



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

*Hallazgos neurofisiológicos y la correlación con el grado de alteración de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática.*

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA.**

**PRESENTA**

Dr. Jesús Abraham Castañeda Trejo

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández

Ciudad de México, Julio 2019





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.



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIRUGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

---

**DR. PABLO LEÓN ORTÍZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ-ARAGÓN**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA.**

---

**DR. HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**  
**TUTOR DE TESIS**

## Agradecimientos:

Agradezco de todo corazón a todos aquellos que hicieron posible la realización de este trabajo, comenzando por Alexander e Isabel, quienes me ayudaron anotar los pacientes y sus datos en una libreta para posteriormente para programarlos. Agradezco de igual manera a los técnicos Brenda Chimal, Mauricio González, Sergio Cabello y Óscar Hernández quienes me apoyaron en la preparación de los pacientes y la realización de los estudios.

Agradezco enormemente al Dr. Emmanuel Antonio Luna, pues fue él quien comenzó los esfuerzos de este trabajo y quién le tocó el tramo más difícil. Gracias porque en todo momento, me apoyó con las dudas, y con su disponibilidad para resolverlas. De igual manera agradezco al Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández porque me confió a mí la oportunidad de continuar este proyecto y de igual manera me ha apoyado en todo momento, no sólo en esta tesis, si no en muchos aspectos de mi vida profesional. Gracias por todo Dr. Martínez es usted un gran tutor, maestro y amigo.

Agradezco a mis profesores el Dr. Álvaro José Moreno Avellán, la Dra. Vanessa Alatraste Booth, la Dra. María del Carmen Fernández González Aragón y al Dr. Jorge Burgos Centeno, por su paciencia, tolerancia y esfuerzo en transmitir y compartir el conocimiento, hacia conmigo como con el resto de mis compañeros. Sin ellos esta residencia no valdría la pena.

Agradezco a mi esposa Karina de la Luz Miranda Sánchez por estar conmigo en todo momento, por su apoyo y comprensión, y por ser la columna que me sostiene en mis días cansados y brumosos. Por amarme y respetarme desde nuestro primer día de noviazgo.

Agradezco a mis padres David Castañeda Gutiérrez y Anabel Trejo Martínez, por su fe en mí, por su apoyo incondicional y por enseñarme a ser quien soy. Agradezco a mis hermanos David, Liliana, Isabel e Iván, porque el amor que me tienen y por siempre creer en mí.

Agradezco a mis amigos más cercanos: Alejandra, Fabiola, Juan Carlos, Alberto y Luis, porque su amistad es un tesoro en mi vida.

Agradezco a mis compañeros Raúl y Nicolás porque pese a que somos muy diferentes, siempre nos apoyamos en todo momento.

Finalmente, y mi agradecimiento más importante; agradezco a Dios, porque sin Él, nada de esto sería posible. Gracias por darme la vida para llegar hasta este punto y gracias por ayudarme a levantarme todas las veces que caí.

# ÍNDICE

RESUMEN	Pag. 5
ANTECEDENTES.	Pag. 6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	Pag.13
HIPÓTESIS.	Pag.13
OBJETIVOS.	Pag.14
JUSTIFICACIÓN.	Pag.14
METODOLOGÍA.	Pag.15
RESULTADOS.	Pag.18
DISCUSIÓN.	Pag.27
CONCLUSIÓN.	Pag.30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	Pag.32
APÉNDICE 1 (ESTUDIOS GRUPO CONTROL)	Pag.38
APÉNDICE 2 ( CONSENTIMIENTO INFORMADO)	Pag.50
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	Pag.51

Tabla I. Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para Probable Enfermedad de Parkinson.	Pag. 7
Tabla II.Criterios de la MDS para el Diagnostico Clínico de Enfermedad de Parkinson	Pag. 8
Tabla III. Variables socio demográficas y clínicas	Pag.19
Tabla IV. Frecuencia y tipo de polineuropatías y mononeuropatías	Pag.20
Tabla V. Características de la mononeuropatía desmielinizante del nervio mediano/ NCM.	Pag.21
Tabla VI. Características de las mononeuropatias de los nn. peroneo (NCM) y sural (NCS).	Pag.22
Tabla VII. Hallazgos en los PEATC y PEV.	Pag.23
Tabla VIII. Hallazgos en los PESS de las 4 extremidades	Pag.24
Tabla IX. Relación de variables de la marcha con mononeuropatías y alteraciones en PEATC	Pag.25
Tabla X. Relación de variables de la marcha con polineuropatías, alteraciones en PEV y PESS	Pag.26
Tabla XI. Relación de variables de la marcha con PESS superiores	Pag.26
Tabla XII. Relación de variables de la marcha con PESS inferiores	Pag.27
Tabla XIII. Relación de variables de la marcha con PESS inferiores	Pag.27

## RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

La Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es un trastorno prototípico de alteración en los circuitos de los ganglios basales, que se caracteriza principalmente por la degeneración de la pars compacta de la sustancia negra lo que resulta en una deficiencia de dopamina, pero se han relacionado disfunciones de otros sistemas dopaminérgicos y no dopaminérgicos tanto centrales como periféricos, lo que representa una amplia gama de síntomas motores y no motores. Las características cardinales de EP incluyen temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, alteración en la marcha y el equilibrio. Además de estas manifestaciones motoras, existe evidencia de alteraciones no motoras que afectan a casi todos los pacientes en diversas etapas de la enfermedad, incluso varios años de la aparición de síntomas motores. Entre los síntomas no motores más frecuentes se encuentran alteraciones de las diferentes modalidades del sensorio que incluyen dolor, propiocepción, pérdida del olfato y alteraciones visuales.

Evidencias recientes demuestran que la fisiopatología de los trastornos posturales en la EP incluye deficiencias en el procesamiento y la integración propioceptiva. Las anomalías propioceptivas se manifiestan por alteraciones en la cinestesia, la cual es definida como información consciente de la posición de las diferentes partes del cuerpo en el espacio. En los pacientes con EPI se encuentran alteraciones de la precisión de los movimientos, del equilibrio y la marcha. Aproximadamente 40% de los pacientes con esta enfermedad presentan alteraciones cinestésicas que fácilmente pasan desapercibidas en la exploración física inicial. En exploraciones meticulosas se puede observar una alteración en la orientación vertical del cuerpo al suprimir la visión. Este déficit se ha llegado a identificar desde fases tempranas y una alteración severa de dicha función afecta gravemente la función motora.

Estas alteraciones funcionales de la EP no solo se explican por un compromiso a nivel del sistema nervioso central sino que también pueden explicarse por afectaciones a nivel periférico como una neuropatía de fibras pequeñas, desde el inicio de la enfermedad y no necesariamente secundario al tratamiento farmacológico, o bien por una alteración de las fibras de mediano y gran calibre en los estadios avanzados. En estas últimas, el mecanismo fisiopatológico es poco claro y se desconoce si es intrínseco a la enfermedad o bien relacionado a los diversos tratamientos dopaminérgicos crónicos o a una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Por otro lado, las alteraciones sensitivas, centrales y/o periféricas, pueden provocar alteraciones posturales y de la marcha.

La disfunción de las vías sensoriales y sensitivas en los pacientes con EP se ha demostrado a través de estudios neurofisiológicos con el uso de potenciales evocados somatosensoriales y estudios de neuroconducción. Por ejemplo, una disminución en la amplitud del potencial N30 en la región frontal y una disminución en la amplitud de los potenciales nerviosos, sensitivos y motores, secundario a daño axonal. Sin embargo, su origen y la relación que guardan con diversas alteraciones clínicas no se han examinado a fondo; por ejemplo, existe poca información sobre la correlación de la severidad en los problemas de la marcha y las anomalías neurofisiológicas periféricas y centrales en estos pacientes. El presente trabajo es un estudio transversal en una cohorte de pacientes mexicanos con EP que busca correlacionar la severidad de las alteraciones motoras y no motoras con los tipos de alteraciones neurofisiológicas tanto periféricas como centrales a través de la realización de potenciales multimodales.

## 1) ANTECEDENTES:

La EP es una enfermedad neurodegenerativa catalogada dentro del espectro de las alfas sinucleopatías, término utilizado para aquellas enfermedades degenerativas con acumulación anormal de agregados insolubles de alfa-sinucleína en neuronas y células gliales cuyo espectro clínico está conformado por la Enfermedad de Parkinson, la Demencia por Cuerpos de Lewy (Enfermedad de Parkinson-Demencia) y la Atrofia de Sistemas Múltiples. El acumulo de una forma anómala de esta proteína también es parte importante en los mecanismos fisiopatológicos en etapas preclínicas de estas entidades asociándose a manifestaciones premotoras como el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (*RBD* por sus siglas en inglés), hiposmia, estreñimiento y disfunciones autonómicas. La diferenciación clínica en estos espectros está dada por el tipo de célula afectada y la localización anatómica de los acúmulos. Así, se observa una mayor pérdida neuronal en la enfermedad de Parkinson y en la Demencia por Cuerpos de Lewy, la primera principalmente en el núcleo dorsal del vago y la sustancia negra y en la segunda en áreas corticales, mientras que para la Atrofia de Sistemas Múltiples la afectación es mayor en la oligodendroglia con predilección por estructuras infratentoriales [1].

En el momento del diagnóstico de la EP se estima que los niveles de dopamina en el cuerpo estriado se han reducido entre un 30% a 50% de los valores normales. La degeneración de neuronas no dopaminérgicas también ocurre en la EPI, pero generalmente en etapas tardías de EP como los casos del núcleo colinérgico basal de Meynert, las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe y las neuronas que contienen hipocretina en el hipotálamo [2].

La edad es el principal factor de riesgo para la EP, en los Estados Unidos la incidencia ajustada por edad es de 13.5 a 13.9 por 100,000 años-persona y la prevalencia es de aproximadamente 115 por 100,000. Estas cifras cambian si consideramos la edad de inicio, estimándose aproximadamente 1.3 por 100,000 en menores de 45 años y 1192.9 por 100,000 en pacientes entre 75 y 85 años [3, 4, 5]. La progresión patológica de la EP inicia antes de los síntomas motores, con los denominados síntomas premotores que potencialmente preceden por décadas, aunque se ha sugerido que este período es alrededor de 8 años [2]. Los principales factores de riesgo y protección propuestos para la presentación de EP son la edad, el género masculino, ser familiar de primer grado de un paciente, traumas craneales múltiples y la exposición crónica a pesticidas como factores de riesgo y el tabaquismo y consumo de café como factores protectores [2].

Mutaciones puntuales en diversos genes se han relacionado con formas monogenéticas y como factores de riesgo para EP. Las principales formas monogenéticas son recesivas, especialmente en pacientes con inicio temprano, con mutaciones en el gen de *parkina*, *DJ-1* o *PINK-1*, pero también existen formas con herencia dominante como las mutaciones en casos de presentación tardía relacionados al gen *LRRK2*. El principal factor de riesgo genético conocido en la actualidad en la presencia de una mutación en un alelo del gen *GBA*, que se observa con mayor proporción en poblaciones de judíos Askenazi. La predisposición genética para la expresión de especies tóxicas oligoméricas y fibrilares de alfa-sinucleína como mecanismo central de la enfermedad se observa en pocas familias portadoras de diferentes alteraciones genéticas, expansiones y deleciones, en el gen *SNCA* que representan solo una pequeña proporción de los casos genéticos descubiertos en la actualidad. El avance en el reconocimiento de otros genes implicados en la expresión clínica de EP, incluyendo *MAPT*, *VPS35*, *FBXO7*, entre otros, nos habla de que diversas vías, que no se adhieren a un modelo céntrico de la alfa-sinucleína, también participan en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad [9].

### Características clínicas

Los síntomas motores de la EP han sido reconocidos como los componentes clínicos prominentes desde la descripción inicial de James Parkinson en el siglo XIX y luego refinados por el padre de la neurología el Dr. Jean Martin Charcot quien acuñaría el nombre de Enfermedad de Parkinson en honor a su primer descriptor. Los síntomas parkinsonianos incluyen bradicinesia, rigidez, temblor del reposo y problemas de la postura y de la marcha. El diagnóstico en la actualidad continua siendo clínico y contamos con 2 formas de criterios clínicos para el diagnóstico, los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de

Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (tabla 1) y los Criterios de la Sociedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento (MDS) para el diagnóstico para Enfermedad de Parkinson del 2015 (tabla 2. ). Las características de los pacientes con EP son diversas identificándose algunos subtipos de la enfermedad según los síntomas y signos que predominen y así podemos distinguir una forma con temblor dominante, otras sin temblor, que incluyen los fenotipos de síndrome rígido-acinético y otro con un trastorno de la marcha por inestabilidad postural y por último un subtipo mixto. Esta clasificación, de acuerdo al predominio de síntomas motores, es útil para distinguir diferentes cursos y pronóstico de la enfermedad, p.ej.; la variedad con temblor dominante tiene una tasa de progresión más lenta y menos discapacidad funcional que la variante sin temblor [6].

Tabla 1: **Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para Probable Enfermedad de Parkinson**

<p>Paso 1: Diagnóstico de un síndrome parkinsoniano</p> <p>Bradicinesia</p> <p>Rigidez</p> <p>Temblor en reposo 4-6 Hz</p> <p>Inestabilidad Postural no causada por alteraciones visuales, vestibulares, cerebelosas o propioceptivas</p> <p>Paso 2: Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson</p> <p>Antecedente de EVC de repetición con parkinsonismo que progresa escalonadamente</p> <p>Antecedente de TCE de repetición</p> <p>Antecedente definitivo de encefalitis</p> <p>Crisis oculógiras</p> <p>Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas</p> <p>Más de un familiar afectado</p> <p>Remisión sostenida</p> <p>Síntomas que permanecen unilaterales después de 3 años</p> <p>Parálisis Supranuclear de la mirada</p> <p>Signos cerebelosos</p> <p>Involucramiento disautonómico temprano y severo</p> <p>Demencia temprana con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias</p> <p>Signo de Babinski</p> <p>Presencia de una neoplasia cerebral o hidrocefalia comunicante en estudio de imagen</p> <p>Respuesta negativa a dosis grandes de levodopa en ausencia de malabsorción</p> <p>Exposición a MPTP</p> <p>Paso 3: Al menos 3 de los siguientes criterios de soporte (prospectivo):</p> <p>Inicio unilateral</p> <p>Temblor en reposo</p> <p>Desorden progresivo</p> <p>Asimetría persistente principalmente afectando el lado de inicio</p> <p>Respuesta excelente (70-100%) a levodopa</p> <p>Severa corea (discinesias) inducida por levodopa</p> <p>Respuesta a levodopa por 5 años o más</p> <p>Curso clínico de 10 años o más.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**Tabla 2: Criterios de la MDS para el Diagnóstico Clínico de Enfermedad de Parkinson**

<b>Primer criterio: parkinsonismo definido como bradicinesia en combinación con al menos 1 de temblor en reposo o rigidez. Un examen de todas las manifestaciones cardinales debe de realizarse como se describe en el MDS-UPDRS. Una vez que un parkinsonismo se ha diagnosticado:</b>
<b>El diagnostico de una EP clínicamente establecida requiere: 1) Ausencia de criterios absolutos de exclusión, 2) al menos 2 criterios de soporte y 3) Sin banderas rojas.</b>
<b>El diagnostico de una EP clínicamente probable requiere: 1) Ausencia de criterios absolutos de exclusión y 2) Presencia de banderas rojas contrarrestadas por criterios de soporte: Si hay 1 bandera roja presente entonces debe de haber al menos 1 criterio de soporte, si hay 2 banderas rojas entonces se requieren 2 criterios de soporte. No más de 2 banderas rojas se permiten en esta categoría.</b>
<b>Criterios de soporte</b>
1. Una respuesta benéfica y clara a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente regresa a la normalidad o cercano a la normalidad de funcionalidad. En la ausencia de documentación clara de una respuesta inicial una respuesta dramática puede clasificarse como: a) Mejoría marcada con incrementos de dosis o marcado empeoramiento con decremento de las dosis. Pequeños cambios no califican. Documentar esto ya sea objetivamente (>30% en UPDRS III) o subjetivamente (historia claramente documentada de cambios marcados por parte de un paciente o cuidador confiable). b) Inequivocas y marcadas fluctuaciones on/off, que deben de tener en algún punto un predecible fenómeno de fin de dosis.
2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa
3. Temblor en reposo en una extremidad, documentada en un examen clínico (en una revisión previa o en la actual)
4. Presencia de pérdida del olfato o denervación simpática cardíaca por escintigrafía MIGB
<b>Criterios absolutos de exclusión: La presencia de cualquiera de las siguientes características descartara una EP</b>
1. Anormalidades cerebelosas inequívocas como una marcha cerebelosa, ataxia en extremidades, anormalidades cerebelosas oculomotoras (p.ej. nistagmos sostenido a la mirada conjugada, grandes movimientos cuadráticos o sacadas hipermétricas)
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical inferior o disminución selectiva de las sacadas verticales hacia abajo
3. Diagnóstico de una variante conductual de demencia frontotemporal o afasia primaria progresiva, definida de acuerdo a criterios de consenso dentro de los primero 5 años de la enfermedad
4. Signos parkinsonianos restringidos a las extremidades inferiores por más de 3 años
5. Tratamiento con un bloqueador de receptores dopaminérgicos o un agente depletor de dopamina en una dosis y tiempo consistente con un parkinsonismo inducido por drogas
6. Ausencia de una respuesta observable a dosis altas de levodopa a pesar de por lo menos una moderada a severa enfermedad
7. Una inequívoca pérdida sensitiva de origen cortical (p. ej. grafiestesia, esteroagnosia con modalidades sensitivas primarias intactas), una clara apraxia ideomotora en una extremidad o afasia progresiva
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
9. Documentación de una condición alternativa conocida como causante de parkinsonismo y plausiblemente conectada con los síntomas del paciente o la evaluación de un médico experto basado en un abordaje diagnóstico completo, en donde se perciba que un síndrome alternativo es más probable que una enfermedad de Parkinson.
<b>Banderas Rojas</b>
1. Progresión rápida de alteraciones de la marcha requiriendo de forma regular una silla de ruedas dentro de los primero 5 años de inicio
2. Completa ausencia de progresión de los síntomas o signos motores en o después de 5 años a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
3. Alteraciones bulbares tempranas: disfonía severa o disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia severa (requiriendo comida suave, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años.
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor diurno o nocturno o frecuentes suspiros inspiratorios
5. Falla autonómica severa dentro de los primeros 5 años. Esto puede incluir: a) hipotensión ortostática - decremento de la presión arterial dentro de 3 minutos al ponerse de pie de por lo menos 30 mmHg en sistólica y 15 mmHg en diastólica, en ausencia de deshidratación, medicación u otra enfermedad que pudiera explicar plausiblemente la disfunción autonómica, o, b) retención urinaria severa o incontinencia severa en los primero 5 años de la enfermedad (excluyendo incontinencia de larga evolución o incontinencia de pequeñas cantidades por estrés en mujeres), esto sin ser simple incontinencia funcional. En hombres, la retención urinaria no debe de atribuirse a enfermedad prostática y debe de estar asociada a disfunción eréctil.
6. Caídas recurrentes (>1/año) por alteraciones del equilibrio dentro de los primero 3 años de iniciar los síntomas.
7. Anterocolis desproporcionada (distónica) o contracturas en manos o pies dentro de los primeros 10 años.
8. Ausencia de cualquier dato no-motor común en la enfermedad a pesar de 5 años de duración. Esto incluye alteraciones del sueño (insomnio de mantenimiento, somnolencia excesiva diurna, trastorno conductual del sueño MOR), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostasis sintomática), hiposmia o alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad y alucinaciones).
9. Signos del tracto piramidal que no puedan ser explicados por otra causa, definida por debilidad piramidal o hiperreflexia claramente patológica (excluyendo leve asimetría en los reflejos y una respuesta plantar extensora aislada).
10. Parkinsonismo simétrico bilateral. Que el paciente o su cuidador reporten síntomas bilaterales al inicio sin predominio en un lado y no se observa un predominio de lado en el examen objetivo.
<b>Aplicación de criterios</b>
1. EL paciente tiene parkinsonismo como se define en los criterios de la MDS? Si no, ni una EP probable ni EP clínicamente establecida puede diagnosticarse. Si es así:
2. Hay algún criterio absoluto de exclusión presente? Si es así, ni una EP probable ni EP clínicamente establecida puede diagnosticarse. Si no es así:
3. Numero de banderas rojas presentes:
4. Numero de criterios de soporte presentes:
5. Hay al menos 2 criterios de soporte y ninguna bandera roja? Si es así, el paciente cumple criterios para una EP clínicamente establecida. Si no es así:
6. Hay más de 2 banderas rojas? Si es así, una probable EP no puede diagnosticarse, si no es así:
7. El número de banderas rojas es igual o menor que el número de criterios de soporte? Si es así, el paciente cumple criterios para una probable EP

La progresión de la EP se caracteriza por un deterioro motor que inicialmente puede compensarse con las terapias sintomáticas. Conforme la enfermedad avanza, hay un surgimiento de complicaciones relacionadas con el tratamiento que incluyen las fluctuaciones motoras y no motoras, discinesias, psicosis y deterioro cognitivo [7]. Las complicaciones son un desafío sustancial de la etapa avanzada de la EP. En la fase tardía, las características motoras y no motoras resistentes al tratamiento incluyen síntomas motores axiales como la inestabilidad postural, los congelamientos de la marcha, caídas, disfagia y disartria. Después de 17 años de enfermedad hasta el 80% de los pacientes presentan congelamiento de la marcha y caídas, un 50% presentan síntomas autonómicos como incontinencia, estreñimiento e hipotensión postural sintomática. Un deterioro cognitivo mayor se presenta en más del 80% de los pacientes con EP con una duración de la enfermedad mayor a 20 años [8].

### **Diagnóstico.**

El diagnóstico de la EP es eminentemente clínico y se basa en la presencia de parkinsonismo: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo mientras que la inestabilidad postural es típicamente una característica de una enfermedad más avanzada. En el diagnóstico no deben existir “banderas rojas” que sugieran un diagnóstico diferencial incluyendo otros trastornos neurodegenerativos. Los criterios de la UK-PDS tienen una sensibilidad de hasta el 90% [9], y para los nuevos criterios de la MDS la información apenas se está generando ya que no contamos con estudios con autopsias para su evaluación. Aunque el estándar de oro para el diagnóstico es el histopatológico, no existen criterios neuropatológicos bien definidos, generalmente se observa en los casos moderados a grave la pérdida neuronal en la sustancia negra parte compacta (SNpc), con cuerpos de Lewy en dicha región, y sin evidencia patológica de otras enfermedades que producen el parkinsonismo. Algunos auxiliares diagnósticos para la EP son la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) y la imagen por resonancia magnética (IRM). Los estudios de imagen molecular se utilizan con marcadores que demuestran una pérdida de neuronas dopaminérgicas pre-sinápticas, como el  $\beta$ -CIT, DTBZ o FDOPA, y la resonancia magnética es utilizada para descartar lesiones estructurales o cambios propios de otras entidades. En la actualidad, no existen marcadores séricos o de líquido cefalorraquídeo (LCR) para un diagnóstico certero; sin embargo están disponibles en investigación y un conjunto de marcadores (Por ejemplo: alfa-sinucleína, proteína tau y tau fosforilada y Neurofilamento de cadena ligera o NF-L) tiene cierta utilidad en diferenciar pacientes con EP de parkinsonismo atípicos [9]. Los estudios de Neurofisiología no están indicados como parte del protocolo diagnóstico, excepto cuando se sospecha una patología asociada con afectación del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP).

### **Tratamiento sintomático**

Los fármacos que mejoran las concentraciones intracerebrales de dopamina o estimulan a los receptores de la dopamina son el pilar de tratamiento de los síntomas motores. Estos medicamentos incluyen a la levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoamina oxidasa tipo B, inhibidores de la COMT y la amantadina. Hasta el momento, ninguno de ellos ha demostrado tener propiedades neuroprotectores o tener efectos modificadores de la enfermedad. En términos generales, la terapia con medicamentos no necesita ser iniciada en el momento del diagnóstico para todos los pacientes, aunque hay poca justificación para retrasar el mismo. El tratamiento debe iniciarse cuando los síntomas causen discapacidad o algún malestar al paciente, con el objetivo de mejorar la función y la calidad de vida. La bradicinesia y la rigidez suelen responder adecuadamente a los tratamientos dopaminérgicos en la enfermedad temprana. Los agonistas dopaminérgicos o la levodopa son necesarios cuando los síntomas alcanzan una severidad suficiente para causar una discapacidad. En contraste con la bradicinesia y rigidez, el temblor tiene una inconsistente respuesta a las terapias de reemplazo de la dopamina y fármacos anticolinérgicos tales como trihexifenidilo pueden ser eficaces

para el temblor. Las complicaciones de la enfermedad requieren de un tratamiento específico que incluye el aumento en la frecuencia de las tomas o estrategias para una terapia dopaminérgica continua en el caso de fluctuaciones y la adecuación de los dopaminérgicos o la inclusión de amantadina en las discinesias. Terapias quirúrgicas, sobre todo la Estimulación Cerebral Profunda, en candidatos adecuados es de gran ayuda para el manejo de estas complicaciones de la enfermedad y actualmente representan una estrategia de uso habitual en la clínica. El tratamiento de los síntomas no motores conlleva un número creciente de medicamentos y estrategias específicas para cada uno de los síntomas dependiendo de su gravedad.[9].

### **Enfermedad de Parkinson y la asociación de disfunción sensitivo-motora.**

Aunque el conocimiento actual atribuye que los trastornos del movimiento se deben a una disfunción de los circuitos entre la corteza motora y los núcleos basales, las anomalías en las entradas aferentes periféricas o en su procesamiento central pueden interferir con la ejecución de la respuesta motora. Varias observaciones han sido informadas acerca de esto, previamente se ha documentado que los pacientes con EP requieren de una excesiva información visual durante las tareas de movimiento, lo que sugiere que la propiocepción probablemente está afectada en esta enfermedad [10].

La alteración de la regulación propioceptiva, posiblemente relacionado con la aparición de reflejos anormales de estiramiento muscular, podría ser una parte importante para la generación de movimientos hipométricos o bradicinesia. Los estudios con potenciales evocados somatosensoriales (PESS), la inhibición pre-pulso y los potenciales relacionados con eventos apoyan la hipótesis de anomalías centrales de la integración sensorio-motora en la EP. Si bien la disfunción sensorial es frecuente en algunos trastornos del movimiento, sobre todo en la distonía focal donde funciones sensoriales específicas como la cinestesia y la discriminación espacial-temporal pueden verse afectadas y modificadas con manipulación sensorial, en la EP esta alteración aún no está bien establecida [10].

Además de los síntomas sensoriales, es importante reconocer que la retroalimentación sensitiva periférica participa en la ejecución y la planificación de los movimientos voluntarios. Como parte de los síntomas no motores más prominentes en la EP las alteraciones sensoriales están bien documentadas como: dolor, acatisia, alteraciones en la percepción sensorial, hiposmia y alteraciones en la visión. El dolor de hombro puede ser una de las primeras manifestaciones de la EP que a menudo precede a los síntomas motores por varios años. [10].

El dolor en la EP tiene varias causas, que incluyen alteraciones musculoesqueléticas, distonía, dolor radicular, dolor neuropático o con origen central. Algunas observaciones apoyan a los mecanismos centrales del dolor. Por ejemplo, un umbral al dolor más bajo, en particular con el calor en pacientes con EP se puede normalizar al tratarse con levodopa, con estimulación del núcleo subtalámico o del globo pálido, lo que proporciona evidencia de que el procesamiento sensorial central (los núcleos basales en particular) es anormal en la EP [11,12,13].

La distinción de las formas, la orientación y la textura de un objeto por medio del tacto y la manipulación de un objeto en el espacio, también se ven afectadas en pacientes con EP lo que proporciona evidencia adicional de un procesamiento propioceptivo defectuoso en la enfermedad. Se han demostrado anomalías

en la percepción sensorial y la integración propioceptiva principalmente con el uso del sentido cinestésico, la percepción consciente de la posición de las extremidades y el movimiento en el espacio [14, 15,16]. Finalmente, el deterioro de la función sensitiva discriminativa en la EP se comprobó por al observar un aumento del umbral de discriminación temporal somestésica que se ha correlacionado con la deficiencia de la dopamina estriatal en la tomografía por emisión de positrones (PET). No está claro si la terapia dopaminérgica aumenta la percepción cinestésica, pero sí parece mejorar la función sensorial discriminativa [17].

Las alteraciones en la marcha y el equilibrio son algunos de los síntomas más incapacitantes en los pacientes con EP y tienen un origen multifactorial que se explican en parte por una disfunción de la integración multimodal y retroalimentación de los sistemas vestibular, visual y propioceptivo. Los pacientes con la EP requieren de su información visual para la percepción del movimiento hacia adelante para la generación y el mantenimiento de movimientos coordinados. Es por ello, que los episodios de congelamiento de la marcha se pueden producir cuando se interrumpe la información visual. Las alteraciones en el equilibrio y el desplazamiento de los pies al caminar son más notables cuando las señales visuales se bloquean y los pacientes dependen solamente en la retroalimentación propioceptiva [18, 19,20]. Trucos o maniobras tales como patear un bastón, rebotar una pelota mientras caminan o pasar por encima de una línea se pueden utilizar para superar la congelación de la marcha (también conocida como acinesia con bloqueo motor). Además, se ha observado una cinesia paradójica, que se manifiesta por la capacidad repentina para superar la acinesia con una oleada de energía emocional, a menudo precipitada por un estímulo sensorial, demostrando que los circuitos motores en pacientes con EP pueden estar intactos, pero en el contexto de la enfermedad hay dificultad para acceder a estos circuitos. Debido a que la iniciación y la ejecución del movimiento en la EP se hace más dependiente conforme la enfermedad progresa, es probable que una información propioceptiva defectuosa pudiera tener un papel en la fisiopatología de la congelación relacionada con la EP. El procesamiento cinestésico deteriorado podría explicar por qué los pacientes con EP dependen en gran medida la información visual como un proceso compensatorio para generar y mantener los movimientos necesarios para la marcha [21]. El deterioro de los movimientos automáticos en la EP se ha atribuido a la pérdida de neuronas en el tálamo centromediano, de proyecciones a regiones del cuerpo estriado sensoriomotor [22,23] y a la hiperactivación del cerebelo [24].

### **Propuesta fisiopatológicas de la desintegración sensoriomotriz.**

Los núcleos basales están entre la corteza cerebral y el tálamo y tienen conexiones de fibra densas entre ellos. Estas conexiones forman 4 a 5 haces distintos para permitir el procesamiento paralelo de la información. Entre ellos, el más estudiado es el haz motor, que consta de 2 vías, la vía directa e indirecta. La vía directa desinhibe la inhibición potente del globo pálido interno (GPI) y la sustancia negra parte reticulada (SNpr) en los núcleos talámicos ventrolateral (VL) con un resultado neto de facilitación de la corteza motora. Por el contrario, la vía indirecta ejerce un efecto inhibitor. En general, este sistema dual proporciona un mecanismo que centra su efecto sobre las neuronas corticales seleccionadas. El papel funcional del haz en el control motor no se ha entendido con precisión. Varias líneas de evidencia se han presentado recientemente para apoyar la hipótesis de que este mecanismo se utiliza para enfocar la salida a un grupo específico de músculos necesarios para realizar una tarea específica. Observaciones recientes en distonía y parkinsonismo sugieren que esta operación es posible gracias a la apertura del canal sensorial de las aferencias sensoriales de retroalimentación que se esperan durante el movimiento. Así, una de las funciones más importantes de los núcleos basales parece ser el de entrada sensorial para el control motor; una distonía, por ejemplo, puede ser causada por un desajuste entre la entrada sensorial y la salida motora y en parkinsonismo puede ser visto como un trastorno del control de la ganancia de esta integración sensitivo-motora [25].

## Resultados de diversos estudios de Neurofisiología clínica en pacientes con EP.

Mientras que la dopamina no es un importante neurotransmisor en las vías visuales centrales, la retina es rica en dopamina. Estudios en humanos y animales sugieren que los potenciales evocados visuales (PEVs) se encuentran anormales en pacientes con EP que puede ser debido a un trastorno bioquímico y electrofisiológico en la retina. En un estudio de 1978 (35 casos vs 26 controles) Bodis- Wollner and Yahr documentaron que 2/3 de los pacientes con EP tenían latencias anormales en los PEVs, superando 2 desviaciones estándar de la media, aquellos con terapia con levodopa las latencias fueron menos prolongadas sugiriendo que las vías catecolaminérgica tienen efectos directos o indirectos en la generación de potenciales evocados visuales que pueden estar relacionada con las conexiones extrapiramidales de la corteza visual, así como las neuronas dopaminérgicas de la retina [26]. Similares resultados fueron obtenidos por Gawel en 1981 (47 casos vs 26 controles) reportando un aumento de la latencia de P100 con variaciones después de la ingesta de levodopa [27]. Tomando como base de referencia los estudios previos, Nightingale en 1986 realizó tanto PEVs como electroretinograma patrón (ERGP) en pacientes con enfermedad de Parkinson vs un grupo control, encontrando en el grupo de enfermos una disminución de la amplitud tanto de las respuestas retinianas como en las corticales; adicionalmente observó una relación significativa entre la latencia de P100 y la amplitud de ERGP, sugiriendo que la anormalidad de los PEVs en pacientes con enfermedad de Parkinson es en parte secundaria a una anomalía de la propia retina [28]. Bodis-Wollner en 1997 propuso que si bien existe una deficiencia dopaminérgica retiniana también parece haber una disfunción más allá de la retina que afecta también los PEVs [29]. En 1993, Muthane reportó un aumento de las latencias tanto en los PEVs como en los PEATC en pacientes con EP de inicio temprano [30]. Otro estudio prospectivo encontró latencias interpico de los PEATC con > 2.5 desviaciones estándar en 6 de 14 pacientes con EP vírgenes a tratamiento, 3 en el intervalo III-V, 2 en el I-V y 1 en el intervalo I-III; adicionalmente encontró un aumento de las latencias absolutas en 11 sujetos: 4 de la onda V, 3 de la onda III, 2 de la onda II y 3 en la onda I. La ausencia de una o más ondas fue observada en 12 pacientes, siendo la más afectada la onda II [31]. En un estudio más reciente, Chunyan Liu y colaboradores evaluaron a 52 pacientes con EP realizando tanto PEVs como PEATC encontrando un aumento de las latencias de N75, P100 y N145 sin ningún cambio en la amplitud de P100. Las latencias absolutas de la onda III y V además de las latencias interpico de los intervalos III-V y I-V estuvieron significativamente prolongadas comparadas con un grupo control. Los autores concluyen que sus resultados aportan datos de que la disfunción del tallo encefálico y de la vía auditiva puede estar afectada más allá de la sustancia negra y el estriado en pacientes con EP, sugiriendo que tanto los PEVs como los PEATC pueden ser herramientas eficaces para detectar los cambios funcionales del tallo encefálico en pacientes con EP y pueden ayudar en el pronóstico y la evaluación de la gravedad de la enfermedad [32].

Se han estudiado también las alteraciones de los PESS en pacientes con EP. En 1998 un estudio en pacientes con EP en estadios avanzados mostró una depresión de las respuestas corticales (N30) en las regiones frontales, la amplitud de esta respuesta suele mejorar posterior a la aplicación de apomorfina, sugiriéndose como un probable predictor de respuesta clínica en la enfermedad [33]. El origen de N30 pareciera ser dependiente del área motora suplementaria (AMS), Pierantozzi en 1999 observó tanto la latencia como la amplitud de las respuestas parietales (N20 y P25) y frontales (N30) en 6 pacientes con EP que fueron sometidos a cirugía funcional bilateral, 4 en el globo pálido interno (GPI) y 2 en el núcleo subtalámico (NST) y observó que el potencial cortical N30 mostró un aumento de amplitud notable durante la administración de apomorfina así como durante la estimulación cerebral, mientras que N20 y P25 no variaron en cualquier condición [34].

Actualmente más allá de las alteraciones centrales, ya bien documentadas, las alteraciones periféricas han comenzado a tener mayor atención. La neuropatía periférica (NP) en la EP es un tema aún debatible, algunos proponen que es una entidad relacionada al tratamiento crónico con levodopa sobre todo en las fibras gruesas con daño axonal, mientras que otros apoyan que pudiera corresponder a un proceso neurodegenerativo propio de la enfermedad que involucra tanto el SNC como el SNP. Esta última, con afección a fibras pequeñas [35]. Una tercera hipótesis relaciona la neuropatía con la acumulación temprana y abundante de  $\alpha$ -sinucleína en las terminales nerviosas periféricas, la base de esta última está relacionada a los resultados de 2 estudios en el 2014 donde se documentó inclusión de  $\alpha$ -sinucleína en biopsias de piel (tanto proximal como distal) correlacionándose con neuropatía de fibras pequeñas [36,37].

Por otro lado, el temblor es un síntoma cardinal de la EP que ha sido asociado a la mononeuropatía del nervio mediano secundario a un síndrome del túnel del carpo (hasta 16.2%) muy probablemente relacionado a microtraumas repetitivos focales [38,39,40]. Otras mononeuropatías han sido asociadas a deformidades de manos o pies, secundarios a posturas distónicas y/o rigidez condicionando de forma crónica neuropatías por atrapamiento [40].

## 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EP es un trastorno neurodegenerativo que involucra múltiples sistemas. El deterioro de la marcha y la gravedad de la enfermedad han sido relacionadas predominantemente con la disfunción de sistemas motores relacionados a la degeneración de centros dopaminérgico y/o colinérgicos tanto en el tallo cerebral como en el prosencefalo basal. Estos centros han sido los más estudiados en este apartado pero en investigaciones recientes se ha documentado múltiples disfunciones sensitivas que involucran la inervación sensitiva especial (visual, olfativa y auditiva), neuropatías (tanto de fibras nociceptivas delgadas como propioceptivas gruesas) o sistemas de conducción central (cordón posterior), estas anomalías son relativamente sutiles lo que dificulta el diagnóstico clínico, interesantemente la relación de estas anomalías con la gravedad de la enfermedad ha sido poco estudiada y la poca información en la literatura es inconsistente. Los estudios de Neurofisiología pueden demostrar más fácilmente estas disfunciones, utilizando para ello los estudios de neuroconducción así como los potenciales evocados multimodales y así correlacionar los resultados con el grado de severidad de síntomas motores, como la marcha, así como con otros no motores.

## 3) HIPÓTESIS

### Hi:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática muestran una correlación entre las alteraciones en los estudios de neuroconducción y/o potenciales evocados multimodales con el grado de severidad de la marcha.

### Ho:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática no muestran una correlación entre las alteraciones en los estudios de neuroconducción y/o potenciales evocados multimodales con el grado de severidad de la marcha



#### **4) OBJETIVOS**

General:

Determinar la asociación de las alteraciones neurofisiológicas de múltiples sistemas y el grado de alteración de la marcha en pacientes con EP

Específicos:

Determinar las alteraciones de la vía propioceptiva con PESS en pacientes mexicanos con EP.

Determinar las alteraciones de la vía visual prequiamástica con PEV en pacientes mexicanos con EP.

Evaluar las fibras gruesas del sistema nervioso periférico con ENC sensitiva y motora en pacientes mexicanos con EP.

Evaluar la vía auditiva periférica y central con PEATC en pacientes mexicanos con EP.

Determinar la frecuencia de mononeuropatías en pacientes mexicanos con EP.

#### **5) JUSTIFICACIÓN.**

La EP es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto, es la segunda causa más frecuente de enfermedad degenerativa después de la demencia de Alzheimer. Se ha estimado que la incidencia de esta enfermedad en mayores de 60 años es de 13.4 por 100,000 habitantes /año en Estados Unidos. La prevalencia de la EPI se ha estimado que es del 0.3% y cerca del 2% en personas mayor a 60 años. Algunos estudios reportan una mayor prevalencia en hombres que en mujeres.

En el mundo la EP afecta actualmente de 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada por lo tanto se considera un problema de salud pública. En México se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) es la cuarta causa de consulta de neurología [44]. La edad media de aparición es a los 55 años afectando una población aún económicamente activa y se calculándose una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años.

En el manejo óptimo de esta enfermedad se incluyen la detección oportuna tanto de las alteraciones motoras como no motoras que el paciente irá presentando durante el curso de su enfermedad y que tendrán una repercusión importante en la calidad de vida. Los estudios neurofisiológicos podrían ayudar al diagnóstico oportuno de múltiples disfunciones que pudieran estar relacionadas con el grado de la alteración de la marcha por lo que la justificación de este estudio tiene mucha relevancia tanto clínica como de investigación otorgándole al paciente un mejor manejo integral de la enfermedad, un mejor apego a tratamiento y por ende la calidad de vida.

El INNN es un centro de tercer nivel que tiene una gran población de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática con diversos grados de severidad de la enfermedad, aunado a esto se cuenta con un servicio de Neurofisiología clínica con equipos capaces de detectar estas anomalías haciendo factible la realización de este estudio.

## 6) METODOLOGÍA

### 6.1 Diseño

Según la clasificación de Feinstein (Feinstein, 1995) para la arquitectura de la investigación, el estudio queda resumido de la siguiente manera.

Transversal descriptivo

Analítico

### 6.2 Población y muestra

Se incluyeron 100 pacientes con EP provenientes de la Clínica de Trastornos del Movimiento de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde enero 2016 a mayo 2018. La información se obtuvo de los expedientes de pacientes ingresados en la base de datos del grupo de trabajo de trastornos del movimiento con diagnóstico de EPI diagnosticado según los Criterios Clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson (EP) del Reino Unido. Se utilizaron 25 controles saludables para las velocidades de neuroconducción y 34 para los Potenciales Evocados Multimodales, los controles fueron obtenidos de 2 estudios que previos con realización tanto neuroconducción nerviosa como potenciales evocados multimodales en población mexicana sana del INNN del 2013 al 2014 (41, 42). *Ver apéndice 1.*

## 7 Criterios de selección del estudio

- Enfermos con diagnóstico de EP.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Expediente clínico completo.
- Haber acudido a la consulta de la Clínica de Trastornos del Movimiento para confirmar la sospecha después de la apertura de expediente.
- IRM de encéfalo sin evidencia de lesión estructural o signos que hagan sospechar otra entidad degenerativa.
- Historia clínica completa.
- Consentimiento informado para la realización de estudios Neurofisiológicos.

## 8 Criterios de exclusión.

- Antecedentes de alguna otra enfermedad neurológica o enfermedad psiquiátrica como demencia, antecedente de neuropatía, enfermedades cerebrovasculares, trastorno ansioso-depresivos, trastornos psicóticos, enfermedades oftalmológicas y auditivas.
- Parkinsonismos secundarios.
- Enfermedades sistemáticas.
- Cirugías en regiones cervicales y/o lumbares.
- Pacientes con Estimulación Cerebral Profunda.
- Antecedente de trauma raquímedular.



## 9 Variables

- De la hoja de recolección de datos se obtuvieron variables **cualitativas** como son: género, lugar de procedencia, ocupación, tratamiento empleado, presencia o ausencia de neuropatía, tipo de neuropatía ( axonal o desmielinizante), presencia o ausencia de disfunción visual prequiasmática, tipo de alteración alteración visual ( axonal o desmielinizante), grado de la disfunción de la vía visual prequiasmática, presencia o ausencia de alteración de los PEATC y su nivel de disfunción (periférica o central), nivel de alteración de los PESS ( periférico, radiculomedular, bulbar, subcortical , tálamo-cortical).
- Las variables **cuantitativas**: la edad, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, gravedad de la enfermedad con la escala UPDRS III, etapa de la EPI con la clasificación Hoehn y Yahr (H & Y ) , media de los resultados absolutos y relativos de los diferentes estudios Neurofisiológicos ( NCM, NCS, latencia y persistencia de la onda F, latencia amplitud del reflejo H, latencia de las respuestas de los PESS, PEV y PEATC).
- Las variables independientes son los síntomas motores (bradicinesia, rigidez, temblor, alteraciones del equilibrio y problemas de la marcha como congelamientos, además de la presencia de síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson como hiposmia, estreñimientos, alteraciones del sueño o de la memoria.
- Las variables dependientes serán las mediciones de los diferentes estudios neurofisiológicos como las velocidades de conducción, los tiempos de conducción central en PESS, las latencias interpico en PEATC y las latencias de integración cortical P100 en los PEVs.

## 10 Métodos

Todos los pacientes inscritos se sometieron a una historia clínica detallada y una serie de exámenes clínicos. La exploración neurológica de todos los pacientes incluyó minimal mental de estado mental (MMSE) y MoCA para determinar el estado cognitivo. La gravedad de la enfermedad se evaluó mediante UPDRS-III y la etapa de la EPI se evaluó mediante la clasificación de H & Y. Las evaluaciones oftalmológicas se realizaron forma clínica con una prueba de agudeza visual (tabla de Snellen) y una prueba de color de Ishihara. Las pruebas auditivas incluyeron pruebas audiométricas estándar de tono puro y conducción ósea (pruebas de Rinné y Weber). Todos los pacientes estaban en mono o biterapia dopaminérgica. Los pacientes fueron evaluados en el estado "on" después de la dosis matutina del fármaco. Se calculó la dosis diaria de L-dopa y de los agonistas dopaminérgicos transcritos como "dosis equivalente de dopa".

El equipo que se utilizó fue un electromiógrafo Viking Quest Nicolet 4 channels complete. Para la realización de los PEVs se utilizó un patrón de tablero a cuadros blanco-negro (de 2 x 2 cm) en un monitor de televisión con una dimensión de 32 cm de largo x 24 cm de alto, con un ángulo de visión de 20°. Los patrones tenían un contraste del 60% y la luminancia media era de 300 cd / m<sup>2</sup>. La frecuencia de inversión de cuadros fue de 1.3 Hz con una distancia del observador de 100 cm de la pantalla. El electrodo activo se colocó en Oz con referencia a FPz y la tierra en la mastoides. La observación fue monocular, y ambos ojos fueron examinados por separado en cada sujeto, se obtuvieron 2 réplicas promediadas cada una con 150 estímulos. De cada ojo por separado se midieron las latencias N75, P100, N145 y la amplitud P100. El electrodo activo de los PEATC se colocó en la mastoides ipsilateral al estímulo, mientras que el electrodo de referencia en la Cz', el electrodo de tierra en Fpz. El estímulo en el oído a explorar fue con un clic de 0,1 ms, cuya frecuencia fue de 11,1 Hz, tipo rarefacción con una intensidad de 80- 90 dB nHL, en el oído contralateral se utilizó enmascaramiento de ruido blanco de 40-45nHL, se obtuvieron 2 réplicas promediadas en cada oído, cada una con 2000 estímulos. El tiempo de barrido fue en 10 ms, ambos oídos se estudiaron por separado en cada sujeto. Se midieron las latencias de las ondas I, III, V, las latencias interpico (LIP) de

las ondas I-III, III-V, I-V , la relación de la amplitud complejo IV-V/ I no se tomó en cuenta por los diferentes grados de disfunción periférica en los pacientes.

Para obtención de PESS de las extremidades superiores se utilizaron 4 canales, estimulándose el nervio mediano, el cátodo se colocó 4 centímetros proximales al pliegue cutáneo de la muñeca entre los tendones de los músculos palmar longus y flexor carpi radialis. El ánodo se colocó 2 cm distal. Para el registro de las respuestas corticales ( N20, P22) se colocó el electrodo activo 2 cm posterior a C3 y C4 del sistema 10-20 ( también denominado C3' y C4' contralateral al estímulo ) sitios que representan la corteza somatosensorial primaria contralateral, el electrodo de referencia se colocó en FPz . Para los registros subcorticales (P14, N18) se utilizó la corteza somatosensorial primaria ipsilateral (C3' ó C4' ipsilateral el sitio del estímulo) , el electrodo de referencia se colocó en el punto de Erb contralateral. Para registro de respuestas bulbocervicales (N11, N13) se colocó el electrodo activo en un punto proximal a la quinta vértebra cervical (C5) con referencia hacia FPz. Las respuestas periféricas ( N9 ) se obtuvieron colocando el electrodo activo en el punto de Erb ipsilateral con referencia al punto de Erb contralateral. El electrodo de tierra para todos los montajes descritos fue la mastoide.

Para la obtención de PESS de extremidades inferiores se estimuló el nervio tibial posterior, colocándose el cátodo en un punto intermedio entre el maléolo medial del tobillo y el tendón de Aquiles, el ánodo se colocó 2 cm distal al cátodo. Para la obtención de respuestas corticales (P37, N45) se colocó un solo electrodo activo en un punto situado a 2 cm posterior de Cz (Cz'), el electrodo de referencia fue colocado en FPz. No se utilizaron respuestas cervicales por la pobre integración de los potenciales previamente referidos en la literatura, pero si se colocó electrodo para el registro del potencia lumbar (N21) , el electrodo activo se colocó en un punto situado entre T12- L1, el electrodo de referencia se colocó en un punto situado sobre la cresta iliaca contralateral. Para las respuestas periféricas se colocó el electrodo activo (ipsilateral al estímulo) en el hueso poplíteo (Hp) con referencia hacia el Hp contralateral. El electrodo de tierra fue colocado en mastoide para todos los montajes.

Para la obtención de respuestas promediadas de PESS en extremidades superiores el estímulo fue de 0.2 ms, con una frecuencia de 5.1 Hz, para las extremidades inferiores se utilizó un estímulo de 0.2 ms y una frecuencia de 2.3 Hz, los filtros utilizados estuvieron entre 20 Hz y 3kHz. No se utilizó filtro Noch. Se realizaron NCM y ondas F's del nervio mediano, cubital, tibial y peroneo, además de NCS de los nervios mediano, cubital y sural, adicionalmente se realizó reflejo H en todos los pacientes y estimulación en segmentos cortos para el nervio mediano en los casos con prolongación de los valores absolutos o relativos de la latencia distal del nervio mediano, esto con la finalidad de descartar síndrome del túnel del carpo subclínico ( Inching con el método de Kimura, siendo diagnóstico cualquier cambio abrupto de latencia > 0.5 ms entre segmentos , sugiriendo desmielinización focal). Todas estas respuestas fueron realizadas con técnicas estándares con estimulación supramaximal previamente establecidas por la literatura. La información obtenida de cada expediente y estudios realizados son confidenciales, se firmó un consentimiento y no se afectó la estabilidad personal de cada paciente, cumpliéndose la normatividad derivada de la última declaración de Helsinki [43]. *Ver apéndice 2*

## 11 Análisis Estadístico

Se realizó una estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, utilizando medias y desviación estándar para variables cuantitativas y valores absolutos y porcentajes para variables cualitativas. Los datos serán analizados con el programa SPSS IBM versión 20 Se aplicará la prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney para datos cuantitativos y prueba de chi-cuadrada y la prueba exacta de Fisher para datos cualitativos. Todos los valores de p menores 0.05 serán considerados estadísticamente significativos.

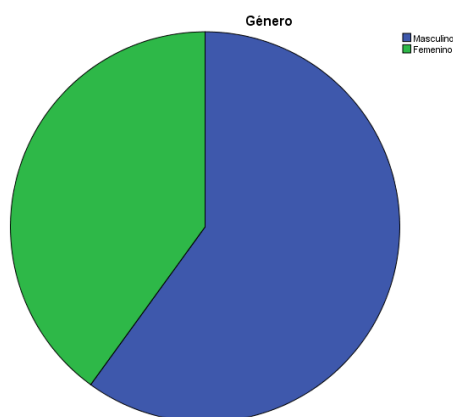
## 12 Resultados.

Un total de 100 pacientes fueron incluidos al estudio, 60% hombres (n=60) y 40% son mujeres (n=40), la edad media fue de 59.6 años (DE 12.1 años), la edad mínima fue de 25 y la máxima de 83 años. La media de la edad de inicio de los síntomas fue de 59 años (DE 11.4 años) con un mínimo a los 21 y un máximo a los 77 años. Hubo un retardo en el diagnóstico de 2 años antes de la llegada al INNN. Ver tabla III

### Características clínicas.

El temblor fue el primer síntoma inicial observado en un 62% de la población (n=31), la rigidez y la bradicinesia se presentó en el 20 % (n=10) y solo un 10 % presentó trastorno de la marcha como el primer síntoma de la enfermedad (n=5). Ver tabla III.

Al comparar el inicio de los síntomas por lateralidad se observó que un 54% de la población (n=27) inició en el lado derecho seguido de un 34% (n=17) del lado izquierdo y solo un 12 % fue indistinto (n= 6). Ver tabla I



En la última evaluación se pudo determinar que un 18 % no camina o tiene graves problemas para caminar sin ayuda (n=9) mientras que el 80% camina de forma independiente. Congelamientos de la marcha se presentaron en el 34% de la población (n= 17) y al menos un 40% de la población presentó alguna caída relacionado a su enfermedad (n= 20). Ver tabla III

La media de la dosis actual total de levodopa/día (DAL) fue de 639 mg (DE 367.7 mg) con un mínimo de 0 mg y un máximo de 1500 mg, la media de la dosis actual equivalente de levodopa (DAEL)/día fue de 728 mg (DE 373.4 mg), con un mínimo de 0 y un máximo de 1575mg. Ver tabla III

La severidad de las alteraciones motrices fue valorada por la UPDRS sección 3, de un total de 108 puntos emitidos por esta sección, nuestra población presentó una media de 25 puntos con una desviación estándar de  $\pm 13.4$ . Ver tabla III

### Características Neurofisiológicas.

A todos nuestros pacientes se les realizaron estudios neurofisiológicos previamente descritos, observándose que un 80% (n= 40) presentó alguna anormalidad en los estudios de neuroconducción, estas anormalidades van desde una polineuropatía o mononeuropatía hasta valores subclínicos de prolongación o ausencia de alguna respuesta tardía (onda F o H).

Tabla III- Variables socio demográficas y clínicas.

	<b>Total</b>
Sexo n (%)	Femenino 40(40)
	Masculino 60(60)
Edad inicio <b>sintomático</b> , <i>media (DE)</i>	57.9(12.4)
Edad actual, <i>media (DE)</i>	60 (11.1)
<b>Edad del diagnóstico</b> <i>media (DE)</i>	57.9(12.0)
<b>Síntoma inicial (%)</b>	Temblor 63 (62)
	Rigidez- Bradicinesia 20(20)
	Mixto 2 (2.0)
	Trastorno de la marcha 10 (10.0)
	Otros 6 (6,0)
<b>Lado de inicio (%)</b>	Derecho 54 (54,0)
	Izquierdo 34(34,0)
	Indistinto 12 (12,0)
<b>Camina (%)</b>	Si 80(80.0)
	No 18 (18.0)
	Se desconoce 2 (2.0)
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	Si 34(34.0)
	No 66(66.0)
<b>Caídas (%)</b>	Si 40(40)
	No 60(60)
<b>DAL /mg/día</b> <i>media (DE)</i>	367 (367.7)
<b>DAEL mg/ día</b> <i>media (DE)</i>	373 (373.4)
<b>UPDRS 3 total/</b> <b>108puntos</b> <i>media (DE)</i>	13.4 (13.4)

DE: Desviación estándar; DAL: Dosis actual de levodopa en mg/día; DAEL: Dosis actual equivalente a levodopa en mg/día.

### Polineuropatías.

Un 18 % de la población (n=9) presentó polineuropatía, predominando la de tipo axonal simétrica con mayor afectación para las extremidades inferiores con 44% (n=4), seguido de la variedad desmielinizante asimétrica con 33.3% (n=3). El mecanismo de la polineuropatía fue en 55% por daño axonal como mecanismo fisiopatológico primario (n=5) y un 44.5% con mecanismo desmielinizante (n=4). Por tipo de fibras, se encontró que la afectación más frecuente involucró tanto fibras motoras como sensitivas (sensitivo-motora) en un 77% y solo un 22% fue motora pura. Ver tabla IV

Tabla IV. Frecuencia y tipo de polineuropatías y mononeuropatías.

		<b>Total</b>
<b>Neuroconducción (%)</b>	Normal	84(84)
	Anormal	16(16)
<b>Polineuropatía (%)</b>	Si	26 (26)
	No	74(74)
<b>Distribución de polineuropatía (%)</b>	Axonal simétrica	3(3.0)
	Desmielinizante simétrica	2 (2.0)
	Axonal simétrica con > afectación a Ext. Inf. (distal).	17(17%)
	Desmielinizante asimétrica con > afectación a Els.	4(4)
<b>Tipo de polineuropatía</b>	Axonal	5(55.5)
	Desmielinizante	4( 44.5)
<b>Fibras involucradas</b>	Motora pura	2(22.2)
	Sensitivo-motora	7(77.7)
<b>Grado de polineuropatía</b>	Leve	4 (44.4)
	Moderada	3 (33.3)
	Severa	1 (11.1)
	Muy severa	1 (11.1)
<b>Mononeuropatía</b>	Si	33 (66.0)
	No	17 (32.0)
<b>Mononeuropatías solas o combinadas.</b>	n. mediano	9 (18)
	n. peroneo	5 (10)
	n. sural	5 (10)
	nn .mediano y peroneo	7 (14)
	nn. tibial y peroneo	1 (2.0)
	nn. peroneo y sural	5 (10.0)
	nn. mediano y sural	1 /2.0)

n: nervio; nn: nervios.

Al analizar por severidad se observó que la mayor parte de los casos fueron casos leves con el 44.4 %, seguido de moderado con un 33%, los casos más severos fueron solo 2 que representaron el 22.2%. *Ver tabla IV.*

### **Mononeuropatías.**

Se observó que el 66% de la población presentó algún tipo de mononeuropatía ya sea un solo nervio o 2 nervios de forma simultánea, la mononeuropatía aislada más frecuente fue la del nervio mediano con 18%, y la combinación de afectación de 2 nervios fue para el nervio mediano y peroneo simultáneamente con 14 % del total. *Ver tabla IV.*

### **Mononeuropatía del nervio mediano.**

Al analizar de forma aislada la mononeuropatía del nervio mediano, se observó que un 34% de nuestra población (n=17) presentó mononeuropatía desmielinizante del nervio mediano por compresión a nivel del túnel del carpo. El 52% de estos casos la afección fue bilateral (n=9), seguido del lado derecho con 35% (n=6) y solo 11.7 % del lado izquierdo (n=2). Del total de casos de túnel del carpo se observó que un 35% presentaba degeneración axonal secundaria (n=6). Adicionalmente se determinó la severidad utilizando la técnica de *Kimura* y estimulando el nervio mediano en el túnel del carpo con segmentos cortos de 1 cm y se midió la latencia entre un potencial y otro (normal <0.5ms). El 47% de los casos fue leve, el mismo porcentaje fue para los casos moderados y un 5.8% representó un caso severo. *Ver tabla V.*

Tabla V. Características de la mononeuropatía desmielinizante del nervio mediano/ NCM .

		<b>Total</b>
<b>Túnel del carpo (%)</b>	Si	17 (34.0)
	No	33 (66.0)
<b>Lateralidad del túnel del carpo</b>	Derecho	35.7 (35.7)
	Izquierdo	11.7 (11.7)
	Bilateral	52 (52.0)
<b>Degeneración axonal secundaria del n. mediano.</b>	Si	35 (35.0)
	No	64 (64.0)
<b>Grado de severidad por método de Kimura, ms (%)</b>	Leve ( $\geq 0.5$ -1.5)	47 (47.0)
	Moderado (1.6-3.0)	47 (47.0)
	Severo (3.1- 4 )	5.8 (5.8)
	Muy severo > 4.1	0 (0.0)

NMC: Neuroconducción motora; Método de Kimura: estimulación del nervio mediano en segmentos cortos de 1 cm por debajo y por encima del pliegue distal de la muñeca.

### **Mononeuropatía del nervio peroneo.**

Un 36% de la población presentó afección del nervio peroneo ya sea de forma aislada del o bien afección simultánea con otros nervios. EL 50 % de los casos fue bilateral (n= 18) y el mismo porcentaje fue unilateral

(n=18), de los casos bilaterales se observó que la mayor parte de los casos tienen una afección moderada representando el 44%. Los casos unilaterales presentan una afectación severa con el 55%. El mecanismo fisiopatológico fue desmielinizante en el 44% y axonal en el 55.5% de los casos respectivamente. Ver *Tabla VI*

Tabla VI. Características de las mononeuropatías de los nn. peroneo (NCM) y sural (NCS).

		<b>Total</b>
<b>Mononeuropatía del n. peroneo (%)</b>	Si	36 (36.0)
	No	64 (64.0)
<b>Tipo de afección (%)</b>	Unilateral	18 (50.0)
	Bilateral	18 (50.0)
<b>Grado de afección la mononeuropatía n. peroneo unilateral (%)</b>	leve	11 (11.1)
	Moderado	33 (33.3)
	Severo	55 (55.5)
<b>Grado de la mononeuropatía n. peroneo bilateral (%)</b>	Bilateral leve.	22 (22.2)
	Bilateral moderado	44 (44.4)
	Bilateral severo	33 (33.3)
<b>Mecanismo fisiopatológico de la mononeuropatía del n. peroneo (%)</b>	Desmielinizante	8 8(44.4)
	Axonal	55 (55.5)
<b>Mononeuropatía del n. sural (%)</b>	Si	24 (24)
	No	76 (76)
<b>Lateralidad y severidad de la mononeuropatía del n. sural (%)</b>	Unilateral moderado-severo	33 (33.0)
	Bilateral moderado-severo	66 (66.6)
<b>Tipo de mononeuropatía del n. sural (%)</b>	Desmielinizante	8.3 (8.3)
	Axonal	91 (91.7)
<b>Disfunción del reflejo monosináptico S1 (%)</b>	Si	28 (28.0)
	No	32 (32.0)

NCM: Neuroconducción motora; NCS: Neuroconducción sensitiva

### **Mononeuropatía del nervio sural**

Este tipo de mononeuropatía se observó en el 24% de la población ya sea aislada o simultánea con otro nervio. Todos los casos fueron con un grado de severidad moderado a severo, pero el 66% de estos fueron con afección bilateral y un 33% con afección unilateral. El mecanismo fisiopatológico más común en la mayor parte de los casos fue del tipo axonal con un 91.7%. Ver *tabla VI*.

### Reflejo monosináptico S1.

A 60 pacientes se les pudo realizar determinación de la amplitud y latencia de la onda H, excluyendo aquellos que presentaran alguna polineuropatía, con la finalidad de documentar si existe alguna afección proximal del reflejo monosináptico S1. Se observó que el 28% de la población total (equivalente al 46.6% de los que se les pudo realizar el estudio) presentó disfunción del reflejo monosináptico S1 (aumento de latencia absoluta o relativa lado a lado con o sin alteración en la amplitud o cronodispersión). Ver tabla VI

### Hallazgos en los PEATC

Un 22% de la población presentó algún tipo de disfunción en los PEATC (n=11), de estos la localización de esta disfunción fue predominantemente periférica en un 54.5% (n=6) y 45% presentó alguna disfunción central. Al analizar el porcentaje total de la disfunción un 18.2 % de los paciente presentó disfunción en un punto anatómico de la vía auditiva localizado entre el VIII NC y el puente caudal (PC) y 27.3% presentó disfunción entre el PC y el mesencéfalo caudal (MC). Ver tabla VII

### Hallazgos en los PEV

Un 18% de la población presentó disfunción en los PEV (n=9), el mecanismo fisiopatológico de la disfunción secundario a desmielinización fue del 55.6% (n=5) y secundario a disfunción axonal fue del 44.4% (n=4). Hubo mayor afección unilateral con 66.6% (50% desmielinizante y 50% axonal), la afección bilateral fue de 33%, predominantemente desmielinizante. El grado de disfunción fue leve en la mayoría de los casos con un 55.5% (n=5), seguido de un grado severo en un 33.3% (n=3). Ver tabla VII

Tabla VII. Hallazgos en los PEATC y PEV.

		Total
Disfunción de los PEATC (%)	Si	22 (22.0)
	No	78 (78.0)
Localización de la disfunción de los PEATC (%)	Periférico	54 (54.5)
	Central entre el VIII NC y el PC.	18 ( 18.2)
	Central entre el PC y el MC.	27 ( 27.3)
Disfunción PEV (%)	Sí	18 (18.0)
	No	82 (82.0)
Fisiopatología de la disfunción de los PEV (%)	Por disminución de la amplitud P100.	44 (44.4)
	Por aumento de latencia P100	55 (55.6)
Tipo y lateralidad de la disfunción de los PEVs (%)	Unilateral por latencia	33 (33.3)
	Bilateral por latencia	22 (22.2)
	Unilateral por amplitud	33 (33.3)
	Bilateral por amplitud.	11 (11.1)
Grado de afección de los PEV (%)	Leve	55 (55.5)
	Moderado	11(11.1)
	Severo	33 (33.3)

PEATC: potenciales evocados auditivos del tallo cerebral; PEV: potenciales evocados visuales; VIII NC: octavo nervio craneal; PC: puente caudal; MC: mesencéfalo caudal.



### Hallazgos en los PESS de las extremidades superiores.

Se observó en un 38% de nuestra población disfunción, el sitio anatómico con mayor disfunción fue en las proyecciones tálamo-corticales con 47.3 % (n=9), seguida de disfunción a nivel de los fascículos cuneiformes o llamados también potenciales bulbo-cervicales con 31.5% (n=6), un 10% de estos casos se presentó a nivel lemniscal y otro 10 % se debió a una disminución de la amplitud de N20 unilateral mayor del 50% comparándolo lado a lado. *Ver tabla VIII*

Tabla VIII. Hallazgos en los PESS de las 4 extremidades

		<b>Total</b>
<b>Disfunción de los PESS de ESs.(%)</b>	Si	38 (38.0)
	No	62 (62.0)
<b>Sitio anatómico de la disfunción de ESs. (%)</b>	Cordón cervical	31 (31.5)
	Lemniscal	10 (10.5)
	Tálamo-cortical	47 (47.3)
	Disfunción cortical por amplitud	10 (10.5)
<b>Disfunción PESS de Els (%)</b>	Sí	58 (58.0)
	No	42 (42.0)
<b>Sitio anatómico de la disfunción en Els. (%)</b>	Periférica	27 (27.5)
	Toraco-lumbar	13 (13.8)
	Toraco-lumbar sin descartar afección más rostral	17 (17.3)
	Disfunción periférica y toracolumbar.	3 (3.5)
	No se puede determinar sitio por ausencia de N21	37 (37.9)
<b>Disfunción periférica (%)</b>	Unilateral	25 (25.0)
	Bilateral	75 (75.0)
<b>Grado de severidad disfunción periférica (%)</b>	Unilateral severa con BC	25 ( 25.0)
	Bilateral severa con BC	37 (37.5)
	Bilateral leve	37 (37.5)

ESs: Extremidades superiores; Els: Extremidades inferiores; N21: potencial lumbar; BC: bloqueo de la conducción del estímulo.

### Hallazgos en los PESS de las extremidades inferiores.

Un 58% de la población presentó alguna anomalía en los PESS de extremidades inferiores, el sitio de mayor disfunción de este porcentaje no pudo localizarse por ausencia de N21, esto traduce que la disfunción pudiera estar en un punto situado entre potencial periférico y su trayecto hacia el potencial lumbar o bien entre el potencial lumbar y el trayecto del fascículo grácil hacia la corteza somatosensorial, principalmente los cordones toracolumbares, la disfunción toraco-lumbar bien definida (con PESS de ESs normales) representa dentro del porcentaje total de disfunción un 13.8 % (n=4), la disfunción toraco-lumbar no definida por probable afección rostral agregada (es decir con PESS de extremidades superiores anormales) representó un 17.3 % (n=5). Un 3.5 % representó anomalía simultánea tanto periférica como de los cordones posteriores toracolumbares (TCC HP-N21 y N21-P37, ambos con valores absolutos prolongados). Por último la disfunción periférica representó un 27.5 % (n=8) de los hallazgos anormales. Al clasificar la disfunción periférica, se observa que 2 de los 8 casos presentaron bloqueo absoluto de la conducción del estímulo de forma unilateral (no se observa ningún potencial), 3 casos presentaron el mismo bloque pero bilateral y 3 casos fueron disfunciones leves. *Ver tabla VIII*

### Análisis comparativo de los hallazgos neurofisiológicos y alteraciones motoras

Al correlacionar las alteraciones motoras dentro de ellas la marcha con los hallazgos neurofisiológicos observamos que de los pacientes que tienen síndrome del túnel del carpo presentaron más problemas para poder caminar que aquellos sin mononeuropatía del nervio mediano a este nivel. No se encontraron correlación de alguna otra anomalía de los PEV, PEATC, PESS o alguna otra condición clínica con anomalías como congelamiento de la marcha, caídas, puntaje del UPDRS III y UPDRS total. La mononeuropatía del sural parece estar relacionada a una dosis aproximada de 450 mg/día, dosis muy por debajo de la dosis máxima de este estudio (1500 mg/día) *Ver tabla IX*. Se observó una correlación entre PEVs anormales con dosis actual de levodopa de 902 mg/día (DE 367.7) y de 991 mg de dosis actual equivalente de levodopa (DE 373.4), similar a estos hallazgos hubo una correlación entre PESS de extremidades inferiores anormal y 731 mg/día de dosis actual de levodopa u 822 mg de dosis actual equivalente de levodopa, estas alteraciones son directamente proporcional a la dosis de levodopa. *Ver tabla X*.

Tabla IX. Relación de variables de la marcha con mononeuropatías y alteraciones en PEATC

		Mononeuropatía	Túnel del carpo	Mononeuropatía del peroneo	Mononeuropatía del sural	PEATC
<b>Camina (%)</b>	Si	62.5	<b>27.5</b>	40.0	22.5	22.5
	No	77.8	<b>66.7</b> Δ	22.2	22.2	11.1
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	Si	64.7	41.2	47.1	11.8	23.5
	No	66.7	30.3	30.3	30.3	21.2
<b>Caídas (%)</b>	Si	70.0	40.0	45.0	15.0	15.5
	No	63.3	30.0	30.0	30.0	26.7
<b>DAL /mg/día media (DE)</b>		625.4	718.4	550.7	<b>454.2</b> Δ	726.1
<b>DAEL mg/ día media (DE)</b>		703.1	771.3	655.7	564.6	798.9
<b>UPDRS 3 total/68puntos media (DE)</b>		26.2	27.4	28.2	28.2	24.7
<b>UPDRS total</b>		31.0	31.9	33.8	33.2	27.9

Δ valor p menor a 0.05 para la prueba exacta de Fisher; ± valor p menor a 0.05 para la prueba t de student

Tabla X. Relación de variables de la marcha con polineuropatías, alteraciones en PEV y PESS

		Polineuropatía	PEV	PESS superiores	PESS inferiores
<b>Camina (%)</b>	Si	15.0	22.5	40.0	55.0
	No	33.3	0.0	33.3	66.7
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	Si	11.8	29.4	52.9	64.7
	No	21.2	12.1	30.3	54.6
<b>Caídas (%)</b>	Si	15.0	25.0	50.0	63.3
	No	20.0	13.3	30.0	50.0
<b>DAL /mg/día media (DE)</b>		769.4	<b>902.8<math>\Delta</math></b>	674.3	<b>731.9<math>\Delta</math></b>
<b>DAEL mg/ día media (DE)</b>		769.4	<b>991.7<math>\Delta</math></b>	774.3	<b>822.4<math>\Delta</math></b>
<b>UPDRS 3 total/68puntos media (DE)</b>		24.0	21.6	23.4	24.6
<b>UPDRS total</b>		26.2	23.6	25.5	28.1

†valor p menor a 0.05 para la prueba t de student

Al correlacionar específicamente los pacientes con PESS de extremidades superiores anormales con algunas variables clínicas motoras, se observó una correlación significativa entre los pacientes que no caminan y disfunción de la vía propioceptiva a nivel de cordón cervical, tálamo cortical y disfunción por disminución de amplitud de cortical lado a lado. No se encontró correlación del sitio de disfunción con el congelamiento de la marcha o las caídas. Ver tabla XI.

No se observaron correlaciones específicas de los pacientes con alguna anomalía en los PESS de extremidades inferior y variables de la marcha. Ver tabla XII y XIII.

Tabla XI. Relación de variables de la marcha con PESS superiores

	Cordón cervical	Lemniscal	Tálamo-cortical	Disfunción cortical por amplitud de onda
<b>Camina (%) <math>\Delta</math></b>	<b>83.3</b>	<b>0.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	33.3	0.0	66.7	50.0
<b>Caídas (%)</b>	33.3	50.0	55.6	100.0

$\Delta$  valor p menor a 0.05 para la prueba exacta de Fisher;

Tabla XII. Relación de variables de la marcha con PESS inferiores

	Periférico	Toraco-lumbar	Toraco-lumbar sin descartar sitios de afección más rostrales	Disfunción periférica y toraco lumbar	Anormalidad sin poder determinar N21
<b>Camina (%)</b>	62.5	75.0	80.0	100.0	90.0
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	25.0	50.0	40.0	0.0	45.5
<b>Caidas (%)</b>	12.5	25.0	80.0	0.0	36.4

Δ valor p menor a 0.05 para la prueba exacta de Fisher.

Tabla XIII. Relación de variables de la marcha con PESS inferiores

	Periférico	Central	Anormalidad sin poder determinar N21
<b>Camina (%)</b>	62.5	80.0	90.0
<b>Congelamiento de la marcha (%)</b>	25.0	40.0	45.5
<b>Caidas (%)</b>	12.5	50.0	36.4

Δ valor p menor a 0.05 para la prueba exacta de Fisher.

### 13.-Discusión.

Similar a otros estudios, nosotros encontramos la presencia de neuropatía periférica en la EP [45,46,47], la frecuencia de NP (mononeuropatía ó polineuropatía) en nuestro estudio se observó en 84 pacientes lo cual representa un 84% de la población. Del total de la población se observó polineuropatía en un 18% casos, el mecanismo fisiopatológico más frecuentemente asociado fue el daño axonal sensitivo-motor, con una distribución simétrica pero con mayor afectación distal y de franco predominio para las extremidades inferiores, aunque la mayor parte de los casos fueron leves, un 33.3 % estuvo en un grado moderado y los casos severos fueron esporádicos. En nuestro estudio no se asoció la presencia de polineuropatía a mayor puntuación en la escala UPDRS III o total, tampoco hubo una correlación entre la dosis actual de levodopa o bien con las dosis equivalente de levodopa, tampoco se encontró correlación entre la presencia de polineuropatía y las variables de marcha. Sin embargo, en un estudio la asociación de NP y levodopa no se debió a la dosis sino al tiempo de exposición siendo más frecuente en aquellos pacientes con exposición > a 3 años [48], la mayoría de nuestros pacientes aún no alcanzan ese tiempo de evolución, por lo que un análisis posterior podría ser necesario. *Toth y colaboradores*, en un estudio de cohorte prospectiva comparó 58 pacientes con EP idiopática vs controles sanos observando una prevalencia significativamente mayor de NP en los pacientes con EP, encontraron que un 55% de los casos presentaron NP vs 8% del grupo control, además reportaron que los pacientes con NP presentaban

valores más altos de homocisteína (HC) y ácido metilmalónico (AMM) muy relacionados a mayor exposición a la levodopa, adicionalmente la NP se correlacionó con mayor puntaje en el UPDRS, concluyéndose que la exposición a levodopa se asocia con elevación de AMM y la presencia neuropatía sensitivo-motora [45,46]. Grambalova y colaboradores. compararon 49 pacientes con EP vs 40 de un grupo control, encontraron NP en 45 % de los pacientes con EP vs 2% en el grupo control, ellos no encontraron relación alguna con otras variables como el uso crónico de levodopa, la edad y la duración de la enfermedad, ellos suponen entonces que los resultados están más bien relacionados al proceso degenerativo periférico de la enfermedad [47]. Ceravolo y colaboradores. en un estudio multicéntrico de 330 pacientes con EP vs 137 controles evaluó el riesgo de NP y la exposición a levodopa como factor de riesgo, clasificó los pacientes con EP en grupos según el tiempo exposición a la levodopa: > 3 años, < 3 años y sin exposición, observó NP en 19.4% de los pacientes en el grupo exposición > de 3 años, 6.8% en el grupo < 3 años, 4.8% en el grupo sin exposición a levodopa y un 8,7% en el grupo control, la neuropatía más frecuente fue axonal de predominio sensorial. El análisis logístico multivariado indicó que el riesgo de neuropatía no estuvo influenciado por la duración de la enfermedad, la gravedad o el sexo. Comparando los pacientes con y sin neuropatía, en los pacientes de NP la dosis de levodopa y los niveles de HC fueron más altos y los niveles séricos de vitamina B12 fueron más bajos concluyendo que el tiempo de exposición a la levodopa y la edad del paciente fueron los factores más asociados a los casos de NP [48]. La polineuropatía más frecuente en nuestro estudio fue la del tipo axonal simétrica distal, este tipo se ha reportado en un porcentaje significativo de pacientes con EP [45, 46,47,48,49]. La característica de este tipo de NP afecta predominantemente las extremidades inferiores principalmente los pies y las piernas y en casos más severos a las manos. Si bien el predominio es axonal, también puede afectarse la mielina, o bien pueden estar afectadas ambas, y en la mayoría de los casos inicialmente se afectan las fibras sensitivas nociceptivas (fibras pequeñas denominadas A $\delta$  y C), posteriormente las fibras propioceptivas (fibras grandes denominadas fibras A $\alpha$  y A $\beta$ ) y después las fibras motoras más gruesas, estas últimas que conducen a la pérdida de los reflejos osteotendinosos y debilidad [50]. Este tipo de distribución generalmente se ha asociado a un grupo de pacientes con déficit de vitamina B12 y de los cuales entre un 10 a 15 % de estos pacientes presentar niveles elevados de AMM y HC [51]. Estos datos son de relevancia puesto que a nuestros pacientes con NP se le deberá complementar con un protocolo de estudio con la determinación de vitamina B12, HC y AMM. Similar a otros estudios nosotros encontramos una frecuencia alta (32%) de mononeuropatía desmielinizante del nervio mediano en el túnel del carpo en pacientes con EP [38, 39, 40, 52]. Nilgul Yardimci *et al* encontraron una frecuencia de 16.2% de STC en pacientes con EP vs grupo control, cuya afectación fue bilateral (2/3 de los casos) y más severo en personas con mayor edad [40]. Yucel *et al.* encontraron una frecuencia de STC del 24.4%, adicionalmente informaron una mayor área transversal del nervio mediano por ultrasonido en los pacientes con EP [52]. Estos datos son consistentes con nuestros hallazgos, puesto que encontramos que la distribución de la afectación también fue bilateral en el 52% de los casos, de estos casos encontramos que el 35% presenta degeneración axonal secundaria; al analizar por prolongación de latencia por método de Kimura se encontró que la mayor parte de los casos tiene una prolongación entre 0.5 a 3 ms (interestímulo), esto representa un grado leve a moderado de severidad. Esta anormalidad fue la única variable clínica que tuvo una correlación significativa, mostrando que la presencia de túnel del carpo se asocia con deterioro de la marcha (no caminar), pero no hubo una asociación entre la presencia de congelamientos de la marcha, caídas o con los puntajes más altos de UPDRS III o total.

Otros tipos de mononeuropatías encontradas, en su mayoría axonales y de distribución bilateral, fueron de los nervios peroneo, sural y tibial. Estas mononeuropatías solas o combinadas pudieran ser parte de la misma distribución de la polineuropatía periférica axonal simétrica distal diagnosticadas en un estadio inicial o bien ser secundarias a una amplia gama de etiologías como son la compresión del peroneo a nivel de la cabeza fibular, compresión de las raíces motoras a nivel lumbosacro o bien en los casos aislados del nervio sural tratarse de un proceso normal sobre todo en los pacientes mayores de 70 años.

Varios estudios han reportado disfunciones en los PEATC y PEV en EP [26,27,28,29,30,31,32]. En nuestro estudio encontramos que un 22% de los pacientes con EP tienen algún tipo disfunción en los PEATC, la disfunción más frecuente fue periférica, del total de pacientes 12% presentó disfunción periférica uni o bilateral equivalente al 54.2% de los casos disfuncionales, 6% entre el PC y el MC equivalente al 27.3% de los casos disfuncionales y solo 4% entre el VIII NC y el PC equivalente al 18.2%. Nuestros resultados difieren de lo reportado por algunos autores; *Liu y colaboradores* encontraron prolongación de latencias significativas de las ondas III y V y de los intervalos interpico III-V y I-V. *Tachibana y colaboradores*. en 1989 encontró un aumento solo del IIP I-V, solo en pacientes con EP y demencia [53], *Gawel y colaboradores*. también encontraron similares hallazgos, reportando solo aumento de la latencia de la onda V [27]. *Alexia y colaboradores*. encontró en 34 pacientes con EP, comparándolos con 29 pacientes de grupo control, que las ondas II, III, IV, V e IPL III-V se retrasaron significativamente de forma bilateral sin encontrar correlación con la edad o la duración de la enfermedad [54]. Otros estudios son más consistentes con nuestros resultados, donde se han encontrado principalmente deterioro auditivo de alta frecuencia y cuya disfunción en los PEATC se atribuye más a la disfunción auditiva periférica [55, 56, 57]. Recientemente *Shalash* encontró en un grupo pequeño de pacientes con EP (15) que el 46,7% presentó una pérdida auditiva neurosensorial de grado leve a moderado (siendo bilateral simétrica en cinco y unilateral en dos), pero también encontró alteraciones centrales significativas como la prolongación absoluta ipsilateral y contralateral de la onda V y del IIP I-V, el IIP I-III ipsilateral también se prolongó de forma significativa, adicionalmente reportó una pobre integración morfológica de las ondas de los PEATC. En nuestros pacientes será importante realizar pruebas audiológicas para determinar el tipo de disfunción periférica (neurosensorial o conductiva), en caso de resultar neurosensorial, se puede inferir que el proceso degenerativo auditivo en la EP deteriora no solo los potenciales de acción a nivel del VIII NC ya sea en el ganglio espiral o en la porción intraósea del nervio, sino que también provoca disfunción de los generadores de los potenciales centrales en el tallo cerebral. Cabe mencionar que no encontramos correlación significativa de las anomalías de los PEATC y las variables de la marcha como lo reportado en un estudio reciente [58]. Un 18% de nuestra población presentó alteración en los PEV, observándose que el porcentaje fue con muy similar tanto aumento de latencia (desmielinización) como por disminución por amplitud (disfunción axonal), en el 66 % de los casos se pudo definir que estas alteraciones son de forma prequiasmática (todos los casos unilaterales), un gran porcentaje de los pacientes presentó disminución de la amplitud bilateral en comparación con el grupo control (media de  $2.45 \pm 1.87$  vs  $3.47 \mu V \pm 1.65$ ). *Liu y colaboradores*. encontraron una prolongación significativa de las latencias de N75, P100 y N145 en pacientes con EP vs grupo control, no así diferencias significativas en la amplitud de P100 [53]. *Gawel y colaboradores*. mostraron resultados similares a nuestro estudio, ellos encontraron tanto prolongación de la latencia de P100 como disminución en su amplitud vs controles sanos, en dicho estudio hubo una gran diferencia interocular que sugiere que al menos parte del retraso ocurre a nivel prequiasmático [27]. Si bien la prolongación de la latencia de P100 es la medida más sensible para detectar anomalías, hemos encontrado que los pacientes tienen prolongación tanto uni lateral como bilateral, lo que puede entonces explicar una disfunción tanto pre- como postquiasmática, posiblemente por cambios bioquímicos que van desde los potenciales retinianos hasta el relevo de la corteza visual. Los hallazgos en amplitud de P100 en los diferentes estudios son discordantes, sin embargo, parece ser que la amplitud a diferencia de la latencia es más probablemente afectada por los fármacos dopaminérgicos. *Bodis-Wollner y Yahr* documentaron que 2/3 de los pacientes con EP tenían latencias anormales en los PEVs, superando 2 desviaciones estándar de la media, aquellos con terapia con levodopa las latencias fueron menos prolongadas, el autor sugiere entonces que las vías catecolaminérgicas tienen efectos directos o indirectos en la generación de PEVs que pueden estar relacionada con las conexiones extrapiramidales de la corteza visual, así como las neuronas dopaminérgicas de la retina [28]. No encontramos correlación entre las anomalías de los PEVs y las variables clínicas de la marcha, aunque llama la atención una correlación significativa entre la DAL y DAEL y las anomalías existiendo una alteración proporcional con el aumento de dosis de la levodopa.



Tendrá que realizarse un subanálisis de estos resultados y determinar el tipo de alteración de los PEVs más comúnmente asociado con la DAL y DAEL.

Los hallazgos neurofisiológicos en los PESS son muy discordantes en los diferentes estudios, algunos autores han reportado que las respuestas corticales tempranas P22 y N30 tienen disminución en su amplitud estimulando en nervio mediano, estas respuestas son aparentemente originadas en la corteza pre-rolándica [59,60,61], otros no han replicado estos hallazgos sobre todo en los casos de hemiparkinsonismo [62,63]. Varios estudios demuestran que al estímulo del nervio tibial se obtienen 2 potenciales, el más importante es P37-N50 (N45) distribuido en el vértex y simultáneamente se puede observar ipsilateral al estímulo (en el hemisferio silente) una respuesta con inversión de fase denominada N37, la cual es de menor amplitud que la primera, se puede observar también este potencial en el hemisferio contralateral al estímulo, pero su amplitud es menor que el potencial ipsilateral. N37 está más probablemente relacionado con la activación de la corteza post-central, mientras que P37-N50 puede originarse de forma independiente de fuentes que conectan estructuras cortico-subcorticales con la regulación del sistema motor en la ejecución del movimiento y en el tono [64]. Tinazzi reportó que el potencial P37-N50 presenta una menor amplitud en los pacientes con EP variedad rígido acinética, sin observarse cambios en la amplitud de N37, estos resultado aparentemente no se debieron a disfunción de la unión bulbo-medular puesto que el potencial P30 de campo lejano era normal, incluso se correlacionó la disminución de la amplitud con la severidad de la rigidez y la bradicinesia de la extremidad inferior; al administrar apomorfina se observó un significativo aumento de la amplitud del potencial P37-N50 a los 15 y 30 min, sin mostrar cambios en la amplitud de N37, el autor concluye que esta disminución de la amplitud traduce una disfunción de los circuitos de los núcleos basales sobre la corteza pre-rolándica [64]. Nuestros hallazgos demuestran que los pacientes con EP presentan tanto alteraciones periféricas como centrales, incluso observamos que al analizar específicamente los casos disfuncionales de PESS de extremidades superiores, encontramos en los pacientes que presentan dificultad para caminar una asociación entre la disfunción a nivel del cordón cervical y talamocortical. Además encontramos de forma importante aumento de la latencia de P37-N45 a expensas tanto por disfunción central (TCC N21-P37) como por alteración periférica, llamo la atención que muchos de los pacientes presentaron pobre integración morfológica de las respuestas corticales tardías, consideramos que en un análisis más detallado se podría analizar la amplitud de P37 con los diferentes tipos de variedades de la EP o bien entre los diferentes tipos de Parkinsonismos. Nuestros hallazgos sugieren entonces que existen en nuestros pacientes disfunción tanto periférica de las fibras gruesas propioceptivas mayormente en extremidades inferiores, pero también disfunción tanto de los potenciales medulares como corticales. Nuestro estudio tiene limitaciones, una de ellas es que los pacientes vírgenes al tratamiento dopaminérgico son muy pocos, los estudios en esta población nos proporcionarían un basal de las vías sensitivas y motoras, teniendo mejor perspectiva para la interpretación de los hallazgos en el tiempo, segundo, la disfunción periférica observada por los diferentes estudios realizados no pueden ser concluyentes en la etiología, puesto que la misma terapia dopaminérgica pudiera jugar un papel importante para ello y será importante realizar la determinación de vitamina B12, AMM y HC a nuestros pacientes con estos hallazgos. Las disfunciones centrales de los PESS sobre todo del tipo medular y algunas alteraciones de los estudios de neuroconducción ameritan exploración con IRM con la finalidad de descartar radiculopatías u otros procesos degenerativos sobre todo por la media de edad de nuestra población.

## 14. Conclusión

A diferencia de otros estudios publicados, el presente trabajo integra la medición de las principales vías sensitivo-motoras a través de estudios de neuroconducción y potenciales evocados multimodales en un intento por ampliar la información y posibles correlaciones entre distintas variables clínicas relacionadas a la marcha y el equilibrio

en pacientes con enfermedad de Parkinson y la disfunción central y periférica de dichas vías. Nuestro estudio proporciona información de pacientes mexicanos con EP observando que un porcentaje significativo de nuestros pacientes presentó alteraciones funcionales a diferentes niveles. La propiocepción fue una modalidad bien documentada que concuerda con diferentes estudios que han mostrado una disfunción de la vía aferente sensorio-motriz, demostramos que esta disfunción *per se* no está del todo relacionada con la gravedad de los síntomas motores, sobre todo de la marcha, pero no podemos descartar su asociación con otros síntomas en la enfermedad de Parkinson. Además, encontramos una asociación entre disfunciones de algunos estudios Neurofisiológicos con la dosis de los fármacos dopaminérgicos. Adicionalmente proporcionamos un panorama general de las NP y los sitios de afección más frecuentes en los estudios Neurofisiológicos en esta población.

## CONSIDERACIONES FINANCIERAS

### ➤ **Aporte Financiero**

- Recursos para los consumibles del equipo de Neurofisiología Viking Nicolet se obtuvo con presupuesto de protocolos previos.

### ➤ **Recursos con los que se cuenta**

- El estudio demanda utilización de papelería para recolección de datos, los datos serán procesados utilizando el programa SPSS.
- Se utilizara un equipo de electromiografía Viking Quest Nicolet 4 channels proporcionado por el departamento de investigación clínica con la tutoría del Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández, la Dra. María del Carmen Fernández González-Aragón y a cargo del departamento de Neuroquímica (Dra. Aracely Díaz).

### ➤ **Recursos a solicitar**

- Ninguno

### ➤ **Análisis del costo por paciente**

- Ninguno



## 15) Bibliografía.

- 1.- Heather McCann, Claire H. Stevens, Heidi Cartwright, Glenda M. Halliday.  $\alpha$ -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; 19(1): S62-S67
- 2.- Stephen Mullin, Anthony H.V. Schapira, Pathogenic Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neurol Clin* 33 (2015) 1–17
3. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52(6): 1214–20.
4. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11):1015–22.
5. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):820–7.
6. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–34
- 7.- Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Traffi cante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–99
- 8 Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–44.
- 9.- Lorraine V Kalia, Anthony E Lang. Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2015 Volume 386, No. 9996, p896–912.
- 10.- Abbruzzese G<sup>1</sup>, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*. 2003 Mar;18(3):231-40.
- 11 . Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al: Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: pp. 1140-1142
- 12 . Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al: Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: pp. 2162-2169
- 13.- Ciampi de Andrade D, Lefaucheur JP, Galhardoni R, et al: Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain* 2012; 153: pp. 1107-1113

14. Chang EF, Turner RS, Ostrem JL, Davis VR, and Starr PA: Neuronal responses to passive movement in the globus pallidus internus in primary dystonia. *J Neurophysiol* 2007; 98: pp. 3696-3707
15. Seiss E, Praamstra P, Hesse CW, and Rickards H: Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials. *Exp Brain Res* 2003; 148: pp. 308-319
16. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, and Cote LJ: Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: pp. 423-429
17. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MJ, and Lee MS: Striatal dopamine loss and discriminative sensory dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: pp. 344-349
18. Suarez H, Geisinger D, Ferreira ED, et al: Balance in Parkinson's disease patients changing the visual input. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77: pp. 651-655
19. Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, et al: Management of postural sensory conflict and dynamic balance control in late-stage Parkinson's disease. *Neuroscience* 2011; 193: pp. 363-369
20. Martens KA, and Almeida QJ: Dissociating between sensory and perceptual deficits in PD: more than simply a motor deficit. *Mov Disord* 2012; 27: pp. 387-392
- 21.- Konczak J, Corcos DM, Horak F, et al: Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav* 2009; 41: pp. 543-552
22. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al: Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: pp. 760-772
23. Galvan A, and Smith Y: The primate thalamostriatal systems: Anatomical organization, functional roles and possible involvement in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2011; 1: pp. 179-189
24. Wu T, and Hallett M: The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: pp. 696-709
- 25.- Kaji R. Sensory-motor disintegration in the basal ganglia disorders. *J Med Invest.* 2001 Aug;48(3-4):142-6.
- 26.- Bodis- Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain.* 1978 Dec;101(4):661-71.
27. - Gawel MJ, Das P, Vincent S, Rose FC. Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981 Mar;44(3):227-32.

28.- Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Nov;49(11):1280-7.

29.- Bodis-Wollner. Visual electrophysiology in Parkinson's disease: PERG, VEP and visual P300. *Clin Electroencephalogr*. 1997 Jul;28(3):143-7.

30.- Muthane UB, Satishchandra P, Subhash MN. Visual and auditory evoked potentials in early onset Parkinson's disease and their relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolites. *Mov Disord*. 1993 Jul;8(3):344-8.

31 Bindi A, Russo G, Benvenuti F, Bandinelli S, Ferrucci L, Rossi L. Auditory evoked potentials (AEPs), early (BAEPs) and long latency components (LLCs) in Parkinson's disease: a 12 month follow-up study. *Riv Neurol*. 1987 Jul-Aug;57(4):245-50.

32.- Liu C, Zhang Y, Tang W, Wang B, Wang B, He S. Evoked potential changes in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017;00:e00703.

33.- Rossini PM<sup>1</sup>, Filippi MM, Vernieri F. Neurophysiology of sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):121-30.

34.- Pierantozzi M<sup>1</sup>, Mazzone P, Bassi A, Rossini PM, Peppe A, Altibrandi MG, Stefani A, Bernardi G, Stanzione P. The effect of deep brain stimulation on the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials in advanced Parkinson's disease patients. *Clin Neurophysiol*. 1999 Oct;110(10):1700-7.

35.- G. Cossu and M. Melis, "The peripheral nerve involvement in Parkinson Disease: a multifaceted phenomenon," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 25, pp. 17–20, 2016.

36.- V. Donadio, A. Incensi, V. Leta, M.P. Giannoccaro, C. Scaglione, P. Martinelli, et al., Skin nerve a-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease, *Neurology* 82 (2014) 136e139.

37.-K. Doppler, S. Ebert, N. Uçeyler, C. Trenkwalder, J. Ebentheuer, J. Volkmann, et al., Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology, *Acta Neuropathol*. 128 (2014) 99e109.

38.- S. N. Yang, H. J. Kang, J. S. Yoon, S. J. Won, W.-K. Seo, and S. B. Koh, "Is median nerve enlargement at the wrist associated with tremor in Parkinson disease?" *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 2079–2083, 2014.

39.- A. Yucel, O. Yilmaz, S. Babaoglu, M. Acar, and B. Degirmenci, "Sonographic findings of the median nerve and prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with Parkinson's disease," *European Journal of Radiology*, vol. 67, no. 3, pp. 546–550, 2008, Erratum to *European Journal of Radiology*, vol. 68, no. 3, pp. 499–502, 2008.

- 40.- Nilgul Yardimci, Ozlem Cemeroglu, Eda Ozturk, Gülsüm Gürlü, Esra Fahin, Saliha Bozkurt, Tugba Cengiz, Gulderen Karali, Hasim Cakirbay and Atilla Elhan. Median and Ulnar Neuropathy Assessment in Parkinson's Disease regarding Symptom Severity and Asymmetry. Parkinson's Disease Volume 2016, Article ID 4958068, 7 pages
- 41.- Martínez Leyva O, Burgos Centeno J, Acosta Castillo I. Estudios de conducción nerviosa en sujetos sanos de 18- 40 años. Tesis INNN - UNAM, México DF, 2013
- 42.- Cobos Alfaro E, Burgos Centeno J, Acosta Castillo I. Potenciales evocados multimodales en población mexicana sana de 17 a 64 años. Tesis INNN- UNAM , Mexico DF, 2014.
- 43.- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4. Epub 2013/10/22. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- 44.- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México>. Secretaria de salud 2010. Guías Cenetec. [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
- 45.- Cory Toth, MD, Kim Breithaupt, Shaohua Ge, MD, Yanjun Duan, MD, Joan M. Terris, Anita Thiessen, Samuel Wiebe, MSc, MD, Douglas W. Zochodne, MD, and Oksana Suchowersky, MD. Levodopa, Methylmalonic Acid, and Neuropathy in Idiopathic Parkinson Disease *ANN NEUROL* 2010;67:28 –36.
- 46.-Toth, C., Brown, MS, Furtado, S., Suchowersky, O. & Zochodne, D. Neuropatía como una posible complicación del uso de levodopa en la enfermedad de Parkinson. *Mov Disord* 23, 1850 - 1859 , doi: 10.1002 / mds.22137 (2008).
- 47.-Zuzana Grambalova, Michaela Kaiserova, Miroslav Vaštik, Kateřina Menšíkova, Pavel Otruba, Jana Zapletalova, Jaroslav Dufek, Petr Kaňovsky. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease; *Neuroendocrinology Letters* Volume 36 No. 4 2015
- 48 .-Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, Frosini D, Nicoletti V, Manganelli F, Iodice R, Picillo M, Merola A, Lopiano L, Paribello A, Manca D, Melis M, Marchese R, Borelli P, Mereu A, Contu P, Abbruzzese G, & Bonuccelli U (2013). Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 28: 1391–1397.
- 49.- Mancini F, Comi C , Oggioni G.D, Pacchetti C, Calandrella D , Coletti Moja M , Riboldazzi G. Tunesi S, Dal Fante M, Manfredi L , Lacerenza M, Cantello R , Antonini A. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens; *Parkinsonism and Related Disorders* 20 (2014) 27e31.

50.- Peter Podgorny and Cory Toth (2014). Parkinson's Disease and Peripheral Neuropathy, A Synopsis of Parkinson's Disease, Dr. Abdul Qayyum Rana (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/57106. Available from: <https://www.intechopen.com/books/a-synopsis-of-parkinson-s-disease/parkinson-s-disease-and-peripheral-neuropathy>.

51.-England, J. D. et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 39, 116-125, doi: 10.1002/mus.21226 (2009).

52.- A. Yucel, O. Yilmaz, S. Babaoglu, M. Acar, and B. Degirmenci, "Sonographic findings of the median nerve and prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with Parkinson's disease," *European Journal of Radiology*, vol. 67, no. 3, pp. 546–550, 2008, Erratum to *European Journal of Radiology*, vol. 68, no. 3, pp. 499–502, 2008 [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#)

53.-Tachibana H, Takeda M, Sugita M. Short-latency somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in patients with Parkinson's disease; *Int J Neurosci*. 1989 Feb;44(3-4):321-6.

54- Alexa, daniel; alexa, laura; popa, livia; paduraru, dan nicolae; ignat, bogdan; constantinescu, aurora; baltag, doru; rotar, alexandrina; popescu, cristian dinu. brainstem auditory evoked potentials in parkinson's disease ; *romanian journal of neurology* . 2013, vol. 12 issue 4, p198-201. 4p

---

55.-Yilmaz S, Karaly E, Tokmak A, Guclu E, Kocer A, Ozturk O. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2009) 266:669–71.10.1007/s00405-009-0933-8 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

56. Vitale C, Marcelli V, Allocca R, Santangelo G, Riccardi P, Erro R, et al. Hearing impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype. *Mov Disord* (2012) 27:1530–5.10.1002/mds.25149 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

57. Pisani V, Sisto R, Moleti A, Di Mauro R, Pisani A, Brusa L, et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord* (2015) 21:987–91.10.1016/j.parkreldis.2015.06.007 [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

58.- Ali Soliman Shalash<sup>1\*</sup>, Dalia Mohamed Hassan<sup>2</sup>, Hanan Hani Elrassas<sup>3</sup>, Mohamed Mosaad Salama<sup>4</sup>, Edna Méndez-Hernández<sup>5</sup>, José M. Salas-Pacheco<sup>5</sup> and Oscar Arias-Carrión. Auditory- and Vestibular- Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 8:55. doi: 10.3389/fneur.2017.00055

59 Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, Cecchi L, Johnson PB, Malentacca A, Stanzione P, Urbano A. Abnormalities of short somatosensory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;74:277-76.

60.- Rossini PM, Paradiso C, Zarola F, Mariorenzi R, Traversa R, Martino G, Caramia MD. Bit. Mapped somatosensory evoked potential and muscular reflex responses in man: Comparative analysis in different experimental procedures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;77:266-76

61.- Rossini PM, Traversa R, Boccasena P, Martino G, Passarelli F, Pacifi L, Bernardi G, Stanzione P. Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components. *Neurology* 1993;43:2495-500.

62. Garcia PA, Aminoff MJ, Goodin DS. The frontal N30 component of the median- derived SEP in patients with predominantly unilateral Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:989-92.

63.-Huttunen J, Teravainen H. Pre and postcentral somatosensory evoked potentials in hemiparkinsonism. *Mov Disor* 1993;8:430-6

64 Tinazzi M , Fiaschi A, D. Idone I, Tezzon F, Zanette G. Parkinson's disease and lower limb somatosensory evoked potentials: Apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and vertex P37-N50 potentials; *Journal of the Neurological Sciences* 164 (1999) 163–171.

# APÉNDICE 1 : TABLAS DE VALORES NORMALES DEL GRUPO CONTROL



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

TÍTULO

"POTENCIALES EVOCADOS MULTIMODALES EN POBLACION MEXICANA SANA  
DE 17 A 64 AÑOS"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN  
NEUROFISIOLOGIA CLINICA.

PRESENTA:

DRA. ESMERALDA COBOS ALFARO.

TUTOR:

DR. JORGE BURGOS CENTENO.

ASESOR METODOLOGICO:

DR. GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO.

COLABORADOR:

TEC. SERGIO CABELLO PÉREZ

TEC. MA. HILDA FIGUEROA GODOY

MEXICO DISTRITO FEDERAL 2014



0



características basales.

**Tabla 1. Características de los pacientes**

<b>Sexo</b>	Femenino 20 (59%) Masculino 14 (41%)
<b>Edad (años)</b>	33.8 ± 9.5 (mínima 17, máxima 64)
<b>Nacionalidad</b>	Mexicana (100%)
<b>Estatura (metros)</b>	1.65 ± 0.1 (mínima 1.52, máxima 1.90)
<b>Longitud de extremidad superior (cm)</b>	62.6 ± 4.4 (mínima 51, máxima 71)
<b>Longitud de extremidad inferior (cm)</b>	98.7 ± 6.1 (mínima 85, máxima 114)

**Tabla 2. Estudios de Potenciales Evocados Visuales**

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>	<b>SD</b>	<b>Media + 3SD</b>
<b>Latencia N75</b>	64	68.46 ms	61-83.5	± 5.48	84.9 ms
<b>Latencia N145</b>	64	115.9ms	101-130 ms	±5.27	131.7 ms
<b>Latencia P100</b>	64	89.37 ms	80.5-99 ms	±4.29	102.2 ms
<b>Amplitud P100</b>	64	3.47 µV	1.14-9.57 µV	±1.65	
<b>Diferencia interlado latencia P100</b>	32	2.37 ms	0-8 ms	±1.96	8.25 ms
<b>Diferencia de amplitud proporcional entre ambos ojos *</b>	32	78.9	-	±16.1%	30%

Valores normales para PEV estimulando monocularmente campo completo con patrón reverso en 32 sujetos voluntarios sanos.

\* menor amplitud/mayor amplitud x100



**Tabla 3. Estudios de Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral**

Onda	N	Media	SD	Media + 3 SD
<b>Latencias absolutas (ms)</b>				
I	60	1.55	± 0.1	1.85
III	60	3.67	± 0.17	4.18
IV	58	4.83	± 0.25	5.58
V	60	5.55	0.25	6.3
<b>Latencias interpico (ms)</b>				
I-III	60	2.12	± 0.14	2.54
III-V	60	1.88	± 0.17	2.39
I-V	60	4	± 0.23	4.69
<b>Amplitudes absolutas (µV)</b>				
	N	Media	SD	Rango
I	60	0.26	± 0.12	0.05-0.68
II	60	0.32	± 0.21	0.07-1.24

Valores normales para PEATC en 30 sujetos sanos estimulando mediante clicks monoaurales con frecuencia de 11.1 Hz, duración de 0.1 ms, intensidad de 80dB nHL, polaridad negativa (rarefacción) y enmascaramiento contralateral con ruido blanco de 40 dB nHL. Las Latencias fueron medidas de la onda al pico; cuando el pico no se encontró bien definido se estimó al punto medio de la onda. Las ondas IV/V se encontraron fusionadas en un solo pico en un paciente, en este caso la latencia fue medida hasta el punto de la inflexión final antes del brazo negativo de la onda V y esta fue registrada como onda V. Las amplitudes fueron medidas del pico inicial a I' y III'.

**Tabla 4. Diferencias interlado para los PEATC**

Onda	N	Media	SD	Media + 3 SD
<b>Latencias absolutas (ms)</b>				
I	30	0.07	± 0.07	0.28 (0.3)
III	30	0.09	± 0.05	0.24 (0.25)
V	30	0.11	± 0.09	0.38 (0.4)
<b>Latencias interpico (ms)</b>				
I-III	30	0.07	± 0.06	0.25
III-V	30	0.09	± 0.1	0.39 (0.4)
I-V	30	0.07	± 0.09	0.34 (0.35)

Tabla 4. Potenciales Evocados Somatosensoriales para nervio mediano

Potencial	N	Promedio	SD	Rango (min-max)	Media $\pm$ 3SD
<b>Latencias absolutas (ms)</b>					
Erb	64	9.33	$\pm$ 0.66	(8.1-11)	11.31
N11	63	11.05	$\pm$ 0.77	(9.4-12.7)	13.36
N13	64	12.66	$\pm$ 0.85	(11-14.7)	15.21
P14	64	14.39	$\pm$ 0.97	(12.6-17.5)	17.3
N18	64	16.6	$\pm$ 1.48	(14.3-25.8)	21.04
N20	64	18.62	$\pm$ 0.93	(16.6-20.6)	21.41
P22	64	21.3	$\pm$ 1.11	(19.4-24.5)	24.63
<b>Latencias interpico (ms)</b>					
Erb-N13	64	9.31	$\pm$ 0.61	(2.8-4.5)	11.14
N13-N20	64	5.9	$\pm$ 0.56	(4.2-7)	7.58
Erb-N20	64	3.34	$\pm$ 0.4	(7.4-10-4)	4.54
<b>Amplitudes (<math>\mu</math>V)</b>					
N20	64	2.34	$\pm$ 1.2	(0.43-4.92)	-

**Tabla 5. Diferencias interlado para los PEES extremidades superiores**

Potencial	N	Promedio	SD	Rango (min-max)
<b>Diferencias interlado (ms)</b>				
<b>Erb</b>	32	0.17	0.16	(0-0.7)
<b>N13</b>	32	0.22	0.13	(0-0.5)
<b>N20</b>	32	0.31	0.32	(0-1.3)
<b>Erb-N13</b>	32	0.25	0.25	(0-1.09)
<b>N13-N20</b>	32	0.29	0.24	(0-1.1)
<b>Erb-N20</b>	32	0.33	0.21	(0-0.8)

**Tabla 6. Potenciales Evocados Somatosensoriales para nervio tibial**

Potencial	N	Promedio	SD	Rango (min-max)	Media $\pm$ 3SD
<b>Latencias absolutas (ms)</b>					
<b>Hp</b>	64	7.78	$\pm$ 0.68	6.6-9.6	9.82
<b>N21</b>	32	19.9	$\pm$ 1.0	17.4-22.3	22.9
<b>P37</b>	64	37.1	$\pm$ 1.67	33.9-43.3	42.1
<b>N45</b>	64	46.8	$\pm$ 2.26	41.5-54.4	53.58
<b>P60</b>	64	57.9	$\pm$ 2.86	49.8-65.3	66.48
<b>N80</b>	64	71.95	$\pm$ 4.33	64.6-84.3	84.94
<b>Latencias interpico (ms)</b>					
<b>Hp-P37</b>	64	29.3	$\pm$ 0.85	26.4-33.9	31.85
<b>N21-P37</b>	32	16.4	$\pm$ 0.77	14.6-18	18.7
<b>Hp-N21</b>	64	12.27	$\pm$ 0.71	10.4-13.8	14.4
<b>Amplitudes (<math>\mu</math>V)</b>					
<b>P37</b>	34	2.6	$\pm$ 0.13-9.2	1.9-9	-

Datos obtenidos de 32 sujetos sanos estimulando nervio tibial.

**Tabla 7. Diferencias interlado para los PEES extremidades inferiores**

Potencial	N	Promedio	SD	Rango (min-max)
<b>Diferencias interlado (ms)</b>				
<b>Hp</b>	32	0.54	± 0.32	0-1.5
<b>N21</b>	16	0.39	± 0.36	0-1.5
<b>P37</b>	32	0.49	± 0.19	0-0.7
<b>Hp-P37</b>	32	0.54	± 0.43	0-1.6
<b>N21-P37</b>	32	0.68	± 0.54	0-1.8
<b>Hp-N21</b>	16	0.4	± 0.35	0-1.5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

"ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA EN SUJETOS SANOS  
DE 18 A 40 AÑOS"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA  
EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. OCTAVIO MARTÍNEZ LEYVA

TUTOR:

DR. JORGE BURGOS CENTENO

ASESOR METODOLÓGICO:

M.C. GILBERTO ISAAC ACOSTA CASTILLO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2013





**Tabla 1. Características de los pacientes**

<b>Sexo</b>	Masculino 13 (52%) Femenino 12 (48%)
<b>Edad (años)</b>	28.2 ± 4.5 (mínima 19, máxima 35)
<b>Nacionalidad</b>	Mexicanos 23 (92%) Extranjeros 2 (8%)
<b>Peso (kg)</b>	74 ± 17.4 (mínimo 47, máximo 120)
<b>Estatura (metros)</b>	1.68 ± 0.09 (mínima 1.53, máxima 1.88)
<b>Longitud de extremidad superior (cm)</b>	59.5 ± 4.2 (mínima 54, máxima 68)
<b>Longitud de extremidad inferior (cm)</b>	92.7 ± 6.5 (mínima 78, máxima 105)

**Tabla 2. Estudios de conducción nerviosa motora**

<b>Nervio</b>	<b>Latencia distal (ms)</b>	<b>Latencia proximal (ms)</b>	<b>Duración (ms)</b>	<b>Amplitud (mV)</b>	<b>VCN (m/s)</b>
<b>Mediano</b>	3.3 ± 0.4 (4.2) □	7.3 ± 0.7 (8.8) □	6.1 ± 0.8	12.1 ± 3.4	61.6 ± 5.3 (51.1)**
<b>Cubital</b>	2.7 ± 0.2 (3.2)	6.2 ± 0.6 (7.4)	6.2 ± 0.9	10.3 ± 1.7	63.7 ± 4.7 (54.3)
<b>Tibial</b>	3.8 ± 0.5 (4.8)	11.5 ± 2.1 (15.6)	5.8 ± 0.9	15.2 ± 4.5	49.1 ± 4.9 (39.3)
<b>Peroneo</b>	4.6 ± 1.4 (7.3)	10.5 ± 1.5 (13.4)	5.9 ± 0.8	7.6 ± 3.0	51.7 ± 5.9 (39.8)

\*Promedio ± desviación estándar (DE).

□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE.

\*\*Límite inferior de lo normal, calculado como el promedio - 2 DE.

**Tabla 3. Diferencias lado a lado (nervios motores)**

Nervio	Diferencia de latencia distal lado-lado (ms)	Diferencia de VCN lado-lado (m/s)
Mediano	0.2 ± 0.3 (0.9) □	0.1 ± 6.7 (13.6) □
Cubital	0.0 ± 0.2 (0.4)	0.4 ± 4.8 (10.0)
Tibial	0.2 ± 0.3 (0.8)	0.2 ± 3.6 (7.3)
Peroneo	0.2 ± 0.6 (1.5)	0.4 ± 4.4 (9.1)

\*Promedio ± desviación estándar (DE).

□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE

**Tabla 4. Estudios de conducción nerviosa sensitiva**

Nervio	Latencia inicial (ms)	Latencia pico (ms)	Duración (ms)	Amplitud (µV)	VCN (m/s)
Mediano	2.2 ± 0.2 (2.6) □	2.9 ± 0.2 (3.3) □	0.6 ± 0.1	66.5 ± 17.8	62.6 ± 4.3 (54.0)**
Cubital	2.4 ± 0.2 (2.7)	3.0 ± 0.3 (3.5)	0.6 ± 0.1	50.4 ± 19.7	59.2 ± 4.4 (50.3)
Sural	2.6 ± 0.2 (3.1)	3.3 ± 0.3 (3.9)	0.7 ± 0.1	24.8 ± 7.4	54.6 ± 4.9 (44.8)

\*Promedio ± desviación estándar (DE).

□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE.

\*\*Límite inferior de lo normal, calculado como el promedio - 2 DE.



**Tabla 5. Diferencias lado a lado (nervios sensitivos)**

<b>Nervio</b>	<b>Diferencia de latencia inicial lado-lado (ms)</b>	<b>Diferencia de latencia pico lado-lado (ms)</b>	<b>Diferencia de VCN lado-lado (m/s)</b>
<b>Mediano</b>	0.0 ± 0.2 (0.3) □	0.0 ± 0.2 (0.3) □	0.9 ± 4.4 (9.7) □
<b>Cubital</b>	0.0 ± 0.2 (0.4)	0.1 ± 0.2 (0.5)	0.6 ± 3.9 (8.5)
<b>Sural</b>	0.0 ± 0.2 (0.4)	0.0 ± 0.3 (0.6)	1.0 ± 4.8 (10.5)

Tabla 6. Onda F

Nervio	Latencia mínima (ms)	Latencia máxima (ms)	Latencia promedio (ms)	Persistencia (%)
Mediano	24.7 ± 3.0 (30.7) □	28.0 ± 2.7 (33.4) □	25.8 ± 2.0 (29.8) □	92 ± 13.1 (65.8)**
Cubital	24.6 ± 2.1 (28.7)	27.8 ± 2.5 (32.8)	26.0 ± 2.2 (30.3)	97.9 ± 5.1 (87.6)
Tibial	45.8 ± 3.8 (53.3)	50.3 ± 4.0 (58.4)	47.9 ± 4.0 (55.8)	99.9 ± 0.8 (98.2)
Peroneo	44.2 ± 4.0 (52.2)	49.2 ± 4.9 (59.1)	46.7 ± 4.3 (55.2)	60.8 ± 24.1 (12.5)

\*Promedio ± desviación estándar (DE).

□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE.

\*\*Límite inferior de lo normal, calculado como el promedio - 2 DE.

Tabla 7. Diferencia lado-lado (onda F)

Nervio	Diferencia lado-lado (ms)
Mediano	0.4 ± 0.6 (1.5) □
Cubital	0.2 ± 0.6 (1.3)
Tibial	0.0 ± 0.9 (1.8)
Peroneo	0.4 ± 2.0 (4.5)

\*Promedio ± desviación estándar (DE).

□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE.

**Tabla 8. Reflejo H**

<b>Nervio</b>	<b>Latencia mínima (ms)</b>	<b>Diferencia izquierda- derecha (ms)</b>
<b>Tibial</b>	27.7 ± 2.1 (31.8)□	0.2 ± 0.6 (1.4)□

**\*Promedio ± desviación estándar (DE).**

**□ Límite superior de lo normal, calculado como el promedio + 2 DE.**

## APÉNDICE 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lic San.04AM 091312 INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÀREZ"

DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA** con título "*Hallazgos neurofisiológicos y la correlación con el grado de alteración de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática*".

**Fecha:**

**Número de expediente:**

El( la) que suscribe \_\_\_\_\_ :  
(Nombre completo del paciente)

Con domicilio en \_\_\_\_\_  
(Calle, colonia, delegación o municipio, estado de la república, CP.)

Teléfono: \_\_\_\_\_

Acudo voluntariamente a este instituto nacional de salud, para la realización de estudios neurofisiológicos para el protocolo de investigación clínica con nombre "Hallazgos neurofisiológicos y la correlación con el grado de alteración de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática" y de acuerdo a lo que me explicaron e informaron en un lenguaje claro y sencillo; **y conforme a lo dispuesto en reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en los títulos primero y segundo, especialmente en el artículo 21**, expreso mi consentimiento y en consecuencia autorizó al personal médico de esta institución para la realización de estudios neurofisiológicos mencionados como potenciales evocados somatosensoriales, potenciales evocados visuales , potenciales evocados del tallo cerebral y estudios de neuroconducción para los efectos legales procedentes.

Se me ha expresado que estos estudios de rutina neurofisiológica no son estudios altamente invasivos pero pueden provocar lesiones dérmicas como escoriaciones, edema, prurito y hematoma en el sitio de punción, cuyas lesiones pudieran infectarse de no tomarse las medidas preventivas que se me han explicado.

Autorizo los resultados de los estudios los cuales puede ser publicado o demostrado para fines científicos o para propósito de educación profesional siempre y cuando se privilegie el anonimato.

Finalmente entiendo que los resultados de este estudio no garantizan un resultado o cura para mi enfermedad.

*ATENTAMENTE*

\_\_\_\_\_  
(Nombre completo del paciente o responsable legal con identificación oficial.)

\_\_\_\_\_  
Testigo del paciente  
(Nombre completo y firma con identificación)

\_\_\_\_\_  
Testigo por el instituto  
(Nombre completo y firma con identificación.)

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

### **Primera fase 2016-2017**

1.- Obtención de la información de nuestra población a través de una base de datos del Dr. Ruben Martínez Hernández de pacientes con enfermedad de Parkinson.

### **Segunda Fase septiembre Noviembre – Diciembre 2017**

1.- Selección de los pacientes con los criterios de inclusión.

2.- Revisión de expediente clínico completo con los criterios de inclusión del protocolo (50 expedientes aproximadamente) con inclusión de la información en programa SPSS IBM versión 20.

### **Tercera Fase Enero 2018 - Mayo 2019**

3.- Realización de los estudios Neurofisiológicos a una muestra de 100 pacientes ( PEV, PESS, PEATC, ENC) con previo consentimiento informado.

### **Tercera Fase Junio 2019**

1.- Análisis de los datos

2.- Determinar resultados preliminares

### **Cuarta Fase Julio 2019**

Trabajo final



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C. P. 14269  
México, D.F., Tel. 56-06-14-07  
<http://www.innn.salud.gob.mx>

México, D. F., a  
DR. DANIEL SAN JUAN ORTA,  
JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA,  
P R E S E N T E.

A fin de cumplir con lo que exige la Ley General de Salud de México, y el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, envío a usted:

El protocolo titulado “*Hallazgos neurofisiológicos y la correlación con el grado de alteración de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática*”. elaborado de acuerdo al formato oficial, firmado por todos los autores. Original y dos copias.

1. El formato de identificación del ámbito de estudio del protocolo.

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente “el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”, en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso debe informar trimestralmente del avance del estudio.

ATENTAMENTE

FIRMA

Héctor Rubén Martínez Hernández

**Nombre y firma del Investigador Principal**