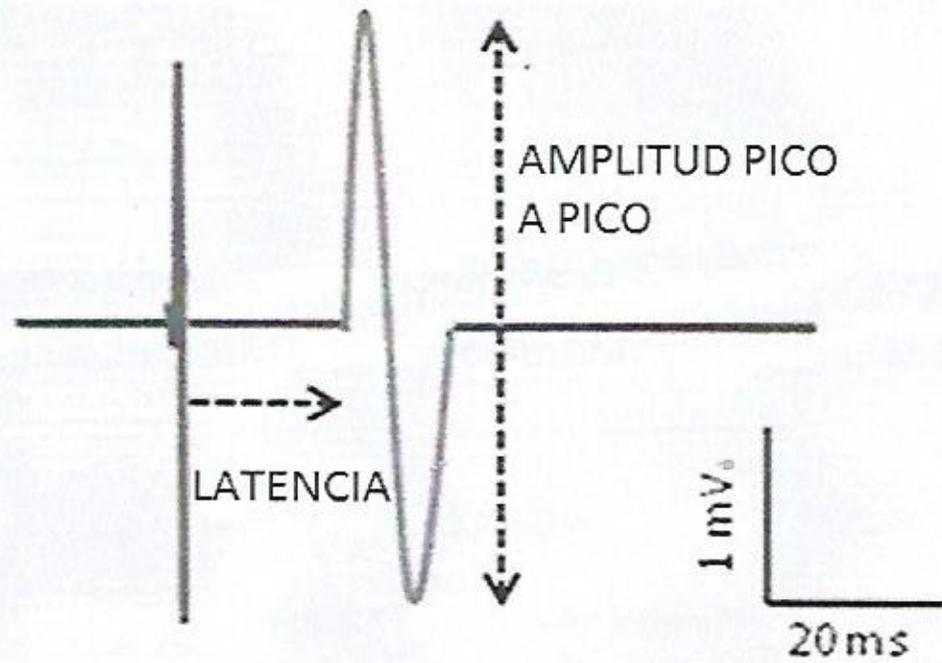


Figura 2. Representación de un MEP. Se observa los dos picos y el valle que se dibuja en el eje de la ordenada y abscisa la cual representa los milivoltios y milisegundos, y el tiempo de latencia que ocurre en producirse el mismo

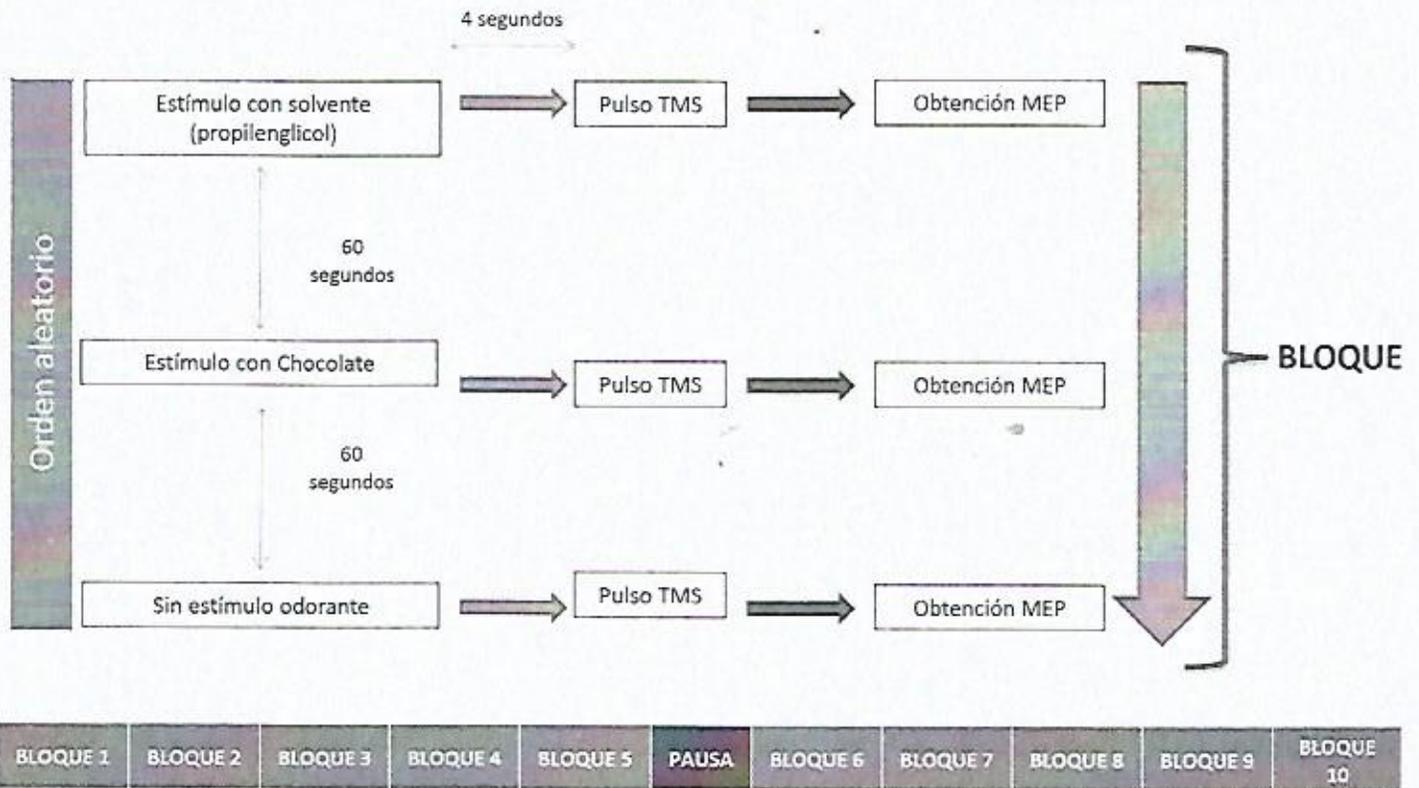


Figura 3. Esquema del experimento realizado para la obtención de la facilitación motriz secundaria a un estímulo odorante. A cada sujeto se aplicaron 10 bloques de estimulación. Cada bloque está constituido por la aplicación de 3 pulsos de estimulación magnética transcranial, 1 de ellos precedidos por un estímulo odorante, 1 de ellos propilenglicol (inodoro) y sin estímulo odorante previo. La amplitud basal del MEP fue obtenida a partir de los pulsos sin estímulo odorante previo. El orden de los estímulos odorantes y el estímulo sin odorante fueron presentados aleatoriamente

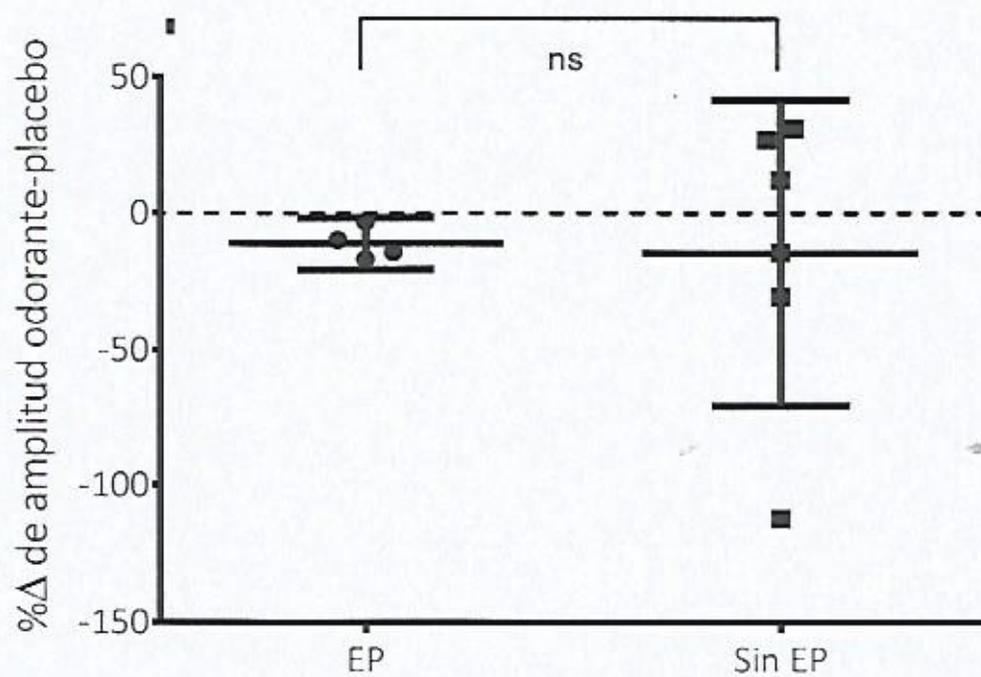


Figura 4. Cambio en la amplitud de odorante con respecto a placebo en el grupo con EP y grupo sin EP. La línea punteada marca el valor promedio de la amplitud del MEP placebo. Se observa una inhibición motriz debido a la disminución en la amplitud del MEP con odorante en los 4 sujetos con EP. Esto nos indica que la amplitud de un MEP con un estímulo odorante es menor que la amplitud con un MEP sin odorante. El mismo fenómeno no se replica en el grupo sin EP donde algunos sujetos presentaron facilitación, mientras que otros, inhibición con respecto a la amplitud del MEP placebo. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre los dos grupos. Cada punto representa el promedio de un sujeto diferente. Barras de Error = intervalo de confianza al 95%.

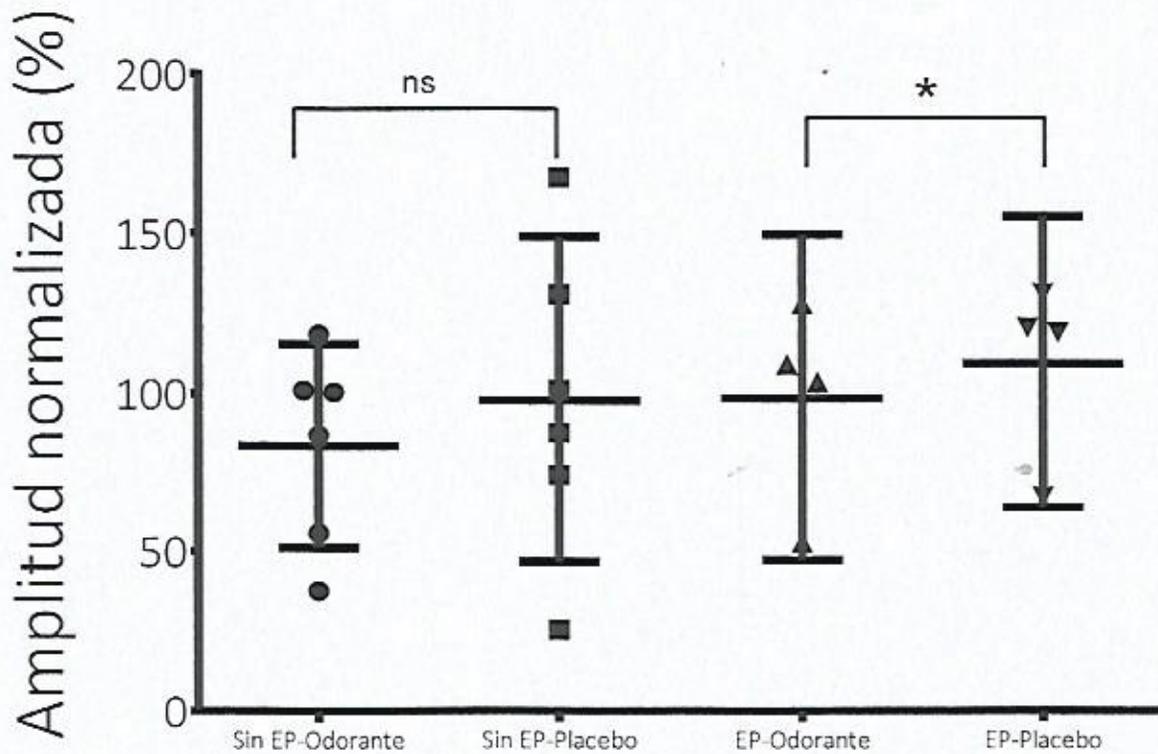


Figura 5. Amplitud normalizada con y sin odorante en los grupos con y sin EP. La diferencia entre la amplitud normalizada de la condición odorante vs placebo en el grupo sin EP no muestra diferencias significativas. En la comparación entre la amplitud de las condiciones y el grupo con EP se muestra una disminución significativa ($p= 0.034$) en la amplitud del MEP con odorante comparada con el MEP sin odorante. Esto indica una inhibición motriz en el grupo con EP. Cada punto representa el promedio de un sujeto diferente. Barras de Error = intervalo de confianza al 95%.

Paso 1: Diagnóstico del síndrome parkinsoniano

Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con disminución progresiva en la velocidad y amplitud de acciones repetitivas.

Al menos una de las siguientes

Rigidez muscular

Tremor de reposo de 4-6 Hz

Inestabilidad postural no ocasionada por afección primaria visual, vestibular o propioceptiva

Paso 2: Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson

Antecedente de eventos cerebrovasculares de repetición con progresión escalonada de las manifestaciones parkinsonianas

Antecedente de traumatismos craneoencefálicos de repetición

Antecedente de encefalitis confirmada

Crisis oculogíricas

Tratamiento neuroléptico al momento de la aparición de los síntomas

Más de un pariente afectado

Remisión sostenida

Manifestaciones estrictamente unilaterales tras 3 años

Parálisis supranuclear de la mirada

Signos cerebelosos

Compromiso autonómico temprano severo

Demencia severa temprana

Signo de Babinski

Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en estudio de imagen

No respuesta a dosis grandes de levodopa en ausencia de malabsorción

Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

Paso 3: Criterios prospectivos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson

(Se requieren más de 3 para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

Inicio unilateral

Presencia de temblor de reposo

Trastorno progresivo

Asimetría persistente que afecta más el lado de inicio

Respuesta excelente (70-100%) a levodopa

Corea inducida por levodopa grave

Respuesta a levodopa por 5 años o más

Trascurso clínico de 10 años o más.

Tabla 1. Criterio del banco de cerebros de la sociedad británica de la enfermedad de Parkinson (UKPDS).

Estadios de Hoehn y Yahr ¹	
Estadio 0	No hay signos de enfermedad
Estadio I	Enfermedad unilateral
Estadio II	Enfermedad bilateral sin afectación del equilibrio
Estadio III	Enfermedad bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, físicamente independiente
Estadio IV	Incapacidad grave; todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda
Estadio V	Permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda

Tabla 3. Estadios de Hoehn y Yahr. Escala de estadificación de los pacientes con EP

	Sin EP		Con EP		Valor de p Mann Whitney	Valor de p t de student
	Media (DE)	Mediana (rango intercuartilo)	Media (DE)	Mediana (rango intercuartilo)		
Edad (años)	54.33 (8.06)	53 (14.50)	65 (6.63)	63 (12)	0.114	0.054
QSIT (aciertos)	1 (0.89)	1 (2.00)	1 (1.15)	1 (2)	1	1
Umbral olfatorio	6.60 (2.50)	6 (4.50)	7(2.94)	7 (5.50)	0.730	0.836
Valencia odorante (mm)	1.72 (3.24)	0.75 (5.86)	0.65 (1.3)	0 (1.95)	0.762	0.489
Umbral motor (%)	61 (8.78)	62.5 (15.75)	56.75 (9.06)	56.5 (17.25)	0.476	0.488
Umbral para 1 milivolt (%)	79.83 (13.30)	76.5 (21.50)	71 (16.22)	68.5 (30)	0.352	0.403
Defecaciones a la semana	10 (4.69)	10.5 (8.50)	10.5 (4.04)	10.5 (7)	0.886	0.877
Beck (puntos)	8 (4.08)	8 (7.50)	18.75 (13.59)	19.5 (26.25)	0.343	0.214
Mini Mental (puntos)	27.5 (2.38)	27.5 (4.50)	27.75 (.95)	27.5 (1.75)	0.886	0.855
UPDRS III (puntos)	1.25 (0.95)	1.5 (1.75)	31.75 (15.75)	33.5 (29.5)	0.029*	0.03*
HY (puntos)	0 (0)	0 (0)	2.25 (.5)	2 (.75)	0.029*	0.003*
TA sistólica decúbito (mmHg)	122.5 (22.17)	120 (42.50)	126.5 (13.79)	125 (26.5)	0.686	0.772
TA diastólica decúbito (mmHg)	80 (16.32)	80 (30)	78 (11.66)	80 (21)	1	0.849
TA sistólica bipedestación (mmHg)	122.5 (26.29)	115 (47.50)	120 (21.60)	115 (40)	0.886	0.888
TA diastólica bipedestación (mmHg)	82 (19.04)	74 (32)	76 (17.04)	72 (31)	0.686	0.655
FC decúbito (latidos/minuto)	79.5 (23.69)	70.5 (41)	80 (11.57)	76.5 (21)	0.686	0.971
FC bipedestación (latidos/minuto)	94.5 (16.42)	92.5 (31)	86 (15.74)	85 (30)	0.686	0.483
Delta FC	15 (11.13)	17 (21)	6 (6.16)	8.5 (10.5)	0.2	0.220
Amplitud normalizada odorante (%)	83.30 (30.71)	83.57 (54.29)	98.58 (32.17)	106.55 (57.86)	0.352	0.481
Amplitud normalizada placebo (%)	97.84 (48.79)	94.34 (78.39)	109.71 (28.82)	120.03 (48.57)	0.762	0.642
Delta amplitud odorante-placebo	-14.54 (53.46)	-1.22 (79.09)	-11.13 (5.97)	-12.14 (11.34)	0.914	0.883

Tabla 4. Resultados de variables medidas. DE= Desviación estándar. EP=Enfermedad de Parkinson. FC= Frecuencia cardiaca. QSIT= Quick smell identification test. UPDRS III = parte III de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale. HY= Hoehn y Yahr. TA = tensión arterial. mmhg = milímetros de mercurio. * = p menor a 0.05

Orientación		
Preguntar lo siguiente:		()/10
• ¿Qué hora es?		
• ¿Qué fecha es hoy?		
• ¿Qué día de la semana es hoy?		
• ¿Qué mes?		
• ¿Qué año?		
• ¿Cómo se llama este lugar?		
• ¿En qué rumbo de la ciudad se encuentra?		
• ¿En qué colonia se encuentra?		
• ¿Está en el norte, sur, poniente, oriente?		
Registro		
Repita el nombre de los siguientes 3 objetos. Insistir hasta que repita los 3 objetos		()/3
• PLUMA		
• PUERTA		
• PERRO		
Atención y cálculo		
Pida al paciente que sustraiga 7 de 100 cinco veces.		()/5
• Primera resta		
• Segunda resta		
• Tercera resta		
• Cuarta resta		
• Quinta resta		
Evocación		
Repítame las 3 palabras que le dije antes		()/3
• PLUMA		
• PUERTA		
• PERRO		
Lenguaje		
¿Qué es esto?		()/6
• Objeto 1		
• Objeto 2		
Repita la siguiente oración		
• "No iré, si tu no llegas temprano"		
Pedir que realice 3 órdenes verbales		
• Orden 1		
• Orden 2		
• Orden 3		
Lectura		
• Sin decir lo que está escrito, haga lo que dice este papel (mostrar papel)		()/1
Escritura		
• Escriba una oración completa		()/1
Dibujo		
• Copie el siguiente dibujo		()/1
TOTAL		()/30

Tabla 5. Escala Minimental

EN LAS ÚLTIMAS DOS SEMANAS...

<p>1. Tristeza</p> <p>0 No me siento triste</p> <p>1 Me siento triste gran parte del tiempo</p> <p>2 Estoy triste todo el tiempo</p> <p>3 Estoy tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo</p>	<p>6. Sentimientos de Castigo</p> <p>0 No siento que estoy siendo castigado</p> <p>1 Siento que tal vez pueda ser castigado</p> <p>2 Espero ser castigado</p> <p>3 Siento que estoy siendo castigado</p>
<p>2. Pesimismo</p> <p>0 No estoy desalentado respecto de mi futuro</p> <p>1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía hacerlo</p> <p>2 No espero que las cosas funcionen para mí</p> <p>3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.</p>	<p>7. Disconformidad con Uno Mismo</p> <p>0 Siento acerca de mí lo mismo de siempre</p> <p>1 He perdido la confianza en mí mismo</p> <p>2 Estoy decepcionado conmigo mismo</p> <p>3 No me gusto a mí mismo</p>
<p>3. Fracaso</p> <p>0 No me siento como un fracasado</p> <p>1 He fracasado más de lo que hubiera debido</p> <p>2 Cuando miro hacia atrás veo muchos fracasos</p> <p>3 Siento que como persona soy un fracaso total</p>	<p>8. Autocrítica</p> <p>0 No me critico ni me culpo más de lo habitual</p> <p>1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía hacerlo</p> <p>2 Me critico a mí mismo por todos mis errores</p> <p>3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede</p>
<p>4. Pérdida de Placer</p> <p>0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto</p> <p>1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo</p> <p>2 Obtengo muy poco placer de las cosas de las que solía disfrutar</p> <p>3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar</p>	<p>9. Pensamientos o Deseos Suicidas</p> <p>0 No tengo ningún pensamiento de matarme</p> <p>1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría</p> <p>2 Querría matarme</p> <p>3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo</p>
<p>5. Sentimientos de Culpa</p> <p>0 No me siento particularmente culpable</p> <p>1 Me siento culpable respecto de varias cosas que no he hecho o que debería haber hecho</p> <p>2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo</p> <p>3 Me siento culpable todo el tiempo</p>	<p>10. Llanto</p> <p>0 No lloro más de lo que solía hacerlo</p> <p>1 Lloro más de lo que solía hacerlo</p> <p>2 Lloro por cualquier pequeñez</p> <p>3 Siento ganas de llorar pero no puedo</p>
<p>11. Agitación</p> <p>0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual</p> <p>1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual</p> <p>2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto</p> <p>3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo</p>	<p>17. Irritabilidad</p> <p>0 No estoy más irritable que lo habitual</p> <p>1 Estoy más irritable que lo habitual</p> <p>2 Estoy mucho más irritable que lo habitual</p> <p>3 Estoy irritable todo el tiempo</p>
<p>12. Pérdida de Interés</p> <p>0 No he perdido el interés en otras actividades o personas</p> <p>1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas</p> <p>2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas</p> <p>3 Me es difícil interesarme por algo</p>	<p>18. Cambios en el Apetito</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito</p> <p>1a Mi apetito es un poco menor que lo habitual</p> <p>1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual</p> <p>2a Mi apetito es mucho menor que antes</p> <p>2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual</p> <p>3a No tengo apetito en lo absoluto</p> <p>3b Quiero comer todo el tiempo</p>
<p>13. Indecisión</p> <p>0 Tomo mis decisiones tan bien como siempre</p> <p>1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones</p> <p>2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones</p> <p>3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión</p>	<p>19. Dificultad de Concentración</p> <p>0 Puedo concentrarme tan bien como siempre</p> <p>1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente</p> <p>2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo</p> <p>3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada</p>
<p>14. Desvalorización</p> <p>0 No siento que yo no sea valioso</p> <p>1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme</p> <p>2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros</p> <p>3 Siento que no valgo nada</p>	<p>20. Cansancio o Fatiga</p> <p>0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual</p> <p>1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual</p> <p>2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer</p> <p>3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer</p>
<p>15. Pérdida de Energía</p> <p>0 Tengo tanta energía como siempre</p> <p>1 Tengo menos energía que lo que solía tener</p> <p>2 No tengo suficiente energía para hacer nada</p> <p>3 No tengo energía suficiente para hacer nada</p>	<p>21. Pérdida de Interés en el Sexo</p> <p>0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo</p> <p>1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo</p> <p>2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo</p> <p>3 He perdido completamente el interés en el sexo</p>
<p>16. Cambios en los Hábitos de Sueño</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño</p> <p>1a Duermo un poco más que lo habitual</p> <p>1b Duermo un poco menos que lo habitual</p> <p>2a Duermo mucho más que lo habitual</p> <p>2b Duermo mucho menos que lo habitual</p> <p>3a Duermo la mayor parte del día</p> <p>3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormir</p>	<p>Subtotal Página 2</p> <p>Subtotal Página 1</p> <p>Puntaje total</p>

Tabla 6. Prueba Beck de depresión

Numero de aciertos	
3 aciertos	normal
2 aciertos o menos	hiposmia

Tabla 7. Escala de valoración de la capacidad olfatoria (Q-SIT). integrado por tres ítems, cada uno con bandas de olores microencapsulados, que muestra dentro de las opciones presentadas para cada ítem la opción de indicar si el olor reconocido por el individuo no se encuentra entre las respuestas del ítem. Dos respuestas correctas o menos se interpreta como pérdida olfatoria en el individuo, tiene una sensibilidad de 82% para detectar cualquier pérdida olfatoria, con una especificidad de 63%