



Manifestaciones no motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson y efectos de la enfermedad en el rol funcional y calidad de vida

Ana Belén Sad.

Tesis-Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2016.

Aprobada: 2016

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Manifestaciones no motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson y efectos de la enfermedad en el rol funcional y calidad de vida by Ana Belén Sad is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.

INDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Historia de la Enfermedad de Parkinson.....	6
Etiología, etiopatogenia y genética	9
Fisiopatogenia de los síntomas motores y no motores.....	11
Epidemiología-Prevalencia.....	14
Diagnóstico.....	16
Manifestaciones no motoras.....	20
Trastornos neuropsiquiátricos.....	22
Trastornos cognitivos.....	25
Trastornos del sueño.....	27
Trastornos autonómicos.....	30
Trastornos autonómicos gastrointestinales.....	32
Trastornos autonómicos urinarios.....	33
Trastornos autonómicos sexuales.....	34
Trastornos sensitivo-sensoriales.....	36
Misceláneas.....	37
Medidas terapéuticas en la Enfermedad de Parkinson.....	38
Consideraciones iniciales del tratamiento, complicaciones terapéuticas y del progreso de la enfermedad.....	38
Tratamiento farmacológico.....	40
Tratamiento específico de manifestaciones no motoras.....	43
Tratamiento quirúrgico.....	44
Tratamiento de neurorrehabilitación.....	45
Calidad de Vida-Funcionalidad.....	45
OBJETIVOS.....	47
Objetivo general.....	47
Objetivos específicos.....	47
MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
Pacientes.....	49
Métodos.....	51
Escala y cuestionarios utilizados.....	52
Escala Unificada para evaluación de la Enfermedad de Parkinson UPDRS.....	52
Escala de Hoehn & Yahr (H&Y) modificada.....	53
Cuestionario de síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson PD NMS	
QUEST.....	54
Escala de depresión MADRS.....	55
Escala de calidad de sueño para Enfermedad de Parkinson PDSS.....	56

Escala cognitiva Mini Mental.....	56
Escala cognitiva ACE.....	57
Cuestionario de calidad de vida para Enfermedad de Parkinson PDQ-39 SV...	58
Escala de Medida de Independencia Funcional FIM.....	59
Escala de actividades de la vida diaria SEDS.....	59
Escala acumulativa de enfermedad geriátrica CIRSG.....	60
Desarrollo de los objetivos.....	61
Análisis estadístico.....	62
Consentimiento Informado.....	64
RESULTADOS.....	66
Datos demográficos.....	66
Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.....	66
Grupos evolutivos - Duración de la enfermedad.....	67
Estado motor.....	68
Manifestaciones no motoras.....	69
Estado cognitivo.....	70
Estado anímico/emocional-Depresión.....	70
Calidad de sueño.....	71
Independencia, calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.....	72
Independencia funcional-autonomía en actividades de la vida diaria.....	72
Calidad de vida.....	73
Comparación de resultados de las diferentes variables entre grupos evolutivos.....	74
Manifestaciones no motoras según evolución (temprana-tardía).....	74
Características del grupo de evolución temprana.....	77
Características del grupo de evolución tardía.....	78
Comparación clínica-funcional entre grupos evolutivos.....	79
Calidad de vida según grupos evolutivos.....	81
Análisis de regresión lineal múltiple.....	88
Comorbilidades.....	89
Comorbilidades según tiempo de evolución de la enfermedad.....	91
Resultados de los diferentes tratamientos específicos de la enfermedad de Parkinson en los pacientes.....	93
Modalidad y tipo de tratamientos.....	93
Manifestaciones no motoras asociadas al tratamiento.....	95
DISCUSIÓN.....	97
Manifestaciones no motoras y tiempo de evolución de la enfermedad.....	97
Características de los pacientes con enfermedad de Parkinson.....	98
Prevalencia de manifestaciones no motoras.....	99
Prevalencia de manifestaciones no motoras según grupo evolutivo (temprano - tardío).....	101
Manifestaciones no motoras discapacitantes.....	103

Manifestaciones no motoras por sexo.....	105
Calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson.....	106
Comorbilidades y relaciones con las diferentes variables.....	114
Prevalencia de comorbilidades.....	115
Comorbilidades según grupo evolutivo.....	115
Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	117
Manifestaciones no motoras asociadas al tratamiento.....	118
CONCLUSIONES.....	122
ANEXO.....	127
BIBLIOGRAFIA.....	150

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Enfermedad de Parkinson (EP), es una patología neurológica crónica, frecuente, degenerativa. Cursa con síntomas motores y no motores; afecta a adultos principalmente y se caracteriza por ser progresivamente discapacitante.

Los objetivos de éste trabajo son identificar el impacto que tienen las manifestaciones no motoras (MNM) de la EP en el rol funcional y calidad de vida de los pacientes con diagnóstico y tratamiento, según el tiempo evolutivo de la enfermedad; analizar la comorbilidad de los pacientes con EP e identificar manifestaciones no motoras asociadas al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, de pacientes consecutivos con diagnóstico de EP en tratamiento, que consultaron al Servicio de Neurología del Hospital de Clínicas por un período de 3 años. Se establecieron dos grupos de estudio: 1) pacientes con EP en tratamiento con menos de 6 años de evolución o “evolución temprana” desde el inicio del tratamiento y, 2) pacientes con EP en tratamiento con 6 o más años de evolución o “evolución tardía” desde el inicio del tratamiento. Se aplicaron las siguientes escalas: PDQ-39, FIM, SEDS, UPDRS, PDSS, MADRS, ACE, H&Y, Mini Mental, NMSQuest y CIRSG.

RESULTADOS. Se estudiaron 110 pacientes con EP, 61 hombres (55%) y 49 mujeres (44%), con una edad de $70,0 \pm 0,9$ años. El tiempo promedio de duración de la EP fue de $5,37 \pm 3,82$ años. El grupo de evolución tardía presentó significativamente mayor frecuencia de ansiedad, caídas por hipotensión ortostática (HO), alucinaciones, vómitos-náuseas y visión doble, con respecto al grupo de evolución temprana. Se observaron correlaciones significativas entre las MNM (PDNMS Quest) y: el tiempo de evolución de la EP ($r^2:0,11$), la escala UPDRS ($r^2:0,36$), la escala Mini Mental ($r^2: -0,03$), la escala de depresión MADRS ($r^2: 0,30$), la escala de sueño PDSS ($r^2: -0,13$), la escala de independencia SEDS ($r^2: -0,19$), y FIM ($r^2: -0,14$), la escala de calidad de vida PDQ-39 ($r^2:0,17$). La presencia de comorbilidades correlacionó significativamente con la calidad de vida PDQ-39 ($r^2:0,14$). Las caídas por HO, sueños actuados, y dificultad en concentración fueron más frecuentes en los tratados con triple esquema terapéutico antiparkinsoniano.

CONCLUSIONES. Todos los pacientes presentaron MNM. Los pacientes del grupo evolutivo tardío presentaron mayor compromiso de calidad de vida y funcionalidad, en comparación con los pacientes del grupo evolutivo temprano, asociaron significativamente mayor frecuencia de MNM y politerapia con triple esquema farmacológico como tratamiento antiparkinsoniano.

SUMMARY

INTRODUCTION. Parkinson Disease (PD) is a frequent chronic neurodegenerative pathology which encompasses motor and non-motor symptoms. It affects adults and it is progressively disabling.

This research work aims at identifying the impact of PD non motor manifestations on the functional role and life-quality of treated patients according to the different evolutive stages of this pathology as well as analyzing the comorbidities present in these patients and the non-motor manifestations associated with the treatment.

MATERIAL AND METHODS. We carried out a prospective observational descriptive study which included consecutive patients diagnosed with PD who were under treatment and consulted at Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas in a period of three years. Patients were classified into two groups: 1) patients with PD treated with less than 6 years of disease evolution “Early evolutive stage group” from the start of treatment; and 2) Patients with PD of 6 years of disease evolution or more “Late evolutive stage group” from the start of treatment. The following scales were applied to study the patient situation: PDQ-39, FIM, SEDS, UPDRS, PDSS, MADRS, ACE, H&Y, Mini Mental, NMSQuest y CIRSG.

RESULTS. 110 patients with PD were studied; 61 patients were men (55%) and 49 women (44%). The mean age was $70,0 \pm 0,9$ years. The mean duration of PD was $5,37 \pm 3,82$ years from the moment of diagnosis. Patients in the late evolutive stage group presented higher frequency of anxiety, falling due to orthostatic hypotension, hallucinations, nausea-vomiting and double vision, when compared to the patients at the early evolutive stage. Significant correlations were observed between non motor manifestations (PDNMS Quest) and: duration of PD ($r^2:0,11$), UPDRS scale ($r^2:0,36$), Mini Mental scale ($r^2: -0,03$), MADRS depression scale ($r^2:0,30$), PDSS sleep scale ($r^2: -0,13$), SEDS autonomy scale ($r^2: -0,19$), and FIM ($r^2: -0,14$), the life-quality scale PDQ-39 ($r^2:0,17$). The presence of comorbidities significantly correlated with life-quality scale PDQ-39 ($r^2:0,14$). Falling due to orthostatic hypotension, lucid nightmares and difficulty in concentrating were more frequent in those patients who were receiving a combined anti-PD treatment with three drugs.

CONCLUSIONS. All the patients had non-motor manifestations. Patients in the late evolutive stage group showed more life quality and functional impairment compared to the patients belonging to the early stage evolutive group of PD. This functional impairment was associated to a higher frequency of non motor manifestations and three-antiPD combined drug schema.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), llamada así en honor a James Parkinson quien realizó la primera descripción de la enfermedad en 1817 (1), es una patología neurológica degenerativa, crónica, frecuente, que afecta a los adultos preferentemente; caracterizada por la presencia asimétrica, de signos motores cardinales o típicos como bradicinesia, rigidez, y/o temblor de reposo, que responden a la terapéutica farmacológica con levodopa; con el curso evolutivo aparecen trastornos posturales tardíos; se manifiesta además, con múltiples síntomas no motores, es progresivamente discapacitante (1-3).

Desde sus primeras descripciones, hasta la actualidad, se han realizado innumerables investigaciones sobre diferentes aspectos de la enfermedad, tanto desde las ciencias básicas como clínicas, con enormes avances y resultados notorios en el conocimiento de la patología; actualmente, el incentivo científico está centrado en el desarrollo de medidas terapéuticas que modifiquen el curso evolutivo progresivo de la enfermedad de Parkinson.

Historia de la enfermedad de Parkinson

“Movimientos temblorosos involuntarios, con disminución parcial de la potencia muscular, en parte, no durante la acción, y aún apoyado, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pasar de caminar a correr; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño” (1); ésas fueron las primeras palabras con las que, James Parkinson inició el primer capítulo de su monografía escrita en 1817 a la edad de 62 años, “*An Essay on the Shaking Palsy*” (“Un Ensayo sobre la Parálisis Agitante”) (1), donde caracterizó, claramente los síntomas de la enfermedad. Esta publicación, se trató de una monografía de 66 páginas, cinco capítulos y un prólogo, que incluyó, la descripción de seis casos clínicos que el mismo Parkinson realizó a partir de la observación de los pacientes (1,4). Atribuyó el origen anatómico estructural de los síntomas a la parte superior de la médula espinal con una progresión clínica anatómica hasta el bulbo raquídeo; mencionando probables causas “próximas y remotas” (1,4). Dicha monografía consagró a éste médico y, es a partir de su

publicación, que la enfermedad comienza a ser ampliamente reconocida por los médicos de todo el mundo (4-6).

James Parkinson nació el 11 de Abril de 1755 en Hoxton, pueblo cercano a Londres, vivió en Hoxton Square, distrito de Shoreditch; fue cirujano y farmacéutico, realizó múltiples contribuciones en el ámbito de la literatura médica. Era aficionado a la geología y paleontología. Participó activamente en movimientos políticos revolucionarios ingleses entre los años 1793 y 1795, e incluso, realizó publicaciones con panfletos políticos bajo el pseudónimo de “Old Hubert”. Murió el 21 de Diciembre de 1824 debido a un accidente cerebrovascular (5,6).

Si bien a James Parkinson se le adjudicó la descripción formal de la enfermedad que hoy lleva su nombre, existieron escritos previos, a los cuales Parkinson hizo referencia, como el Ayurveda (4500 aC), antiguo sistema médico de la India, donde nombra a la parálisis agitante como “*Kampavata*” (*Kampa*=temblor, *Vata*=humor responsable del movimiento y las sensaciones); documentos del 2000 a 1500 aC, papiros egipcios del siglo XIX, escritos del 1500-1200 aC, e incluso el libro Eclesiástes de la Biblia, con descripciones sintomáticas de individuos que podrían haber presentado la patología (4-7). Posteriormente, distintos ilustres como Hipócrates, Galeno, Da Vinci, Franciscus de le Bœ-Sylvius, Francois Boissier de Sauvages de la Croix, contribuyeron a la caracterización específica de los diferentes síntomas, principalmente del temblor, a partir de sus observaciones particulares. Parkinson adjudicó a Gaubius y a Sauvages las primeras alusiones de la “marcha festinante” que destacó en sus pacientes (6,7).

El neurólogo francés Charcot, junto a Vulpian y Trousseau, fueron los que enriquecieron el cuadro clínico inicialmente descrito por Parkinson. Charcot hizo hincapié en el estudio del temblor, Trousseau enfatizó en la rigidez muscular, la marcha festinante, la bradicinesia y mencionó un posible compromiso “intelectual” (4-7).

Fue finalmente Charcot, quien acuñó el epónimo de “Enfermedad de Parkinson”, con la intención de acreditar la primera descripción a su colega inglés. Fue Brissaud, neurólogo francés también, quien a raíz de un caso de hemiparkinsonismo y tuberculoma describe la “facie de máscara” y atribuye el origen anatómico del trastorno a la sustancia negra (4-7).

El neurólogo inglés Gowers, también realizó aportes sobre la enfermedad, ya que en su libro *“Manual of Diseases of the Nervous System”* describió 80 pacientes con EP, enfatizando en lo epidemiológico (edad de presentación, sexo) de la enfermedad (4,6). Gowers mencionó la presencia de “síntomas mentales” como irritabilidad, depresión, pérdida de memoria y “tendencia alucinatoria” (4).

Santiago Ramón y Cajal médico patólogo español, y el neurofisiólogo Charles Sherrington, descubrieron la sustancia nigra, globus pallidus, y tálamo, agrupándolos bajo el conjunto genérico de ganglios basales (6).

En 1912 el neurólogo alemán Friedrich Lewy, descubrió una estructura redondeada, eosinófila, en el citoplasma de neuronas de pacientes con EP; la llamó “cuerpos de inclusión”. Posteriormente en 1919, Tretiakoff, neuropatólogo ruso, confirmó lo observado por Lewy examinando el cerebro de 9 pacientes, y los denominó “cuerpos de Lewy”; además destacó la disminución de células pigmentadas de la sustancia negra del mesencéfalo (4,6-8).

Von Economo médico austríaco, describió la gran encefalitis epidémica (enfermedad letárgica o de Von Economo) de 1918, que dejó como secuelas, meses o años posteriores a la enfermedad, la aparición de “parkinsonismos postencefalíticos”; a diferencia de la enfermedad de Parkinson, en los pacientes postencefalíticos no se encontraron cuerpos de Lewy (5-7). En 1956 Arvid Carlsson, médico sueco, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos que le sirvió para el descubrimiento de la dopamina, argumentando que la disminución de la misma originaba parkinsonismo; éste hallazgo le concedió el premio Nobel en el año 2000. En 1960 Hornykiewicz, bioquímico austríaco y Birkmayer neurólogo austríaco, demostraron también, que los cerebros parkinsonianos tenían un descenso del 80 a 90% de dopamina, suponiendo en consecuencia, que su administración podría mejorar a los pacientes (6,7).

A la dopamina se la conoció en 1913, cuando el bioquímico Marcus Guggenheim la sintetizó experimentalmente; pero fue un médico investigador griego, llamado Cotzias, quien en 1967 la administró como precursor, la Dopa (dihidroxifenilalanina) vía oral, obteniendo un método terapéutico efectivo. Fue entonces, en la década de 1960, cuando los investigadores identificaron que la pérdida de células cerebrales productoras del neurotransmisor dopamina, fundamental en los circuitos cerebrales

para el control del movimiento, desencadenaba el fenotipo clínico de la enfermedad de Parkinson (4,6,7). El problema terapéutico parecía resuelto; sin embargo, debido a la aparición de efectos adversos de la levodopa, asociada a la falta de eficacia por el empleo de dosis subterapéuticas, en las décadas siguientes comenzaron a ensayarse diferentes fármacos que disponemos actualmente. A pesar de ello, la levodopa, ya sea sola o combinada, continúa siendo el pilar terapéutico (8).

Como se mencionó previamente, fueron numerosas personas las que contribuyeron a la descripción global de la enfermedad, siendo James Parkinson el pionero y promotor de numerosas investigaciones actuales.

Etiología, etiopatogenia y genética

Continúa aún, sin conocerse la etiología exacta de casi todos los casos de EP esporádicos (2,3,8-12). Se han descrito múltiples factores de riesgo, genéticos (nucleares o mitocondriales), epigenéticos (factores que, sin pertenecer a la cadena del ADN, también se heredan) y ambientales, que junto con el envejecimiento, podrían contribuir a que una persona desarrolle o no la enfermedad (8-16).

En más del 90% de los pacientes, la enfermedad surge como un trastorno esporádico (8,10,15,16), es decir, sin ningún vínculo genético evidente, pero en los casos restantes, la enfermedad es hereditaria (13,19-21). No obstante, los familiares de primer grado de pacientes con EP esporádica, tienen el doble o triple de probabilidades de padecer EP (17,22); por tanto, no sorprende que hasta ahora, las hipótesis referidas a la etiología de la EP esporádica estén centradas principalmente en factores genéticos y toxinas ambientales (17,20,23-26). Partiendo de esa hipótesis, incluso en presencia de una mutación patógena conocida de un solo gen, la EP surgiría cuando coincidiesen la variante genética y la exposición perjudicial ambiental (agua de pozo, residencia rural, trabajos agrícolas, exposición a herbicidas y pesticidas) siendo hasta el momento motivo de estudio. Por lo tanto es posible que la persona no herede el estado de enfermedad en sí, sino un grupo de rasgos de vulnerabilidad a determinados factores (3,17,22).

En los últimos años, se han identificado numerosos genes y factores genéticos que confieren susceptibilidad a la aparición de EP familiar con varios individuos afectados (13-15,27).

A pesar de que la EP idiopática es considerada un trastorno esporádico no genético, actualmente se conoce que el 5-10% de los pacientes presentan una forma genética de la enfermedad. Hasta la fecha, se han descrito al menos 13 locus y 9 genes responsables de EP hereditaria (13,14).

Se describen aquellos con herencia autosómica dominante: PARK1 y PARK4/ α -sinucleína, PARK5/UCHL1, PARK8/LRRK2, PARK11/GIGYF2 y PARK13/Omi/Htra2; y genes involucrados en la producción de EP con patrón de transmisión autosómico recesivo: PARK2/ parkina, PARK6/ PINK1, PARK7/DJ-1 y PARK9/ATP13A2 (14).

La etiología genética, produce cuadros de parkinsonismo atípico en cuanto a edad de presentación, dado por la anticipación sintomática de la EP, pudiendo manifestarse a partir de los 20 años (13,14,28).

En escasas familias, se han encontrado algunas de las alteraciones genéticas asociadas a EP (14,27). Existen reportes que mencionan a las alteraciones genéticas asociadas a mutaciones en el gen de la parkina (PARK2) como una de las más frecuentes (hasta en un 38%) de las formas familiares recesivas en España (15) y, sobre todo, la recientemente descrita en el gen LRRK2 (dardarina; PARK8), que se encuentra mutada aproximadamente en un 10% de las formas familiares y en un 6% de las formas esporádicas (15,29-31).

En estos últimos años, se han realizado múltiples estudios de prevalencia de mutaciones de PARK8 que incluyeron a 21 países de cuatro continentes. La máxima frecuencia se encontró en árabes, en un 41% de EP esporádica (32), y en un 42% de EP familiar en Turquía (29). Es frecuente también en judíos askenazíes (20%) y en menor medida en el sudoeste de Europa (6%) (30).

La prevalencia es menor en Norteamérica, norte de Europa y Asia (31). No hay datos de África ni de Sudamérica, y existe muy poca información sobre afroamericanos.

Estudios prometedores analizaron las interacciones genético-ambientales (33), como los datos obtenidos de modelos en roedores sin el gen parkina, en los que se observó que la susceptibilidad a una neurotoxina, “rotenona” estuvo incrementada (24). En humanos se ha descrito que la variante CYP2D6 del citocromo P450 influye en el daño por exposición a pesticidas y tabaco (33), y que variantes en el gen NOS 2A

(oxidasa óxido nítrico) confieren susceptibilidad diferente al tabaco, reconociéndolo como protector (25).

La causa de la enfermedad de Parkinson aún se desconoce; sin embargo, en base a diversas investigaciones, se conoce que el riesgo de desarrollar la enfermedad, no implica solamente a factores ambientales, sino una compleja interacción de factores exógenos y endógenos (34). El consejo genético en la EP es complejo. El sustrato genético es múltiple, relativamente reciente y en continua ampliación. La penetrancia de las mutaciones no se conoce del todo. Actualmente no existen normas generales y el consejo genético debe aplicarse de forma individualizada, sin olvidar la siempre beneficiosa regla del *'primum non nocere'* (13,14,20,22).

Fisiopatogenia de los síntomas motores y no motores

La enfermedad de Parkinson esporádica idiopática es un trastorno neurodegenerativo de inicio en la edad adulta, crónico, progresivo, que se manifiesta con síntomas motores clásicos como temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y trastornos posturales tardíos, debidos principalmente a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y, síntomas no motores explicados por el compromiso de vías no dopaminérgicas.

Para explicar la fisiopatogenia de los síntomas motores, se propuso hace muchos años, un modelo experimental funcional de los ganglios basales cerebrales que refleja el complejo e intrincado funcionamiento del circuito motor, el cual posee dos vías de conexión, una directa y otra indirecta (6,8). En el estado motor normal, la activación de la vía corticoestriatal produce, a partir del circuito directo, una inhibición gabaérgica de las neuronas del globo pálido interno (GPi) y la sustancia negra reticular (SNr), que a su vez excitarían sus núcleos talámicos diana, facilitando la proyección talámica a las áreas corticales, lográndose una retroalimentación positiva de los movimientos iniciados en la corteza.

En las neuronas del circuito indirecto, la estimulación corticoestriatal produce una inhibición del globo pálido externo (GPe) que a través del núcleo subtalámico (NST) excita el GPi y la SNr, con lo que aumentan sus eferencias inhibitorias sobre el tálamo y tronco y disminuyen las proyecciones excitadoras.

En el estado parkinsoniano el control dual del sistema dopaminérgico sobre el cuerpo estriado, supone que la pérdida dopaminérgica, disminuye la inhibición que la vía nigroestriatal ejerce sobre las neuronas gabaérgicas, y aumenta la inhibición al GPe; de éste modo, disminuye la inhibición sobre el NST que hiperexcita al GPi y la SNr originando un exceso de inhibición tálamo cortical. Por lo tanto, la hiperactividad del NST, GPi y SNr es la base fundamental del estado parkinsoniano (6,8).

Una hipótesis etiológica propuesta sobre la degeneración que produce la enfermedad, es que sea el resultado de una interacción compleja entre factores tóxicos ambientales, rasgos de predisposición genética y el envejecimiento (8).

Con respecto a su etiopatogenia, actualmente, a partir de diferentes estudios, se ha planteado la hipótesis de que el plegamiento incorrecto de las proteínas y la disfunción de la vía del ubiquitina-proteosoma podrían ser el origen de la cascada de fenómenos nocivos que destruyen las neuronas dopaminérgicas, fundamentado en el descubrimiento de genes vinculados a la EP (8,23,25,33) . Otros factores que están implicados en la neurodegeneración de la EP, son la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, y la inflamación (8). La exposición a las toxinas ambientales puede interrumpir la producción de energía en las mitocondrias o potenciar el estrés oxidativo, lo que a su vez causaría directamente daño celular. La inflamación y la muerte celular programada, parecerían ser reguladores esenciales del proceso neurodegenerativo y probables efectores anterógrados de la destrucción neuronal. La capacidad de una persona de responder a las agresiones ambientales estaría determinada por polimorfismos genéticos que codifican enzimas metabólicas con disminución o aumento de la capacidad de metabolizar toxinas exógenas o endógenas.

La alfa sinucleína es un componente importante de los cuerpos de Lewy y los factores genéticos y ambientales pueden producir una agregación anormal de esta proteína, que a su vez, provocaría una disfunción y destrucción neuronal (8,14,15).

La principal característica neuropatológica de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal que contienen neuromelanina, lo que disminuye la cantidad de dopamina del cerebro y favorece la aparición de los síntomas motores; sin embargo, cuando los pacientes comienzan con los síntomas, ya se perdió aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia

negra y se redujo en un 80% el contenido estriatal de dopamina (15,25). Las alteraciones degenerativas no se limitan a ésta vía sino, que se extienden a otros grupos de células dopaminérgicas y no dopaminérgicas como las colinérgicas, catecolaminérgicas y serotoninérgicas, las cuales son consideradas como el sustrato orgánico propuesto de los síntomas no motores (2,8,15,16). Se ha descrito que las múltiples manifestaciones no motoras (MNM) están asociadas a compromiso patológico de neuronas y vías no dopaminérgicas (8,11,35,36) y que los cambios patológicos se extienden más allá de la *pars compacta substantia nigra*, afectando otras regiones del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico, con repercusión sobre otros neurotransmisores además de la dopamina, como la noradrenalina, acetilcolina y serotonina (11,23,36). La degeneración del sistema noradrenérgico del *locus coeruleus*, el sistema serotoninérgico del rafe, los sistemas colinérgicos del núcleo basal de Meynert y otros núcleos colinérgicos del tronco del encéfalo, como el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, subyacen al desarrollo de las MNM (23,36-39).

La fisiopatología de las MNM de la EP encuentra una interpretación en la teoría de Braak y col.; según estos autores, la EP es un proceso patológico sistémico, con seis estadios, que tiene una progresión homogénea en el tiempo a lo largo del sistema nervioso en sentido caudorostral (38,40-42). Los estadios 1 y 2 serían premotores y así, en el estadio 1 degenerarían el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior y el núcleo motor dorsal del vago, lo cual explicaría la hiposmia y algunos síntomas autonómicos; en el estadio 2 se afectarían el tegmento pontino (núcleos del rafe) y el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, y se justificarían los trastornos del sueño. En el estadio 3 ya se afectaría el mesencéfalo, y en el estadio 4, el prosencéfalo basal, siendo ambos los estadios motores de la enfermedad. Por último, los estadios 5 y 6 serían los trastornos cognitivos y en ellos se afectaría la neocorteza: en el estadio 5, la corteza prefrontal, y en el estadio 6, la corteza de asociación (17,38,40). Esta hipótesis ha sido criticada por otros autores, argumentando que Braak y col. estudiaron solamente el depósito de α -sinucleína sin medir el grado de pérdida neuronal y, por otro lado, no justificaría la heterogeneidad clínica de la EP (34). Estos cambios mencionados, pueden aparecer incluso varios años antes de que los

síntomas motores sean evidentes (43-46); por lo cual la EP es considerada como un proceso multisistémico que excede y anticipa al clásico fenotipo motor (19).

Anatómicamente, las manifestaciones no motoras han sido clasificadas del siguiente modo: manifestaciones corticales (psicosis y deterioro cognitivo), síntomas de los ganglios basales (trastornos del control impulso, apatía e inquietud o acatisia), síntomas del tronco cerebral (depresión, ansiedad, y trastornos del sueño), del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática (HO), estreñimiento, trastornos urinarios y gastrointestinales), dolor y trastornos sensoriales (47,48,49).

El diagnóstico definitivo de la EP se realizaría sólo mediante autopsia, al demostrarse la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, y la identificación de los cuerpos de Lewy o inclusiones intraneurales, que son agregados citoplasmáticos eosinófilos, esféricos, de naturaleza fibrilar, compuestos por proteínas como alfa sinucleína, parkina, ubiquitina, y neurofilamentos (47,50).

Algunos expertos plantean que la identificación de cuerpos de Lewy es esencial para el diagnóstico, ya que existen casos hereditarios de EP con mutaciones de la parkina, donde no existen cuerpos de Lewy (9,11,13-15,51).

Dichas observaciones obligan a una revisión nosológica de los síndromes parkinsonianos, en base a sus características clínicas y patológicas, proponiendo en un futuro, un diagnóstico o clasificación fundamentada en las características moleculares del trastorno (15).

Epidemiología-Prevalencia

La enfermedad de Parkinson idiopática esporádica, es un proceso crónico cuya edad media de comienzo es entre los 55-60 años, sin embargo existen formas poco frecuentes (5%) con inicio temprano o precoz de la enfermedad por debajo de los 40 años (28), por lo tanto, la mayoría de los pacientes poseen entre 50 y 80 años; afecta al 1-2% de las personas mayores de 65 años; se concentra en etapas tardías de la vida (26). La prevalencia global de la EP es del 1.4% en la población por encima de los 55 años, y de 4.5 % en la población mayor de 85 años; compromete todas las razas y ambos sexos, con un leve predominio masculino, es poco frecuente antes de los 40 años y en estos casos se asocia con parkinsonismos familiares debidos a mutaciones genéticas como se mencionó, pudiendo incluso manifestarse a partir de los 20 años

(28). Se ha calculado en forma global que la enfermedad de Parkinson, tiene una duración media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte, de 10,1 a 12,8 años y se estima que la incidencia es de 21 a 25 casos cada 100.000 habitantes (2,3,8,22,26). La Sociedad Neurológica Argentina y el Ministerio de Salud de la Nación, informan que en nuestro país existen alrededor de 70 mil enfermos con EP (52); no existen datos epidemiológicos actualizados, ya que los últimos publicados son del año 2010. Se estableció para Argentina, una incidencia de 15/100.000 con doble predominio en hombres respecto a mujeres. No resulta fácil acceder a información sobre incidencia o prevalencia de Enfermedad de Parkinson en nuestro medio. La Sociedad Neurológica Argentina, a través de un Programa Nacional de Enfermedad de Parkinson, desarrolló un proyecto de estudio para abordar aspectos epidemiológicos, ya que al no existir información específica actualizada sobre la incidencia de Parkinson en Argentina, la Sociedad Neurológica Argentina se guía con los valores de incidencia de otros países (52).

En el año 2009, Bauso y col. presentaron un trabajo en el Congreso Argentino de Neurología, referido a la “Incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Parkinson en Buenos Aires”, y demostraron que durante el período 2003-2008 se identificaron 235 casos incidentes de EP con una edad media de 71,5 años y un leve predominio femenino (51%). La incidencia para el período 2003-2008 fue 31,16/100.000 personas-año. La prevalencia al 31/12/2008 fue de 394,12/100.000 en mayores de 40 años y la razón de tasa masculino/femenino fue 1,31 (52).

En un trabajo de epidemiología sobre enfermedad de Parkinson, De Lau y Breteler, estimaron la incidencia en un rango entre 8 y 18 pacientes por 100.000 habitantes por año, con predominio masculino (53). Dewing y col. demostraron que el aumento de incidencia en varones podría radicar en el gen SRY del cromosoma Y, que es responsable de la formación de la *sustancia nigra* solamente en los hombres, y encontraron predominio en hombres respecto a mujeres en una proporción de 4:1 (9). La publicación actual del Ministerio de Salud de la Nación, tomó como referencia un trabajo retrospectivo realizado en Estados Unidos entre 1976 y 1990, en donde se analizaron 364 historias clínicas y encontraron que 154 (42%) pacientes presentaron enfermedad de Parkinson, 72 parkinsonismo inducido por drogas (20%), 61 casos inespecíficos (17%), 51 parkinsonismos con demencia y 26 casos en que existían

otras causas (7%). La prevalencia, en el grupo de más de 50 años, fue de 114,7 cada 100.000 habitantes (52).

Por lo expuesto, se estima una prevalencia variable en ocasiones difícil de establecer; así, mientras algunos estudios la sitúan en 18 por 100.000 habitantes, otros la estiman en hasta 900 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia anual de 4,5 a 21 por 100.000 habitantes (19). Con respecto a la ciudad de Córdoba, no se dispone de datos epidemiológicos publicados que sirvan para extrapolar.

Diagnóstico

La enfermedad de Parkinson idiopática es la forma más frecuente de parkinsonismos (75%) (10,19,26). Se caracteriza principalmente por la presencia asimétrica de síntomas motores progresivos clásicos o “mayores” como temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y trastornos de la marcha con inestabilidad postural, originados a partir de cambios patológicos específicos de neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* y de los núcleos basales del cerebro, como se describió previamente (2,16). A pesar que durante mucho tiempo los síntomas motores fueron considerados como principales generadores de las limitaciones funcionales de la enfermedad, actualmente se conoce que las manifestaciones no motoras se constituyen en la principal fuente de discapacidad y deterioro en la calidad de vida (3,23,54,55); las mismas se presentan en los diferentes estadios (clínico-patológico) de Braak (38), y se desencadenan por la afectación de núcleos y sistemas no dopaminérgicos que explicarían la gran variedad de síntomas no respondedores a la levodopa, razón por la cual es tan difícil su tratamiento y se destaca su importancia (23,37,38). Dentro de éste grupo de síntomas no motores, se ha demostrado que los trastornos del olfato, el estreñimiento, y los trastornos del sueño REM (*Rapid Eye Movement*) pueden preceder los síntomas motores clásicos e incluso, considerarse como posibles marcadores iniciales de la enfermedad (38,40,46,54,56).

Existen características clínicas que sugieren y soportan el diagnóstico de EP, algunas son consideradas “mayores o cardinales” y son las siguientes: inicio asimétrico de la enfermedad en aproximadamente el 75 % de los pacientes con persistente asimetría de los síntomas a pesar de la progresión de la enfermedad (12); temblor de reposo en mano como síntoma inicial más común en aproximadamente el 70% de los pacientes;

marcha, en sus inicios aparentemente normal, con disminución de los movimientos automáticos asociados del lado afectado, con la progresión, se agregan postura en flexión de tronco, pasos cortos y disminución de base de sustentación, dando inestabilidad y riesgo de caídas; y finalmente, que los síntomas motores respondan a la terapia dopaminérgica en el 90 % de los casos (10-12,18,21,36).

Se han descrito también, otros síntomas motores “menores” como hipomimia, disminución del parpadeo, hipofonía, disartria, pérdida del balanceo de las extremidades superiores al caminar, cifosis, “congelamiento o *freezing*” de la marcha, temblor postural y de acción. Si bien el temblor de reposo asimétrico es uno de los síntomas cardinales de la enfermedad, su ausencia no la descarta, ya que la misma posee dos fenotipos clínicos una “temblorosa” y otra “acinetorígida” sin temblor (3,10,12,16,19,51).

La enfermedad tiene un curso lentamente progresivo con una supervivencia media de 10 años desde su presentación, el empeoramiento sintomático es gradual con el transcurso de los años, con lo cual una rápida progresión, plantea un diagnóstico alternativo (12).

Aunque es una patología neurológica relativamente frecuente, el diagnóstico puede ser complejo, fundamentalmente en estadios iniciales, de forma que hasta un 10% de los pacientes podrán tener un diagnóstico alternativo. Además, en diversas revisiones se objetivó que hasta un 20% de los pacientes diagnosticados de EP, en realidad padecieron otros trastornos neurodegenerativos como Atrofia Multisistémica (AMS), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), enfermedad de Alzheimer (EA), Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), Degeneración Corticobasal (DCB) ó incluso temblor esencial (3,19).

Para diagnosticar la EP se emplean los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (19), que se detallan a continuación.

Paso 1. Diagnóstico de Síndrome Parkinsoniano

- Bradicinesia (lentitud en la iniciación de los movimientos voluntarios con reducción progresiva en la velocidad y amplitud de las acciones repetidas) y por lo menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6hz
 - Inestabilidad postural no causada por compromiso visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo.

Paso 2. Criterios de exclusión

- Antecedentes de accidentes cerebrovasculares repetidos o progresión escalonada de los signos parkinsonianos
- Antecedentes de traumatismos de cráneo repetidos
- Antecedentes de encefalitis
- Crisis oculógiras
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas
- Más de un pariente afectado
- Síntomas unilaterales luego de tres años de evolución
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Compromiso autonómico temprano
- Demencia precoz con trastornos mnésicos, del lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en tomografía de cerebro
- Falta de respuesta a dosis adecuadas de levodopa (si se excluye malabsorción)
- Exposición a metilfeniltetrahidropiridina (MPTP)

Paso 3. Criterios que apoyan el diagnóstico de EP (se requieren tres o más para un diagnóstico definitivo de EP)

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo
- Evolución progresiva
- Asimetría persistente que afecta más el lado inicial de los síntomas y signos
- Excelente respuesta (70-100%) a levodopa
- Discinesias graves inducidas por levodopa
- Mantenimiento de la respuesta a levodopa durante 5 años o más
- Evolución clínica de 10 años o más.

Utilizando los criterios clínicos diagnósticos se ha comprobado que el porcentaje de error diagnóstico puede alcanzar el 20% (11), sin embargo, se ha demostrado que cuando al diagnóstico lo realiza un neurólogo especializado disminuye a menos del 10% aproximadamente (3,9-11,35).

El diagnóstico de EP y otros síndromes parkinsonianos continúa siendo clínico y con frecuencia requiere un tiempo clínico de evaluación para establecerse, durante el cual, se valora progresión sintomática y respuesta farmacológica principalmente, ya que en su etapa inicial puede ser un parkinsonismo de otro origen (9,11,12,19).

Ante el planteo diagnóstico, el principal objetivo supone descartar la presencia de otros parkinsonismos (Tabla 1) como diagnósticos diferenciales de la EP, ya que

algunos son potencialmente reversibles y/o poseen un tratamiento etiológico específico (3,9,12,18,19,21,36).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Parkinson

Temblor esencial		
Parkinsonismo secundario	Fármacos	Neurolépticos típicos y atípicos Procinéticos Antagonistas del calcio Acido valproico Reserpina, tetrabenazina Amiodarona, alfametildopa Litio
	Tóxicos	Monóxido de carbono, manganeso, MPTP (metilfeniltetrahidropiridina)
	Infeccioso	Encefalitis, neurosífilis, enfermedad por priones, leucoencefalopatía multifocal progresiva, VIH
	Metabólico	Enfermedad de Wilson, hipoparatiroidismo, neuroacantocitosis, encefalopatía hipóxica, mielinólisis extrapontina
	Estructural	Vascular, postraumático, tumores, hidrocefalia normotensiva
Parkinsonismos atípicos	Atrofia multisistémica Parálisis supranuclear progresiva Degeneración corticobasal Demencia por cuerpos de Lewy	
Otros parkinsonismos neurodegenerativos	Enfermedad de Huntington Demencia frontotemporal con parkinsonismo Ataxia espinocerebelosa Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	

Ante estos casos, el empleo de métodos complementarios y/o pruebas diagnósticas de apoyo, adquieren valor; las mismas consisten en estudios estructurales (resonancia, tomografía), y funcionales (PET) de cerebro, dosajes serológicos y urinarios específicos, estudios autonómicos, urodinámicos y electromiográficos de esfínter anal (13,19). El advenimiento de técnicas de imágenes más modernas como el Dat-SCAN, pueden ayudar al proceso de diagnóstico en determinadas situaciones, pero la confirmación definitiva del diagnóstico sigue siendo postmortem. Técnicas de imágenes cerebrales (tensor de difusión) más modernas, e incluso de uso exclusivo para investigación han demostrado diferencias significativas en cuanto a tamaño cerebral entre hemisferios sintomáticos y no sintomáticos en fase temprana de la EP (13,19,22,39,50,57). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la neurodegeneración asimétrica (50,57).

Existe signo-sintomatología considerada como “banderas rojas” (18,19,21,28,50) que obligan a descartar un diagnóstico diferencial de la EP; se describen a continuación:

- Respuesta limitada a levodopa.
- Aparición precoz o temprana de: caídas e inestabilidad postural, demencia alucinaciones, disfagia y/o disartria graves.
- Marcada y temprana disfunción autonómica: disfunción eréctil, urgencia o incontinencia urinaria y/o fecal, hipotensión ortostática.
- Signos cerebelosos, de motoneurona inferior, piramidales o parietales: astereognosia, agrafestesia, mano alienígena, ataxia.
- Distonía o mioclonía.
- Oftalmoparesia vertical. Apraxia de la apertura ocular/blefaroespasmos.
- Rápida progresión: alcanzar el estadio III en la escala de Hoehn y Yahr en tres años.
- Inicio simétrico.

La respuesta a la terapia de reemplazo dopaminérgica es uno de los parámetros que apoya el diagnóstico. Para ello existen pruebas o tests farmacológicos como el empleo de levodopa (oral) o apomorfina (subcutánea), usadas para valorar la respuesta dopaminérgica de la enfermedad; así, una respuesta positiva (mejoría del 30% en la escala UPDRS o *Unified Parkinson Disease Rating Scale*) es indicativa de EP. Sin embargo, pueden existir falsos positivos y negativos, surgidos por problemas de interpretación (21).

Antes de considerar a un paciente como no respondedor a levodopa, se debe alcanzar dosis altas (hasta 1.000 mg/día en tratamiento continuo durante al menos dos meses) de la medicación y descartar problemas de malabsorción gastrointestinal (36).

Manifestaciones no motoras

Cuando James Parkinson describió la enfermedad enfatizó en los síntomas motores (1), pero hizo alusión en forma sutil a algunos otros síntomas, como alteraciones del sueño, incontinencia urinaria, estreñimiento, disfagia y salivación excesiva o babeo. Gowers, también hacía referencia a síntomas mentales asociados.

A pesar de que a lo largo de estos dos siglos los aspectos no motores de la enfermedad estuvieron relegados, ello afortunadamente ha cambiado en los últimos años debido a que múltiples publicaciones demostraron que los síntomas no motores son muy prevalentes e influyen en la calidad de vida de los pacientes, e incluso se determinó que algunos de ellos, como trastornos conductuales del sueño REM, estreñimiento, trastornos del olfato y depresión preceden a los síntomas motores (37,44,45,54,55,58). No obstante, los pacientes continúan siendo subdiagnosticados, y en consecuencia, no se ofrecen alternativas terapéuticas efectivas.

Se publicó que en el ámbito de la consulta especializada, no se consideraban síntomas como ansiedad, tristeza o trastornos del sueño, como partes de la EP (44).

Para optimizar el diagnóstico de las MNM, se han desarrollado múltiples escalas y cuestionarios que facilitan la detección de las mismas (55). Martínez-Martín y col. en el año 2007, publicaron los resultados de un amplio estudio multicéntrico en el cual, mediante un cuestionario internacionalmente validado (*PD Non-Motor Symptoms Questionnaire*), evaluaron a 545 pacientes con EP y estimaron la prevalencia de los síntomas no motores (SNM) (55). En ese trabajo, se demostró que la cantidad media de SNM por paciente fue de diez, de un máximo de treinta síntomas posibles; solo ocho (1,6%) pacientes negaron padecer SNM; fueron más frecuentes en mujeres y se encontró una correlación positiva con el estadio de Hoehn y Yahr y los años de evolución de la enfermedad (55); en dicho estudio, los SNM más frecuentes fueron los urinarios, destacando entre ellos nocturia, presente en cerca del 62% de los pacientes. Otros dominios prevalentes fueron los trastornos del ánimo, concretamente depresión, ansiedad, y alteraciones del sueño (43,55).

La importancia de las manifestaciones no motoras (MNM) de la enfermedad de Parkinson se incrementa también, por el posible papel de ‘predictores premotores’ de la enfermedad (43,58,59). Como se describió previamente, los síntomas no motores no están incluidos entre los criterios diagnósticos, punto problemático ya que las MNM preceden, como se ha mencionado a los síntomas motores determinantes del diagnóstico (40,46,56).

Los estudios de prevalencia de las manifestaciones no motoras son muy variables y dependen tanto de la metodología de trabajo utilizada para el estudio de las mismas como del tipo y tamaño de la muestra poblacional seleccionada; es decir que no hay

un consenso establecido y los resultados dependen de los diferentes estudios realizados. En las últimas revisiones, se menciona una prevalencia del 21% al 88% para las MNM en general (55) y, de 4-76%, 60-98%, 14-80%, 30% y 90% para trastornos neuropsiquiátricos (trastorno del control de impulsos, alucinaciones, ansiedad, fatiga, apatía y depresión) (40), trastornos del sueño (hipersomnias diurnas, insomnio, ataques de sueño, trastornos de conducta del sueño REM, síndrome de fase adelantada del sueño, síndrome de piernas inquietas, sueños vívidos) (17), trastornos autonómicos (sialorrea, disfagia náuseas-vómitos, estreñimiento, incontinencia fecal, incontinencia urinaria, urgencia miccional, nocturia, hipotensión ortostática, hiperhidrosis, disfunción sexual/eréctil) (60), desórdenes cognitivos (déficit de atención, deterioro cognitivo-demencia) (56) y desórdenes sensoriales (trastornos visuales, trastornos olfatorios, dolor y parestesias) respectivamente. Otros síntomas que se han descrito son, pérdida de peso, sudoración excesiva y fatiga (60). A continuación se describen las manifestaciones no motoras.

Trastornos Neuropsiquiátricos

Las alteraciones neuropsiquiátricas más frecuentes en la EP son depresión, apatía y ansiedad-pánico (61,62); las alucinaciones y psicosis también se han demostrado aunque con menor frecuencia, pero mayor relevancia (63-65). Dichas alteraciones tienen gran importancia por el tratamiento específico y la intervención psicológica y social del paciente (66).

Se ha descrito que alrededor del 65% de los pacientes con EP presentan al menos uno de estos síntomas: tristeza, apatía, ansiedad, alucinaciones o psicosis, y que se asocian con deterioro cognitivo, funcional y social del paciente (67). Se ha visto que en etapas avanzadas de la EP, la demencia aparece aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con EP, con síntomas afectivos y conductuales asociados, en especial apatía y depresión (61,62,64).

- Trastornos conductuales

Dentro de los trastornos conductuales en la EP, se destacan las alteraciones compulsivas y del control de impulsos (TCI). Se ha estimado su prevalencia en el 10-15% de los pacientes (68). El trastorno de control de impulsos puede manifestarse en forma variada, se mencionan la ludopatía, la compra compulsiva, el trastorno de la

conducta alimentaria, el trastorno de conducta sexual y las conductas violentas, como las más frecuentes (66). La prevalencia de TCI asociados a la EP descrita en otro estudio se encuentra entre el 6-9% (63,66,69).

La presencia de TCI se ha vinculado con el uso de fármacos antiparkinsonianos, aunque no especificándose ninguno en particular ni la dosis que lo desencadena (69). Los fármacos que pueden contribuir a la aparición o exacerbación de estos trastornos por orden decreciente de frecuencia son: anticolinérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa y levodopa (70).

- Alucinaciones - Psicosis

Las alucinaciones visuales son los síntomas psicóticos más frecuentes en los pacientes con EP, comúnmente son alucinaciones “formadas” ya sea de animales o personas; las alucinaciones auditivas, gustativas, olfativas o táctiles son menos frecuentes y generalmente acompañan a las visuales (71). Otros síntomas como ideas paranoides, delusión o delirio pueden aparecer con el progreso de la EP y el tratamiento parkinsoniano. El tratamiento dopaminérgico puede producir efectos secundarios neuropsiquiátricos que alteren el sueño, como las alucinaciones visuales nocturnas. Los fármacos anticolinérgicos y la amantadina son los que con mayor frecuencia las producen (72). La prevalencia de psicosis es variable pero se estima en un 25-30% de los pacientes (71,73,74).

El conjunto de los síntomas psicóticos con exacerbaciones agudas de los mismos, se consideran como los síntomas más problemáticos, presentando una incidencia aproximada de un 20-40%, más elevada aún en pacientes que reciben tratamiento dopaminérgico (74,75). En el desarrollo de las psicosis se han visto implicados tanto el desequilibrio serotoninérgico/dopaminérgico como el déficit colinérgico (73,74).

El tratamiento dopaminérgico se ha relacionado como el principal causal de psicosis en la EP. La mayoría de los fármacos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos, levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa, amantadina y anticolinérgicos) pueden provocar alucinaciones y psicosis, siendo el grupo de los agonistas dopaminérgicos los que han demostrado poseer la mayor probabilidad (63,64,76-78).

- Depresión - Apatía

La depresión es el trastorno emocional más frecuente en la EP, aunque el porcentaje varía según las series, se estima entre el 17 y el 40% de los casos (75,79). Algunas publicaciones informan que la presencia de depresión en la EP (31%) duplica a la de la población general (16%) y sostienen que es más frecuente incluso en los pacientes con EP y deterioro cognitivo (80,81). Otros estudios afirman que manifiestan síntomas de depresión el 40-50% de los pacientes con EP y que la apatía puede, como síntoma aislado, estar presente en un tercio de los afectados por la EP (82,83). Muzerengi y Chaudhuri mencionan una prevalencia del 45%, señalando a la depresión como el factor predictor más importante de deterioro en la calidad de vida (71,84).

En cuanto a la fisiopatogenia de la depresión, no se conoce con exactitud, siendo probablemente el sustrato neuroquímico multifactorial. Algunos autores afirman que la degeneración de las vías dopaminérgicas contribuye a la depresión, afectándose el área tegmental ventral, que forma parte del circuito límbico de los ganglios basales, en paralelo con el circuito motor (85). Otros autores consideran que es una manifestación directa del daño cerebral o de la deficiencia de dopamina y serotonina (86); el estrés psicosocial reactivo a la enfermedad también se considera un desencadenante (87). Un reciente estudio neuropatológico ha demostrado que los pacientes con EP y depresión, tuvieron una mayor pérdida neuronal en el *locus coeruleus*, el núcleo motor dorsal del vago y la sustancia negra *pars compacta* que en los pacientes sin depresión (88).

Chaná-Cuevas y col. concluyeron que aunque la depresión puede ser reactiva o como consecuencia de la discapacidad funcional que produce la EP, deben considerarse aquellos resultados que indican que el daño motor, está asociado a depresión, en favor de una etiología biológica de la misma (89); Mayeux encontró datos de una disfunción serotoninérgica presente sólo en los pacientes con EP con depresión.

La apatía, definida como falta de iniciativa y motivación ó desinterés, desgano, es bastante común en los pacientes con EP y se estima en el 16-42% de los mismos, se ha vinculado su origen a una disfunción de los circuitos frontales subcorticales (71,90).

La apatía puede ocurrir independientemente del deterioro cognitivo en la EP, pero es común la superposición (91,92). Algunos trabajos estiman que la prevalencia de apatía en pacientes con EP y demencia puede llegar hasta un 50% (78). Otro estudio reportó hallazgos similares (93), siendo la apatía más frecuente en los pacientes con EP y demencia que en los pacientes con EP sin demencia. La apatía en la EP se asocia con deterioro en los dominios cognitivos vinculados a ejecución y memoria (94-96) y también con depresión (66,97).

- Ansiedad - Pánico

Los trastornos de ansiedad manifestados como ataques de pánico, fobia social, o trastorno de ansiedad generalizada (TAG) son frecuentes en pacientes con EP incluso como síntomas premotores (71). Se estima que alrededor un 11-30% de pacientes diagnosticados con EP sufren TAG (98). El trastorno de pánico es también frecuente, con una prevalencia del 13-30% (98). Leentjens, Martínez-Martín y col, demostraron en un estudio de gran cohorte, que el 34% de los pacientes con EP presentaron TAG, seguido por ataques de pánico y fobias (99). Por lo general los pacientes la manifiestan como preocupación excesiva por el progreso de la enfermedad o por cuestiones cotidianas. Los pacientes con fobia social, temen por las consecuencias sociales dadas por la percepción por terceros de los síntomas de la EP, cuando están en público (98).

Trastornos cognitivos

- Demencia - Deterioro cognitivo - Déficit atencional

La prevalencia puntual de demencia en la EP (DEP) varía según las series de estudios, la mayoría la sitúa en el 20-40% de los pacientes (100,101); Chaudhuri la describe en el 40% de los pacientes parkinsonianos. Una revisión demostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con EP con 10 años de evolución desarrollaron demencia (102). Una publicación reportó que la prevalencia en base a la edad, se observó en el 12% en los pacientes entre 50-59 años, y del 68 % en los mayores de 80 años (101). Se ha demostrado que diversos factores están asociados con el riesgo de desarrollar demencia en la EP, como duración prolongada de la EP, mayor edad de comienzo de la EP, rigidez, inestabilidad postural con trastornos de la marcha y signos motores graves, alucinaciones, y deterioro cognitivo leve en el

momento del diagnóstico (101-104). Otro estudio publicó que aproximadamente el 30% de pacientes con EP de reciente inicio, presentaron trastornos cognitivos en relación con síntomas motores severos y enfermedad de corta duración (105).

En forma discutida, se observó que pacientes con EP y demencia mostraron un incremento en la frecuencia del alelo ApoE4 y también del ApoE2. También se demostró demencia en algunas formas hereditarias de EP. Se observó que los pacientes con demencia por EP presentaron cuerpos de Lewy en estructuras límbicas, neocorticales, y en el tronco encefálico, asociado a déficit dopaminérgico y a una gran depleción de acetilcolina en el núcleo basal de Meynert vinculado con las vías colinérgicas ascendentes y de noradrenalina en el *locus coeruleus* (101,106).

Un estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET) demostró el déficit colinérgico cortical en pacientes con demencia por EP (107). Estudios de imágenes con resonancia magnética cerebral han encontrado mayores grados de atrofia cortical global y de la corteza entorrinal con una mayor disminución del flujo sanguíneo cerebral en áreas corticales de asociación, temporales, parietales y corteza cingular posterior en pacientes con EP con demencia que en aquellos sin demencia (85,108,109).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con EP pueden presentar deterioro cognitivo de tipo unidominio o aislado, como déficit ejecutivo, ó de tipo multidominio, en combinación con otras alteraciones cognitivas como memoria o atención selectiva (110,111). En general, la alteración de la función ejecutiva se menciona como la disfunción cognitiva más característica (110-114). La presencia de deterioro cognitivo en la EP puede apreciarse incluso en etapas iniciales de la enfermedad (114,115), afectando aproximadamente al 25% de los pacientes con diagnóstico reciente (114), con una prevalencia variable en función de las publicaciones que oscila entre el 9% y el 47% (114,116-118).

Una publicación mencionó que el 31% de los pacientes con EP tenían demencia y que la demencia en la EP representa el 4% de las demencias degenerativas, estimándose una prevalencia poblacional del 0,2-0,5% en las personas mayores de 65 años (100). Otro trabajo propuso que el 30-40% de los pacientes con EP terminan padeciendo una demencia (92). El desarrollo de demencia repercute en la evolución

de la EP, y se asocia a una progresión más rápida de la discapacidad y mayor mortalidad (75).

Como se mencionó previamente, el fenotipo habitual de la demencia asociada a la EP, es el de un síndrome disejecutivo predominantemente, con alteraciones mnésicas pero ausencia de afasia y agnosias que la distinguen de la enfermedad de Alzheimer (92).

La demencia asociada a EP la explicaron tres teorías posibles (75,92,119,120): como patología subcortical, afectando la zona de las vías mesolímbicas principalmente, sustentado por el hallazgo en pacientes con EP y demencia de lesiones patológicas localizadas en el tronco cerebral, la sustancia negra, el *locus coeruleus*, los núcleos del rafe y las neuronas colinérgicas de tronco (10,11); como patología cortical y límbica difusa, similar a la por cuerpos de Lewy (75,119,121) y, como patología tipo Alzheimer, ya que en varios pacientes estudiados se ha visto la coexistencia de patología neurológica tipo Alzheimer con EP, por las características fenotípicas de la demencia (92,119).

Los déficit dopaminérgicos podrían ser parcialmente responsables del síndrome disejecutivo; los colinérgicos de las alteraciones de memoria, atención y disfunción frontal, en tanto que los déficit noradrenérgicos, podrían contribuir a deterioro atencional principalmente, y los serotoninérgicos al estado de ánimo depresivo (75).

La atención puede verse afectada en los pacientes con EP dando alteraciones de la atención espontánea y focalizada, comprometiendo el rendimiento en tareas habituales; puede fluctuar durante el día y entre los días (92,120). Un estudio demostró que está claramente alterada como parte de los dominios afectados en los pacientes con EP y demencia (120,122).

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño están ampliamente descritos en pacientes con EP y dentro de ellos se mencionan al insomnio, fragmentación del sueño, somnolencia diurna excesiva, ataques de sueño, trastorno conductual del sueño REM, pesadillas/sueños vívidos, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas como los más frecuentes, con una prevalencia estimada del 60 a 98%, especialmente en pacientes con fases avanzadas de la EP (123-126).

La fisiopatología de los trastornos del sueño en la EP es controvertida, pero probablemente esté vinculada a la degeneración del sistema dopaminérgico y no dopaminérgico. Podrían estar implicadas las neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal y del área tegmental pontina que proyectan a corteza y, también la degeneración de otros núcleos tronco-encefálicos no dopaminérgicos implicados en el sueño y vigilia, como el *locus coeruleus*, el núcleo pedúnculo-pontino y el rafe dorsal (125). Por tanto, parece existir un sustrato patológico en relación con el proceso neurodegenerativo que sólo, o en asociación con otros factores, como los fármacos antiparkinsonianos, predisponen al padecimiento de diversos trastornos del sueño (124,126). El efecto de los fármacos sobre el sueño es complejo, dependiendo de las dosis y de los receptores dopaminérgicos implicados, pero se ha demostrado que algunos pueden producir insomnio, como la selegilina, porque tiene metabolitos anfetamínicos; mientras que la amantadina y los agonistas dopaminérgicos producen somnolencia diurna (16,127).

- Trastornos conductuales del sueño REM - Pesadillas - Sueños vívidos

El trastorno conductual del sueño REM (TCSR) es una parasomnia que ocurre en aproximadamente el 15-59% de los pacientes con EP, asociado con ciertos factores como sexo masculino, edad avanzada, hipotensión ortostática y variante acineto rígida de la EP (128-130); consiste en la presencia de sueños vívidos, en ocasiones de contenido violento con conductas motoras anormales, potencialmente lesivas para el propio paciente o para su compañero de cama, generado por la falta o pérdida de atonía fisiológica del sueño REM. Se ha observado que el TCSR puede preceder a la aparición de los síntomas motores clásicos de la EP, posicionándolo como marcador pronóstico de la enfermedad (131).

Su fisiopatología se debe a la alteración de estructuras tronco-encefálicas implicadas en el control del sueño, como el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, que a través de sus proyecciones colinérgicas ascendentes llegan al tálamo, el *locus coeruleus* o el núcleo magnocelular y, áreas límbicas como la amígdala, que regulan los componentes motores y emocionales del sueño REM (43,131).

Se ha demostrado que los trastornos conductuales del sueño REM, afectan aproximadamente al 30% de pacientes con EP y preceden incluso a síntomas motores en el 40% de los casos (128,131-133). En el año 2006, una publicación afirmó que el

50% de pacientes con trastornos conductuales del sueño REM aislado, desarrollarían enfermedad de Parkinson en los 15 años posteriores (43).

- Insomnio

El insomnio de mantenimiento, por despertares frecuentes y fragmentación del sueño, es el trastorno del sueño más frecuente en pacientes con EP (134); puede también ser de inicio o conciliación. El insomnio puede ser un trastorno primario, asociado a la propia neurodegeneración que origina las MNM de la EP, o ser secundario a múltiples causas, como la presencia de síntomas motores propios parkinsonianos (persistencia de rigidez, temblor y/o bradicinesia) durante el descanso nocturno por falta de medicación dopaminérgica, ó por el contrario, presencia de síntomas discinéticos-distónicos por exceso de levodopa; presencia de síntomas no motores propios de la EP como nocturia, depresión o demencia que alteran la calidad del sueño (132). También puede ser un efecto secundario de los fármacos antiparkinsonianos como selegilina o amantadina (128), u asociado a otros trastornos del sueño en la EP, como el síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de piernas, ó trastornos conductuales del sueño REM (133).

- Síndrome de Piernas Inquietas

El síndrome de piernas inquieta (SPI) se caracteriza por la presencia de sensaciones desagradables en miembros inferiores como hormigueos, calambres, pinchazos o parestesias asociadas a una necesidad imperiosa de moverlos para conseguir alivio, e incluso obliga al paciente a levantarse de la cama (134). El SPI ocurre durante el descanso nocturno principalmente, cuando el paciente se acuesta, generando insomnio de conciliación, pero puede presentarse también en una siesta diurna. Los síntomas desaparecen o mejoran con el movimiento de las piernas, tiene un curso progresivo con posible afectación de extremidades superiores. El 80% de los pacientes con SPI, asocian movimientos periódicos de piernas, que ocasionan microdespertares y desestructuración del sueño. Mientras que en la población general la prevalencia es de un 5-10%, en la EP se han descrito prevalencias de hasta el 21% (134,135).

- *Somnolencia diurna excesiva (SDE) - Narcolepsia*

La SDE como muchas de las MNM mencionadas, es frecuente en la EP. Un estudio que evaluó la prevalencia de somnolencia en la EP, demostró su presencia en el 76% de los pacientes con EP tratados y en el 46% de los controles sanos (125).

En cuanto a su etiopatogenia, probablemente sea multifactorial, por un lado podría ser consecuencia del insomnio nocturno frecuente en los pacientes con EP, y por otro lado, relacionada con el tratamiento dopaminérgico (134). De hecho, inicialmente fue descrita en pacientes con EP tratados con ropinirol y pramipexol, que se dormían conduciendo vehículos (132). Se los denominó “ataques de sueño” por considerarse episodios de sueño abrupto sin adormecimiento previo; este término ya no se acepta y no está incluido en la clasificación de la Asociación Americana de Trastornos del Sueño (133). Posteriormente, se demostró que la SED estaba asociada también al tratamiento con levodopa (137) pero como mayor frecuencia en los tratados con agonistas dopaminérgicos y dosis dependiente (138). La propia neurodegeneración de estructuras implicadas en el control del ciclo sueño-vigilia puede ser responsable de la somnolencia. En favor de esta hipótesis se ha descrito el fenotipo *narcolepsy-like*, basado en la observación de que algunos pacientes con EP presentaban “episodios súbitos de sueño REM” ó “*subit onset of REM sleep (SOREM)*”, de forma similar a lo que ocurre en la narcolepsia (139). Esos episodios podían ocurrir junto con alucinaciones visuales. Se ha postulado incluso, que el sustrato fisiopatológico de las alucinaciones sería la intrusión de sueño REM en vigilia (125,126).

Trastornos autonómicos

Los trastornos autonómicos en la EP, se manifiestan con una amplia variedad de síntomas que implican la disfunción autonómica de múltiples órganos o sistemas corporales, y contribuyen por lo tanto, a una mayor morbilidad y compromiso de la calidad de vida (140); pueden presentarse variadamente en función del sector autónomo afectado. Existe compromiso del sistema simpático adrenérgico vasomotor (hipotensión ortostática e hipotensión posprandial), el sistema colinérgico simpático (hipo o anhidrosis e intolerancia al calor), el sistema parasimpático craneal (sequedad de boca), el sistema vagal (disfagia, saciedad precoz), el sistema parasimpático pélvico (alteración de la evacuación de vejiga y/o recto, disfunción

eréctil) y el sistema nervioso entérico (estreñimiento) (140). Provoca de éste modo, MNM autonómicas gastrointestinales, urinarias, cardiovasculares, sexuales, termorreguladoras y pupilares; sin embargo, se ha planteado que probablemente el babeo o salivación excesiva (que refleja un deterioro de la fase orofaríngea de la deglución), el trastorno de la función defecatoria y la incontinencia urinaria, representen trastornos de programación central en los circuitos frontosubcorticales y los ganglios basales o el tronco encefálico, o ambos (140,141).

Pueden producirse en cualquier fase de la EP; a excepción del estreñimiento, las manifestaciones autonómicas en la EP son menos graves y en fases más tardías de la EP que en la Atrofia Multisistémica (AMS); sin embargo, la hipotensión ortostática puede producirse en el 25% de los pacientes con EP en una fase temprana de la enfermedad (141).

- Hipotensión ortostática (HO)

La hipotensión ortostática surge por afección del sistema simpático adrenérgico vasomotor en el 20-50% de los pacientes con EP (140); se manifiesta con sensaciones de mareos o caídas al cambiar el decúbito o sedestación a la posición de bipedestación.

El mecanismo fisiopatológico básico de la hipotensión ortostática es el deterioro de la vasoconstricción del músculo esquelético y los vasos esplácnicos, inducido por el barorreflejo y mediado por el sistema nervioso simpático (140). Mientras que el tratamiento dopaminérgico aumenta el riesgo de hipotensión ortostática en la EP, la hipotensión ortostática puede producirse incluso en ausencia de estos fármacos.

Los estudios realizados usando gammagrafía con ¹²³I-metaiodobencilguanidina (MIBG) (142), o tomografía por emisión de positrones (PET) con 6-18F-fluorodopamina (143), mostraron que la pérdida de inervación simpática cardíaca es un signo precoz e importante (que precede incluso a las manifestaciones motoras) de EP, que puede ayudar a diferenciar la EP de un parkinsonismo atípico, como la Atrofia Multisistémica (AMS), donde hay una captación normal cardíaca de la MIBG o de la fluorodopa (144).

Los pacientes con EP e hipotensión ortostática, presentan concentraciones bajas de norepinefrina plasmática en decúbito supino, y una alteración del aumento de la

norepinefrina plasmática cuando están de pie (145), lo que sugiere un compromiso de la excitación simpática (146).

Trastornos autonómicos gastrointestinales

Los síntomas autonómicos gastrointestinales también son frecuentes en pacientes con EP (147-149). Entre las manifestaciones de dismotilidad gastrointestinal en la EP se mencionan: babeo o saliveo excesivo, disfagia, reflujo gastroesofágico, saciedad precoz, estreñimiento, incontinencia fecal, evacuación intestinal incompleta, náuseas-vómitos. El sustrato patológico de la dismotilidad gastrointestinal en la EP, es la acumulación de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso entérico, el núcleo motor dorsal del nervio vago y los núcleos parasimpáticos sacros (150).

En cambio, la disfagia orofaríngea y el trastorno de la función defecatoria, derivan de un deterioro de control central de estos núcleos, generadores por alteraciones del tronco encefálico o los circuitos de los ganglios corticobasales (147).

- Saliveo excesivo

El saliveo excesivo o babeo, es una alteración frecuente que puede afectar hasta el 70% de los pacientes con EP en fases tardías predominantemente; se produce por una deglución defectuosa en la cual existe una pérdida de la capacidad automática de deglutir secundaria a la hipocinesia (110); no está vinculado con un incremento en la producción de saliva, por el contrario, la misma está disminuida (148,149,151,152).

- Disfagia

La disfagia puede ser sintomática hasta en el 50% de pacientes con EP, aunque los pacientes pueden no reconocer la dificultad, siendo por lo general una complicación de aparición tardía en la enfermedad. No obstante, se ha comprobado que pueden existir trastornos deglutorios en fases iniciales de la EP (153).

- Estreñimiento

El estreñimiento en la EP, es la manifestación más importante de disfunción del tracto gastrointestinal inferior, y tiene una prevalencia del 70-80% (147); incluso, puede preceder en años a la etapa motora (71).

En la fisiopatogenia del estreñimiento en la EP, están involucrados la disminución del tono del diafragma y de la musculatura abdominal, fallas en la relajación del músculo puborrectal y del esfínter anal externo, escasa ingestión de líquidos y el

empleo de medicación astringente (anticolinérgicos, levodopa) (155). Si bien la prevalencia de estreñimiento en la EP es muy elevada, en torno al 80%, la incontinencia fecal es infrecuente y pobremente estudiada (154).

- Saciedad precoz – Náuseas-vómitos – Anorexia – Dolor abdominal

Algunos síntomas, como saciedad precoz, anorexia, dolor abdominal, vómitos-náuseas, constituyen manifestaciones de retraso en el vaciamiento gástrico; problema que afecta al 70-100% de los pacientes con EP, y en muchos casos asintomática (151,156). En ocasiones, la presencia de fluctuaciones motoras por disminución de la biodisponibilidad de levodopa provoca el trastorno (156,157). La etiología es multifactorial, y puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad (157,158).

Trastornos autonómicos urinarios

- Nocturia - Urgencia miccional - Incontinencia urinaria

Los trastornos urinarios producen manifestaciones frecuentes en los pacientes con EP (55,77,151,159). La disfunción es vesical principalmente, demostrándose que la hiperactividad neurogénica del detrusor es el hallazgo urodinámico más frecuente (149,151), mientras que la hipocontractilidad está presente sólo en una minoría de pacientes (160). En un estudio urodinámico, se observó que un 79% de los pacientes presentaba hiperreflexia del musculo detrusor frente a un 16% que presentaba hiporreflexia, y evidenció que la disfunción vesical y el volumen residual posmiccional aumentaban con la gravedad de la enfermedad (161). Otros reportes mencionaron una prevalencia del 60% para las alteraciones urinarias en pacientes con EP, con alteraciones principalmente del llenado o vaciado de la vejiga, manifestado con urgencia, frecuencia e incontinencia urinaria o micción imperiosa (140,141,162). Clínicamente estas alteraciones se presentan con mayor frecuencia como una vejiga hiperactiva (alteración de la fase de almacenamiento), teniendo a la nocturia como queja más frecuente en hasta el 86% de los pacientes, urgencia miccional en el 33-71% de los pacientes y aumento de la frecuencia miccional o polaquiuria en el 16-68% de los pacientes (162-164).

La incontinencia urinaria es menos frecuente, a diferencia de lo que ocurre en la AMS, en la cual es el trastorno urinario predominante (60,164).

Se ha descrito que la disfunción vesical en pacientes con EP es multifactorial (162-165), proponiéndose como probables causales tanto a la propia enfermedad, como a los fármacos antiparkinsonianos (164,165). Con respecto al efecto de la enfermedad, la pérdida de neuronas dopaminérgicas y en consecuencia la falta de dopamina, provoca un fallo en el mecanismo de almacenamiento de la orina secundario a la pérdida de la inhibición del reflejo miccional mediado por estímulo de receptores D1, donde aparece una hiperactividad del músculo detrusor, con emisión prematura de orina. En la regulación central de la micción, participan, entre otras estructuras, la *sustancia nigra*, que ejerce un efecto inhibitorio sobre este mecanismo (151,163).

Según Fowler y Sakakibara, los síntomas urinarios correlacionaron con el grado de neurodegeneración y aparecerían a partir del estadio 4 de Braak, cuando los cambios neuropatológicos afectan a la neocorteza (160,162); aunque ello es discutible por el hecho de que los síntomas urinarios pueden preceder a los síntomas motores. Se ha demostrado que la terapia farmacológica dopaminérgica global puede mejorar la sintomatología o empeorarla, dependiendo del paciente y de la fase de la enfermedad, sin que sea predecible cuál será el efecto en cada uno de ellos. Parece que los fármacos agonistas de los receptores D1 (pergolide, apomorfina) podrían mejorar la función vesical en estos pacientes (159,163,165).

Trastornos autonómicos sexuales

Los trastornos sexuales en la EP, comprometen la calidad de vida no sólo de los pacientes, sino también de sus respectivas parejas (163,166); a pesar de ello, se constituyen en los síntomas peores estudiados; hay pocos trabajos sistemáticos y con resultados contradictorios (163,166,167). Su prevalencia se estima entre el 30-85% de los pacientes con EP, es levemente más frecuente en el hombre que en la mujer, con incapacidad para la erección (síntoma más frecuente), eyaculación precoz, pérdida de la capacidad para eyacular, e insatisfacción sexual pese a mantener la libido; en la mujer, predomina la disminución de la libido, dificultad para alcanzar el orgasmo e insatisfacción sexual (166,167). Las causas pueden ser múltiples ya que en la función sexual intervienen factores fisiológicos, psicológicos, neurobiológicos y farmacológicos, más allá de lo estrictamente relacionado con la EP.

La edad es el principal factor de riesgo de disfunción sexual, y en el envejecimiento, se asocian patologías y sus tratamientos que pueden desencadenar o agravar la disfunción. La depresión en pacientes con EP podría interferir con la actividad sexual del paciente. Las áreas cerebrales y los neurotransmisores involucrados en la actividad sexual son múltiples; la dopamina es un neurotransmisor prosexual, ya que facilita la motivación sexual, los reflejos genitales y la eficiencia copulatoria (168,169); actúa a distintos niveles, algunas acciones relevantes son el estímulo del área preóptica medial (mediada por receptores D2), la activación de los núcleos paraventricular y *accumbens* y, sobre todo en la mujer, la disminución de los niveles de prolactina y el aumento de los de oxitocina, cambios hormonales con efecto facilitador de la actividad sexual.

Se ha descrito que los pacientes con EP presentan niveles inferiores de testosterona en comparación con individuos sanos (170). Esta disminución de testosterona sería el causante de un amplio espectro de síntomas, como cansancio, disminución de energía, tristeza y falta de motivación, así como dificultad eréctil, con mejoría de los mismos tras la administración de testosterona exógena (171).

- *Hipersexualidad*

La aparición de hipersexualidad y parafilias es un problema frecuente (hasta el 22% en algunas series) en la EP (172). Afecta sobre todo a varones jóvenes y se ha relacionado con el uso de agonistas dopaminérgicos, especialmente con aquellos con mayor afinidad por receptores D2/D3; también se ha descrito con el tratamiento con levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) e incluso post quirúrgico (palidotomía y estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico). El efecto es dosis dependiente, y mejora o desaparece al reducir la dosis o suspender el fármaco (172). La presentación clínica es variable, desde un simple aumento de la libido, hasta la aparición de distintas parafilias, algunas graves, como la pedofilia o el abuso sexual, masturbación obsesiva o compulsión por lo pornográfico. Con frecuencia, el cuadro clínico es más complejo, de manera que la hipersexualidad se manifiesta asociada a los ‘trastornos del control de impulsos’, o forma parte del denominado ‘síndrome de disregulación hedonística homeostática’, en el cual los pacientes abusan de forma compulsiva de los fármacos dopaminérgicos (173,174).

Trastornos sensitivos-sensoriales

- Disfunción olfatoria

La disfunción olfatoria en pacientes con EP se manifiesta con hiposmia (disminución del olfato) y según Chaudhuri, puede presentarse en el 90 % de los casos, independientemente del período evolutivo de la enfermedad o del tratamiento, e incluso, se la considera una herramienta o marcador de riesgo premotor para el desarrollo de la patología. La causa de la disfunción olfatoria en la EP no se conoce bien, se atribuye al hallazgo de cuerpos de Lewy en células del núcleo olfatorio anterior (175). Al preceder a los síntomas motores, la hiposmia, ha sido objeto de múltiples investigaciones, que concluyeron que los individuos asintomáticos con hiposmia tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad de Parkinson (176).

Estudios de resonancia magnética funcional en pacientes con EP, han demostrado que durante la olfacción existe una reducción de la actividad en la amígdala y en el hipocampo (177).

- Dolor

Los pacientes con EP pueden con frecuencia presentar dolor de origen variado, puede ser músculo esquelético en relación con la rigidez y la acinesia, o de tipo distónico, como el de la distonía matutina secundaria a la falta de efecto de la medicación antiparkinsoniana. También pueden existir dolores radiculares y neuropáticos secundarios a posturas deformantes espinales (camptocormia), y dolor específico, primario o central de la enfermedad, consistente en sensación de calambres o entumecimiento que puede deberse a una disminución del umbral al dolor, por pérdida de eferencias dopaminérgicas o catecolaminérgicas inhibitoras descendentes al asta dorsal de la médula, y a una alteración del procesamiento central del dolor (47, 48,178).

- Trastornos visuales

Las alteraciones visuales, principalmente diplopía o visión doble, no son comunes en pacientes con EP y son poco reconocidas (136); la dificultad se genera a raíz de un defecto oculomotor con deterioro en los movimientos oculares sacádicos (179); se ha demostrado mediante potenciales evocados visuales que las vías visuales pueden verse afectadas, manifestándose con trastornos en la percepción de colores, contraste,

y brillo en la visual del paciente (179). Los trastornos visuales se relacionaron con etapas avanzadas de la enfermedad (71,136,179).

Misceláneas

- Sudoración excesiva

La sudoración excesiva o hiperhidrosis, es una manifestación angustiante para los pacientes con EP. Puede producirse como manifestación compensatoria por la pérdida de sudor en otras zonas del cuerpo; la sudoración termorreguladora resulta afectada de forma mucho menos grave en la EP que en la AMS (180). Por lo general, los episodios de sudoración excesiva se producen en los casos más graves asociados a fluctuaciones motoras, en correlación con el fenómeno de fin de respuesta terapéutica (fin de dosis) de la medicación antiparkinsoniana; pueden responder a la levodopa (151).

- Cambios de peso

Los pacientes con EP manifiestan cambios en el peso frecuentemente, la pérdida de peso ocurre en el 52-65% de los pacientes (181,182). Esta pérdida de peso es más prominente en mujeres que en hombres, y es muy marcada en pacientes con enfermedad avanzada (183). La pérdida de peso se debe primariamente a pérdida de tejido adiposo y no de masa muscular (184). Básicamente se debe, por un lado, a una inadecuada ingesta de nutrientes relacionada con pérdida del apetito que surge por los trastornos gastrointestinales y disfagia, y por otro lado, al incremento de gasto energético que surge de la rigidez, el temblor y las discinesias. La levodopa puede incrementar el metabolismo de la glucosa.

Se ha demostrado que la pérdida de peso tiene una fuerte correlación con demencia y depresión (184).

- Fatiga

La fatiga, definida como la sensación subjetiva de falta de energía o cansancio, es una manifestación discapacitante en la EP y de difícil caracterización, ya que los pacientes poseen síntomas motores como no motores que se superponen con la fatiga (182). A pesar de ello, es una manifestación que compromete aproximadamente al 30-55% de los pacientes con EP, y en base a estudios, algunos la mencionaron como síntoma independiente de la depresión o demencia, mientras que otros la han

asociado (65,79,105,111,182). Existen causas médicas que deben descartarse antes de relacionar a la fatiga con la EP.

Medidas terapéuticas en la enfermedad de Parkinson

Nos enfrentamos al abordaje terapéutico de una enfermedad, que por su origen neurodegenerativo, no posee tratamiento curativo ni preventivo, a pesar de que existen evidencias de terapias neuroprotectoras eficaces que podrían modificar el curso evolutivo de la enfermedad (6,7,185,186).

El tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson posee varias opciones que permiten un control global de la misma, enfocado a su vez en los diferentes aspectos de cada paciente en particular. Se dispone de tratamiento farmacológico, quirúrgico y de rehabilitación. Las opciones farmacológicas están orientadas a la terapia de reemplazo dopaminérgica; actualmente existen múltiples drogas. La elección tanto de la droga, como del momento de inicio del tratamiento, dependen principalmente de la edad del paciente, el compromiso funcional del mismo, evolución de la enfermedad y predominancia sintomática (motora y/o no motora), ya que la terapéutica antiparkinsoniana puede empeorar, o incluso desencadenar algunos de los síntomas como se mencionó previamente. Las estrategias de investigación terapéuticas actuales tienen el objetivo de optimizar el tratamiento sintomático e incluso desarrollar fármacos con efecto neuroprotector y modificadores de la progresión de la enfermedad (185-190). La investigación además está centrada en la terapia genética, trasplante de células madres y desarrollo de factores neurotróficos.

Consideraciones iniciales del tratamiento farmacológico. Complicaciones terapéuticas y del progreso de la enfermedad.

En el momento de iniciar un tratamiento farmacológico específico en un paciente con EP, debemos considerar el posible efecto neuroprotector del fármaco, más allá de su efectividad y efectos secundarios. La tendencia actual del uso de fármacos antiparkinsonianos con “efecto modificador” del curso de la enfermedad, y potencial retraso en la velocidad de progresión de la misma, es uno de los motivos de inicio de la terapéutica farmacológica en un paciente con diagnóstico establecido de Parkinson (186). Actualmente la levodopa continúa siendo uno de los pilares de

la terapéutica, no obstante, el tiempo de exposición a la misma o tratamiento, es un factor condicionante del momento de su inicio y continuidad, básicamente por la aparición de las llamadas “complicaciones motoras” asociadas a la levodopa.

Está claramente estudiado y demostrado que durante los primeros años de la enfermedad, existe una respuesta terapéutica sostenida y uniforme a la levodopa, es la llamada “luna de miel a la levodopa” pero, con el progreso temporal de la enfermedad y tratamiento, aparecen las complicaciones; de éste modo, existe una hipotética división temporal farmacológica de la EP dada por la levodopa, donde la fase inicial de la EP, definida básicamente por el comportamiento o respuesta que poseen los síntomas motores a la medicación antiparkinsoniana instaurada, se extiende hasta la aparición de las complicaciones motoras o fluctuaciones, las cuales son indicativas de progreso de la EP, y marcan el comienzo de las complicaciones o falla terapéutica. Se considera a ésta etapa de la EP, como avanzada o con fluctuaciones. Se estima que la incidencia de fluctuaciones motoras en pacientes con EP después de 4-7 años de tratamiento con levodopa es del 50%, cifra que aumenta a los 10 años de tratamiento (8,185,187).

Las complicaciones motoras se manifiestan como fluctuaciones motoras, definidas como la alternancia sintomática y funcional, entre períodos con buena movilidad por respuesta a la medicación (ON), y períodos con reaparición de síntomas parkinsonianos con respuesta subóptima a la medicación (OFF); otras complicaciones motoras son el deterioro de fin de dosis, retraso del ON y la aparición de discinesias coreicas de pico, inicio y/o fin de dosis; y discinesias distónicas. Diversos estudios han demostrado que la estimulación dopaminérgica continua, mediante la optimización farmacológica basada en diversas estrategias disponibles (asociación de fármacos, apomorfina subcutánea de rescate, duodopa enteral) proporcionan un estímulo terapéutico más fisiológico y un menor riesgo de complicaciones motora. El origen de las fluctuaciones es controvertido, existen investigaciones que manifiestan que pueden ser debidas tanto a la exposición al tratamiento dopaminérgico, como a la progresión de la propia enfermedad; ejemplo de ello son ciertos fenómenos clínicos no relacionados con los fármacos, como la cinesia paradójica, el bloqueo de la marcha, y el efecto beneficioso del sueño (2,6, 16,187). Aparte de las fluctuaciones motoras típicas, se han descripto fluctuaciones

no motoras manifestadas por episodios súbitos de trastornos sensitivos, autonómicos, emocionales o cognitivos, vinculadas a momentos OFF; el dolor, los episodios de ansiedad-pánico, depresión, fatiga y trastornos en concentración, se mencionan como los más frecuentes (191).

Tratamiento farmacológico

Existen diversos fármacos o grupos de fármacos disponibles en función del mecanismo de acción farmacológico, los mismo son: levodopa asociada a inhibidores de la descarboxilasa, inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa (ICOMT), inhibidores de la mono-amino-oxidasa B (IMAO-B), agonistas dopaminérgicos (ergolínicos y no ergolínicos), anticolinérgicos, antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).

La mayoría son formulaciones orales, pero existen opciones transdérmicas, subcutáneas e incluso una formulación especial de “duodopa” transcutánea enteral (185,186,190, 192).

Los diversos fármacos permiten el control sintomático global de la EP, sin embargo, las manifestaciones no motoras requieren además tratamiento específico (Tabla 2).

A continuación se describen las principales características individuales de ellos.

- *Precursor de dopamina: levodopa+inhibidores de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida)*

La levodopa, que es metabolizada a dopamina en las neuronas presinápticas, se administra siempre en asociación con inhibidores de la descarboxilasa como carbidopa o benserazida, con el fin de reducir su metabolismo periférico a favor de una metabolización central, donde ejerce su efecto beneficioso. Inicialmente una dosis oral de levodopa tiene una respuesta estable superior a 4 horas. La levodopa compete con las proteínas en su absorción intestinal, por lo que se recomienda su administración lejos de las comidas. Actualmente se dispone de una formulación de liberación retardada que permite un menor número de tomas al día. Existen preparados farmacológicos de asociación conjunta con inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa (ICOMT) y de la descarboxilasa.

Las complicaciones motoras (fluctuaciones, discinesias) constituyen limitaciones prevenibles y esperables. Aparecen en más del 90% de pacientes que han recibido tratamiento con levodopa por 5-10 años.

Entre los efectos adversos motores frecuentes de la levodopa se han descrito las discinesias (movimientos involuntarios anormales, distónicos o coreicos ya sean de pico, principio o fin de dosis), y las fluctuaciones (períodos off alternando con períodos on “fenómeno on-off”, deterioro farmacológico de fin de dosis, retraso del on). Otros efectos adversos que se han descrito son arritmias, psicosis, confusión, hipotensión ortostática y trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia) (16).

- Inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa (ICOMT)

Los ICOMT, tolcapone y entacapone, son fármacos que están asociados a levodopa, con el objetivo de aumentar la vida media de esta última en plasma, posibilitando de esa manera, una reducción de las discinesias y fluctuaciones.

Tolcapone ha demostrado una mejoría en escalas motoras y de calidad de vida, pero la aparición de casos de fallo hepático ha limitado su disponibilidad.

El tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapone ha demostrado reducir las complicaciones motoras (185,186).

- Agonistas Dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (AD) ejercen su efecto actuando directamente sobre los receptores dopaminérgicos. Han demostrado un efecto sintomático superior a placebo pero inferior a levodopa. La ventaja respecto a ella, es un menor riesgo de desarrollar complicaciones motoras; lo que le confiere utilidad tanto en monoterapia de inicio, para evitar la aparición de complicaciones motoras, como en politerapia con levodopa reduciendo la dosis de la misma.

Existen dos grupos de AD: ergolínicos y no ergolínicos. Dentro de los ergolínicos, se incluyen: cabergolina, pergolida, bromocriptina, lisurida y dihidroergocriptina. El uso de estos fármacos se ha visto notablemente reducido a favor del grupo de los no ergolínicos por el riesgo de fibrosis valvular cardíaca, pulmonar y retroperitoneal, notificado con cabergolina y pergolida. Los AD no ergolínicos usados son: ropinirol, pramipexol, rotigotina, apomorfina y piribedil. Rotigotina, a diferencia de ropinirol, pramipexol y piribedil que son de administración oral, es de

aplicación transdérmica, y la apomorfina es de administración subcutánea. Algunos países han comercializado formulaciones de apomorfina de administración sublingual, intranasal, y transdérmica, pero no se utilizan por sus efectos secundarios severos.

Entre los efectos adversos de los AD se mencionan sedación, trastorno del control de impulsos, aumento de peso, edema en miembros inferiores, somnolencia diurna excesiva, confusión, alucinaciones, trastornos gastrointestinales (náuseas-vómitos) e hipotensión ortostática (16,185,186).

- Inhibidores de la monoamino-oxidasa tipo B (IMAO B)

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa tipo B (IMAO B) impiden la oxidación de la dopamina por ésta enzima, aumentando los niveles de dopamina a nivel sináptico. Se dispone de dos IMAO B: selegilina y rasagilina, y un tercer fármaco, la safinamida que se encuentra en estudio. El estudio Adagio concluyó que rasagilina a dosis de 1mg/día tiene un efecto modificador (neuroprotector) de la enfermedad. Su efecto sintomático sobre la EP es más potente y selectivo que el de la selegilina y, a diferencia de ésta, no es metabolizada a anfetamina. Los efectos adversos de estos fármacos son cefalea, insomnio, alucinaciones y psicosis (187).

- Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno) fueron los fármacos de elección durante muchos años hasta que fueron reemplazados por los otros fármacos dopaminérgicos, sin embargo siguen siendo usados actualmente. En monoterapia pueden producir una mejoría discreta sobre los síntomas motores, principalmente el temblor. Su escaso beneficio clínico, sumado al amplio espectro de efectos secundarios, los ha desplazado de la práctica; no se recomiendan en ancianos. Entre sus posibles efectos destacan visión borrosa, sequedad bucal, estreñimiento, retención urinaria, náuseas, trastornos mnésicos, confusión, alucinaciones y psicosis (16).

- Amantadina

La amantadina es un fármaco antiviral con efecto sintomático sobre la EP, su mecanismo de acción está asociado al bloqueo de receptores NMDA. Su principal efecto terapéutico está vinculado a la reducción de discinesias coreicas producidas por la terapia dopaminérgica. Entre sus efectos secundarios se encuentran:

confusión, alucinaciones, insomnio, pesadillas y edema en miembros inferiores (16).

- Zonisamida

Zonisamida es un fármaco antiepiléptico que ha demostrado un efecto sintomático en la EP mejorando el temblor. Entre sus efectos adversos se mencionan somnolencia, apatía, pérdida de peso y estreñimiento (187,190).

- Duodopa

La aparición de Duodopa (suspensión de levodopa/carbidopa micronizada en un gel espesante de metilcelulosa) ha posibilitado la infusión diaria continua de levodopa/carbidopa intraduodenal (Duodopa) a través de un sistema de liberación transabdominal. La infusión intestinal de levodopa evita el vaciamiento gástrico como factor favorecedor de una absorción irregular, lo que permite concentraciones plasmáticas casi estables y de este modo, una reducción mantenida de las fluctuaciones y discinesias. Es un método de tratamiento costoso e invasivo, sin embargo, ofrece muy buenos resultados para el tratamiento de pacientes en fases avanzada de la EP (193).

Tratamiento específico de manifestaciones no motoras

La dificultad del manejo de las MNM, radica en que muchas de ellas no responden a la terapia antiparkinsoniana convencional e inclusive surgen a partir de ella, motivo por el cual se han propuesto estrategias específicas para su manejo (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento específico de manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson.

Manifestaciones no motoras	Estrategias usadas comúnmente
Trastornos del sueño Somnolencia diurna excesiva Insomnio	Medidas higiénicas del sueño, modafinilo Medidas higiénicas del sueño, benzodiacepinas de acción corta, hipnóticos no benzodiazepínicos (zopiclona), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), rotigotina (parches)
Trastornos del sueño REM	Benzodiacepinas (clonazepam), melatonina, pramipexol + clonazepam

Trastornos cognitivo-conductuales Depresión Psicosis Demencia	Pramipexol, antidepresivos (paroxetina, citalopram, venlafaxina, nortriptilina) Antipsicóticos atípicos (quetiapina, clozapina) Rivastigmina, donepecilo.
Trastornos autonómicos Babeo Estreñimiento Urgencia miccional/nocturia Disfunción eréctil Hipotensión ortostática	Inyección de Toxina botulínica a nivel glandular, bromuro de ipratropio. Medidas dietéticas (dieta rica en fibras, ingesta abundante de líquido), lactulosa, macrogol. Oxibutinina, tolterodine, desmopresina nasal Sildenafil Medidas higiénico-dietéticas (ingesta abundante de agua y sal, medias elásticas en piernas, evitar antihipertensivos y diuréticos), fludrocortisona, midodrine.
Dolor	Central (opioides), por fluctuaciones terapia dopaminérgica.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la EP data del año 1940 aproximadamente, pero debido a las múltiples complicaciones de la técnica en esos momentos, y a la aparición del tratamiento con levodopa, declinó su uso. En 1990 existió un resurgimiento del tratamiento quirúrgico, gracias al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y las complicaciones del tratamiento farmacológico (levodopa) antiparkinsoniano (189). Las técnicas utilizadas son: cirugía ablativa lesional irreversible (talamotomía, palidotomía), y estimulación cerebral profunda a través de la colocación de implantes cerebrales a nivel gangliobasal conectados con un marcapasos subcutáneo, que permite ajustes externos del estimulador. La técnica con mejores resultados documentados es la estimulación subtalámica bilateral, y es la principal técnica de elección en la actualidad (194). Inicialmente el tratamiento quirúrgico se consideraba cuando fracasaba la terapia farmacológica convencional y/o para discinesias de difícil manejo (187). Hoy en día, la estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica quirúrgica usada para tratar los síntomas de la EP de difícil control con el tratamiento médico. Se considera la técnica de elección debido a su seguridad, y a la reducción de la morbilidad y mortalidad, comparada con las técnicas ablativas, como la talamotomía, la palidotomía y la subtalamotomía (194-197). Además, tiene la ventaja de que los parámetros de estimulación pueden ajustarse para conseguir el

mayor beneficio clínico con los menores efectos adversos (198-200). Sin embargo, el implante de un material extraño genera riesgos de infección (199).

Tratamiento de Neurorehabilitación

El tratamiento con neurorehabilitación, está basado en medidas de apoyo, contención y rehabilitación multi e interdisciplinaria por parte del equipo de salud, con kinesiólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, psicopedagogos, terapistas ocupacionales, acompañantes terapéuticos y entrenadores personales. La neurorehabilitación es considerada un tratamiento recomendable en simultáneo con los tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos (201). El objetivo fundamental de la neurorehabilitación es la reeducación de ciertos síntomas, como la alteración de la marcha, disfagia, disartria; estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo o demencia, manejo psicológico de síntomas neuropsiquiátricos; con la intención de recuperar la autonomía de los pacientes en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, sinergizar o potenciar el tratamiento global del paciente y mejorar la calidad de vida.

Durante los últimos años se han estudiado diferentes terapias innovadoras que resultaron ser efectivas en pacientes con EP para mejorar la calidad de vida y estado funcional, algunas de ellas, como la musicoterapia (202), y la danza terapéutica (203), con el baile del tango argentino como principal opción, han tenido evidencias científicas de recomendación (203, 204).

Calidad de vida - Funcionalidad

Durante las últimas décadas, el concepto de calidad de vida ha cobrado importancia, por la mayor expectativa de vida y supervivencia de la población.

En 1984, la OMS (Organización Mundial de la Salud) definió la salud, como “el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedades”. Este término evolucionó desde la definición conceptual hasta métodos objetivos, los cuales, mediante cuestionarios o instrumentos, permiten determinar las dimensiones que conforman el estado de salud. En la actualidad, la salud de una persona se evalúa, más allá de su capacidad física, teniendo en cuenta su contexto social y salud mental. La calidad de vida consiste en la sensación de

bienestar que experimentan las personas; representa la forma subjetiva personal de sentirse bien. Debido a que la calidad de vida se basa en mediciones con variables de subjetividad, se desarrollaron métodos de evaluación válidos, reproducibles y confiables (205, 206).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se basa en aspectos subjetivos de apreciación individual. La OMS define calidad de vida como “la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones” y define seis extensas áreas que describen aspectos fundamentales de calidad de vida: la física, la psicológica, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación con las características sobresalientes del entorno (205).

El concepto de calidad de vida relacionado a la salud (CVRS) incorpora formalmente el punto de vista del paciente a la evaluación de los resultados de las intervenciones médicas en aspectos significativos del funcionamiento de su vida. El concepto de CVRS es especialmente importante en el caso de enfermedades crónicas en las que la supervivencia no es un riesgo a corto plazo y en las que el objetivo principal de las intervenciones médicas es mantener al paciente libre de síntomas (206-209).

La funcionalidad, se define como la capacidad que tienen los individuos para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en forma independiente (207).

Durante la última década, ha surgido un mayor interés en evaluar calidad de vida y funcionalidad de pacientes con EP, particularmente por la trascendencia clínica dado por los síntomas no motores generadores de deterioro funcional, emocional y social de los pacientes (48,55,209).

Por otra parte, está demostrado, como se mencionó, que la terapia de reemplazo dopaminérgica de la EP desencadena o empeora algunas de las MNM como, hipotensión ortostática, alucinaciones, somnolencia diurna, insomnio, confusión, sedación, náuseas-vómitos, trastorno de control de impulsos, edema de miembros inferiores y visión borrosa, los cuales perjudican aún más la CVRS y el estado funcional del sujeto (210); no obstante, algunos otros factores que podrían influir en la CVRS generando mayor discapacidad, como las “comorbilidades” han sido

evaluadas en pocos estudios y no sería un dato para subestimar en el momento de los resultados.

Considerando la importancia de las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson, presentes tanto en etapas iniciales como avanzadas de la enfermedad e incluso, algunas de ellas con presentación premotora al diagnóstico clínico basado en los criterios motores del Banco de Cerebros del Reino Unido, y el impacto negativo que determinan en el rol funcional general y en la calidad de vida de los pacientes, tanto por su falta de reconocimiento y asociación de las mismas como parte de la enfermedad de Parkinson, como por su manejo terapéutico inadecuado, se propone éste trabajo, en virtud de que hasta el momento no están definidos claramente cuáles son las MNM más prevalentes en pacientes con EP de nuestro medio, ni cuáles son los marcadores sintomáticos que interfieren con el rol funcional y calidad de vida en ellos, hechos que permitirían abordar el paciente con un programa de tratamiento dirigido en función de su demanda sintomática, así como generar oportunidades terapéuticas tempranas para optimizarlo (188).

OBJETIVOS

Se proponen los siguientes objetivos:

Objetivo general

- Identificar el impacto que tienen las manifestaciones no motoras (MNM) de la enfermedad de Parkinson en el rol funcional y calidad de vida de los pacientes con diagnóstico establecido y tratados, según el tiempo evolutivo de la enfermedad.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de presentación de las MNM en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados.
- Determinar cuáles son las MNM más frecuentes en los diferentes estadios evolutivos y con mayor compromiso funcional por la EP.

- Analizar la comorbilidad de los pacientes con EP.
- Determinar la calidad de vida de los pacientes con EP en base a las MNM más frecuentes según evolución.
- Identificar cuáles son las MNM relacionadas con el tipo de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, mediante evaluaciones transversales durante un periodo de 3 años, desde el año 2012 hasta el 2014, en pacientes ambulatorios consecutivos con diagnóstico establecido de Enfermedad de Parkinson en tratamiento con fármacos antiparkinsonianos, que acudieron a consulta y seguimiento al Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba.

Pacientes

Se estudiaron 110 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson en tratamiento; se realizó un registro sistemático de los mismos.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico definido según criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (19), de enfermedad de Parkinson esporádica idiopática en tratamiento con drogas antiparkinsonianas.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con edades entre 40 y 85 años.
- Firma de consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con parkinsonismos secundarios (estructural, farmacológico, metabólico, infeccioso, toxico).
- Pacientes con parkinsonismos “plus” o atípico (Parálisis Supranuclear Progresiva, Atrofia Multisistémica, Degeneración Corticobasal Ganglionar, Demencia por cuerpos de Lewy).
- Pacientes con enfermedades neurodegenerativas que cursan con parkinsonismo (Enfermedad de Huntington, Demencia Frontotemporal, Ataxias espinocerebelosas, Atrofia dentato rubrodopaldoluisina)

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson sin tratamiento.
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson y familiares directos (madre, padre, hermanos, hijos) con la misma patología.
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson menores de 40 años.
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson imposibilitados visualmente (ceguera), auditivamente (hipoacusia severa) y/o sin educación.
- Pacientes con signo-sintomatología de banderas rojas y limitada o falta de respuesta al tratamiento con levodopa.
- Pacientes con EP en tratamiento con menos de un año de evolución.

Los pacientes con diagnóstico de EP bajo tratamiento, fueron valorados en el ámbito de la consulta médica neurológica, mediante historia clínica que consistió en anamnesis global y examen físico neurológico; el diagnóstico de EP de los pacientes intervinientes se definió en base a los criterios diagnósticos clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido (19).

Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.

A los pacientes con sospecha de parkinsonismos probablemente secundario y/o atípico, basados en los datos obtenidos de la historia clínica, se les solicitó estudios complementarios pertinentes (laboratorio: citológico, glucemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hormonas tiroideas, plaquetas, función renal, cupremia, cupruria, ceruloplasmina, función hepática; neuroimágenes: resonancia magnética o tomografía de cerebro; estudios funcionales: urodinamia, electrocardiograma, electromiografía) para fortalecer o desestimar el diagnóstico en curso; sin embargo, más allá de los métodos complementarios, que incluso pueden ser normales en casos de parkinsonismos secundarios o atípicos, se consideró la respuesta terapéutica a la levodopa, como medida de soporte diagnóstica.

De éste modo, los pacientes que no respondieron, o respondieron débilmente al tratamiento con levodopa, en el sentido de no lograr una mejoría sintomática esperable del 70-100% con el uso de la medicación, fueron excluidos. Como parámetro objetivo de mejoría sintomática se determinaron las puntuaciones obtenidas de la escala UPDRS previa y posterior a la terapéutica con levodopa. Se

descartaron trastornos de malabsorción intestinal en los pacientes, por la eventual causal de falla terapéutica.

Los pacientes con signo-sintomatología de banderas rojas y sospecha de parkinsonismo secundario, atípico, genético y/o de dudoso origen fueron excluidos.

Métodos

A los pacientes, se les informó que tenían la posibilidad de participar libre y voluntariamente en un estudio cuyo propósito era analizar las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson y su calidad de vida, con la intención de beneficiar a la población mediante un mayor conocimiento de la patología; se les explicó que para ello, se les realizaría un interrogatorio específico con cuestionarios para la enfermedad que incluía revisión médica. A los pacientes, se les comentó que los datos obtenidos de los mismos estarían resguardados confidencialmente en concordancia con la aplicación de la “Ley Nacional de protección de datos personales N°25.326” y que, si accedían a participar, podían renunciar al estudio en cualquier momento sin tener consecuencia alguna sobre su atención médica ni sobre su tratamiento.

Todos los sujetos que decidieron participar del estudio firmaron el consentimiento informado por escrito, previa aclaración verbalmente y luego de leerlo detenidamente, de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1964.

Mediante entrevista médica directa, a cada paciente se le aplicó una serie (once) de cuestionarios y escalas específicamente seleccionadas que sirvieron como instrumentos de evaluación de las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson, del estado motor, cognitivo, anímico emocional del paciente, y calidad de vida. Los datos se obtuvieron mediante respuesta verbal de los pacientes, y por hallazgos semiológicos del examen físico, en aquellas escalas que incluían maniobras de exploración. Se registraron los datos por escrito y bajo normas de estricta confidencialidad, se extrapolaron los mismos en una base de datos informatizada confeccionada en sistema Excel.

Las variables consideradas en el estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables consideradas

Variables demográficas
Edad
Sexo
Educación

Variables patológicas
MNM
Tiempo de EP (en años) desde el inicio del tratamiento.
Estadío evolutivo (temprano-tardío)
Comorbilidades
Tratamiento farmacológico de la EP
Escalas

• H&Y modificada	Estadifica al paciente por compromiso motor
• UPDRS	Valora aspecto motor, AVD, estado mental y complicaciones del tratamiento
• Mini Mental	Valora estado cognitivo
• ACE	Valora estado cognitivo
• MADRS	Valora depresión
• PDSS	Valora calidad de sueño
• PD NMS QUEST	Valora 30 manifestaciones no motoras
• PDQ-39	Valora calidad de vida
• FIM	Valora independencia funcional
• SEDS	Valora actividades de la vida diaria
• CIRSG	Valora comorbilidad

Escalas y cuestionarios utilizados

Las escalas utilizadas se describen a continuación y se ilustran en el ANEXO.

- Escala unificada para evaluación de la enfermedad de Parkinson

UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)

Escala validada internacionalmente para enfermedad de Parkinson (6,211) y de uso ampliamente difundido, fue construida por un grupo de especialistas en trastornos del movimiento y modificada tras revisiones y consensos.

Evalúa globalmente al paciente. Consta de 35 preguntas con 5 opciones de respuesta cada una, puntuadas de 0 a 4 y, 7 preguntas con 2 opciones de respuesta puntuadas de 0 a 1, estas últimas evalúan ausencia o presencia de sintomatología respectivamente. Las 42 preguntas están distribuidas en 4 subescalas por secciones, y a su vez, algunas preguntas de la sección motora tienen sub preguntas. Las secciones o subescalas son: sección I estado mental, comportamiento y estado de ánimo (4

preguntas) puntaje máximo subtotal 16 puntos; sección II actividades de la vida diaria (13 preguntas) puntaje máximo subtotal 52 puntos; sección III examen motor (14 preguntas con sub preguntas por distribución: axial, miembros superiores, inferiores, derecha e izquierda) puntaje máximo subtotal 108 puntos; y sección IV complicaciones (11 preguntas) puntaje subtotal 23 puntos. El puntaje total de la escala es de 199 puntos.

Como resultado, se obtiene un valor numérico global (total) y por subescala (parcial), de cada paciente, en base a la respuesta elegida por el paciente y por el médico en el caso correspondiente a la sección III que registra el examen físico neurológico (ver ANEXO). A mayor puntaje, mayor deterioro funcional y compromiso clínico.

- Escala de Hoehn & Yahr (H&Y) modificada

Escala que muestra el estadio evolutivo de la enfermedad en base a extensión de compromiso motriz corporal y funcional; proporciona una idea general del estado de “gravedad” del paciente. En el formato original constaba de seis niveles (0: no hay signos de enfermedad, a 5: confinado en silla de ruedas o en cama). En la batería UPDRS versión 3.0 se incluyó una versión modificada (6,212) de ocho niveles (estadios 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5) que es la que se utilizó en éste trabajo.

La escala H&Y determina la situación global del paciente en base a sus estadios de compromiso motor: estadio 0 ausencia de enfermedad, estadio 1 afectación unilateral; estadio 1.5 compromiso unilateral más afectación axial; estadio 2 afectación bilateral o axial sin alteración del equilibrio; estadio 2.5 afectación bilateral con recuperación en el test de pulsión; estadio 3 compromiso bilateral con alteraciones leves del equilibrio, independiente; estadio 4 compromiso motor severo gravemente incapacitante, puede mantenerse en pie y caminar sin ayuda; estadio 5 confinamiento en cama o silla de ruedas, pérdida absoluta de movilidad, no puede salir sin ayuda (ver ANEXO).

Constituye una medida cualitativa del estado del paciente, en donde a mayor estadio mayor compromiso funcional motriz.

Se eligió la opción numérica que estadificó a cada paciente.

- *Cuestionario de Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson*

PD NMS QUEST (Parkinson Disease Non Motor Symptoms Questionnaire)

Es el primer cuestionario sobre manifestaciones no motoras de la EP, evalúa 30 MNM contenidas en 9 dominios; fue diseñado por Chaudhuri, Martínez Martín, Schapira y col. (55), específicamente para la EP y validada por expertos en estudios multicéntricos internacionales; dicha escala valora la presencia (SI) o ausencia (NO) de 30 manifestaciones no motoras de la EP que podría presentar el paciente durante el transcurso de los últimos 2 meses de evolución de su enfermedad, y que fueron las que se interrogaron y consideraron para la realización de éste estudio.

La escala es de carácter nominal, categórica (ver ANEXO).

Las 30 MNM de la EP contempladas en la escala son las siguientes:

1. Saliveo o babeo excesivo diurno
2. Pérdida o alteración de la percepción en el olfato y/o gusto
3. Dificultad para deglutir (disfagia) alimentos sólidos o líquidos
4. Vómitos o náuseas
5. Estreñimiento (menos de 3 deposiciones semanales)
6. Incontinencia fecal
7. Evacuación intestinal incompleta
8. Sensación de urgencia miccional
9. Levantarse regularmente a la noche a orinar (nocturia)
10. Dolores sin causa aparente (no debidos a enfermedades condicionantes)
11. Cambios de peso sin causa aparente (no debidos a dieta u otra condición)
12. Olvidos-trastornos de memoria
13. Pérdida de interés en las cosas (desinterés-apatía)
14. Ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones visuales o auditivas)
15. Dificultad en concentración o atención
16. Sensación de tristeza
17. Sensación de ansiedad-miedo o pánico
18. Trastorno del deseo sexual (mayor o menor interés)
19. Dificultad en el acto sexual
20. Sensación de mareos o vértigo al cambiar de postura (levantarse de la silla o cama) por hipotensión ortostática (HO)

21. Caídas al levantarse de la silla o cama por HO
22. Dificultad para mantenerse despierto mientras realiza actividades como trabajar, conducir vehículos o comer (somnolencia diurna)
23. Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido en la noche (insomnio)
24. Sueños vívidos o pesadillas
25. Hablar o moverse mientras duerme (sueños actuados)
26. Sensaciones displacenteras en las piernas cuando se encuentra acostado en la noche que lo obligan a moverse o levantarse de la cama (piernas inquietas)
27. Hinchazón en las piernas (edema en miembros inferiores)
28. Sudoración excesiva
29. Visión doble
30. Sensación de vivenciar una situación irreal como real (delusión)

Los pacientes respondieron por SI ó por NO según presentaron o no la sintomatología indagada respectivamente durante los últimos 2 meses de evolución de su enfermedad. Se registró la cantidad de manifestaciones no motoras presentes en cada paciente sobre un máximo posible de 30, se asignó un punto por síntoma y se obtuvo un puntaje total para cada paciente, que correspondió a la cantidad de síntomas positivos o presentes vivenciados por el paciente; siendo el puntaje mínimo de 0 y máximo de 30. Se calculó la prevalencia de cada una de las manifestaciones no motoras para cada paciente y el total de la población evaluada, registrando el número de respuestas afirmativas que se transformaron en porcentajes.

- Escala de depresión

MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)

Versión española (homologada por sus autores originales) de la escala de Montgomery y Asberg (213), para la cuantificación de síntomas depresivos.

Es de gran utilidad para evaluar a pacientes con enfermedades físicas concomitantes cuyos síntomas pueden confundirse con los síntomas somáticos propiamente depresivos.

Consta de 10 ítems o preguntas con 7 opciones de respuesta cada una, que van de 0 a 6 puntos, posee 4 ítems relacionados con el estado de ánimo (tristeza aparente, tristeza expresada, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas), 2 con ansiedad (tensión interna, dificultades de concentración), 3 con síntomas somáticos (disminución del sueño, apetito disminuido y laxitud) y 1 con anhedonia (incapacidad para sentir), (ver ANEXO).

El puntaje total máximo de la escala es de 60 y el mínimo 0. La escala posee punto de corte que es 10 puntos, un valor superior a dicho puntaje es indicativo de depresión.

- Escala de calidad de sueño para enfermedad de Parkinson

PDSS (Parkinson Disease Sleep Scale)

Escala de sueño para EP, específicamente diseñada por expertos en dicha patología (214); se compone de 15 preguntas que exploran diferentes aspectos del sueño, como calidad global, alteraciones del sueño nocturno y presencia de somnolencia diurna.

El paciente señaló el nivel de afectación para cada pregunta, en base a una tabla analógica visual que comprende desde 0 (siempre) a 10 (nunca) con opciones intermedias de frecuencia para cada un punto. Para el ítem “calidad global del sueño” se calificó en 0 (muy malo) a 10 (excelente). Posee la ventaja que al ser analógica, su interpretación es simple y rápida, marcando el paciente con una línea escrita de la escala, la posición que mejor describe la intensidad de su afección (ver ANEXO).

La puntuación total de la escala PDSS es de 150. A mayor puntuación, mejor calidad de sueño.

- Escala cognitiva Mini Mental

MMSE (Mini Mental State Examination)

Escala básica para la evaluación rápida de trastornos cognitivos; su uso es muy difundido debido a que es de fácil administración y sencilla en su puntuación. Cuenta con una extensa normatización en español, inglés y otros idiomas (215).

En Argentina, el grupo de Neuropsicología clínica de la Sociedad Neurológica Argentina, publicó su normativa para su administración y estandarización con los valores de corte. La versión estándar consiste en una serie de test que evalúan

orientación (autopsíquica, en tiempo y lugar), memoria de corto y largo plazo (fijación y recuerdo diferido), atención, lenguaje (comprensión verbal y escrita, expresión verbal -repetición y articulación- y expresión escrita), cálculo, praxias (por comando escrito y verbal) y habilidad visuoespacial (ver ANEXO).

Posee un puntaje máximo de 30 puntos; distintos puntos de corte fueron referidos en la literatura dentro de los cuales el más aceptado es el de 24 puntos.

Se consideró que una puntuación igual o menor a 24 puntos es indicativa de deterioro cognitivo.

A pesar de que la escala Mini Mental posee una baja sensibilidad y especificidad, sigue siendo el instrumento de más amplia aceptación y por ende el más empleado en rastreos iniciales.

- Escala cognitiva ACE (Addenbroke Cognition Examination)

Es una batería de pruebas para detectar demencia (216). La escala ACE evalúa seis dominios cognitivos. La puntuación máxima posible es 100 puntos: orientación (10 puntos), atención (8 puntos), memoria (35 puntos), fluencia verbal (14 puntos), lenguaje (28 puntos) y habilidades visuoespaciales (5 puntos). A su vez, están incluidos los 30 puntos del MMSE. En comparación con el MMSE, el ACE posee una mayor evaluación de memoria y lenguaje, profundizando en aprendizaje serial, fluencia verbal y comprensión. Con respecto a las funciones visuoespaciales, además de los pentágonos del MMSE, comprende el dibujo de cubos y la prueba del reloj (ver ANEXO).

Posee un punto de corte de 86 puntos para personas con alto nivel educativo y de 68 puntos para personas con bajo nivel educativo; puntajes inferiores a los mencionados de puntos de corte indican presencia de trastornos cognitivos (deterioro-demencia).

Se determinó, para nuestros pacientes, que 12 años de escolaridad representaron un bajo nivel educativo y 13 o más años de educación, alto nivel educativo.

Se indagaron los años de educación escolar formal completa e incompleta de los pacientes.

- *Cuestionario de calidad de vida para enfermedad de Parkinson*

PDQ-39 SV (39 ítem Parkinson Disease Questionnaire-Spanish Version)

El cuestionario *PDQ-39* fue el primer instrumento específico para valoración de calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson (217). Ha sido adaptado y traducido en distintos idiomas, existe una versión española del mismo (*PDQ-39 SV Spanish Version*) utilizada en éste estudio.

Es una escala útil para valorar cómo influye funcionalmente la enfermedad de Parkinson en la vida diaria de los pacientes. Consta de 39 ítems o preguntas divididas en ocho dominios (movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar, estigma, soporte social, estado cognitivo, comunicación e incomodidad general) que indagaban sobre síntomas parkinsonianos, funcionamiento social y estado emocional.

Cada pregunta o ítem del *PDQ-39* posee 5 opciones de respuesta de 0 a 4 puntos (ejemplo 0 = nunca experimentado, 1 = ocasionalmente experimentado, 2 = algunas veces experimentado, 3 = frecuentemente experimentado, 4 = siempre o incapaz de hacerlo); el paciente respondió a la pregunta de: “¿cuántas veces durante los últimos tres meses ha tenido problemas con?”; el puntaje de cada pregunta se obtuvo en base a la frecuencia de compromiso antes mencionado y se registró un puntaje total de la sumatoria de todos los dominios (ver ANEXO).

Dicha escala no posee punto de corte, sino que a mayor puntaje, peor calidad de vida. Los pacientes que presentaron puntajes totales más bajos en la escala, fueron considerados como de menor compromiso funcional en comparación con aquellos pacientes que presentaron puntajes totales más altos. El puntaje máximo posible es de 156 puntos y el mínimo de 0. La puntuación de cada dominio se expresa como porcentaje sobre la máxima puntuación posible del mismo, donde 0 es la mejor y 100 la peor. El total del puntaje fue calculado de acuerdo a la siguiente fórmula: $100 \times (\text{suma de los ítems PDQ-39SV} / 4 \times 39)$. Este porcentaje fue calculado de manera idéntica para las ocho dimensiones del *PDQ-39SV*.

Los puntajes más altos indicaron peor calidad de vida.

- *Escala de Medida de Independencia Funcional*

FIM (Functional Independence Measure)

Es una escala mundialmente aceptada para medir discapacidad en términos de dependencia (218). Evalúa el estado funcional de pacientes afectados por trastornos neurológicos en general. Mide la discapacidad en términos de compromiso de funciones motoras y tareas de autocuidado, involucradas en actividades de la vida diaria (AVD), y valora además, afectación cognitiva.

La escala por lo tanto, permite evaluar tanto el aspecto motor como cognitivo del paciente, mediante 18 ítems que se agrupan en 2 dimensiones, 13 ítems para la dimensión motora y 5 ítems para la dimensión cognitiva. Estos 18 ítems se agrupan en 6 rubros que evalúan: cuidados personales (comida, aseo, baño, vestimenta parte alta del cuerpo, vestimenta parte baja del cuerpo), control de esfínteres (control de vejiga, control de intestino), transferencias (traslado de la cama/silla/silla de ruedas, traslado en baño, traslado en ducha), locomoción (caminar o desplazarse en silla de ruedas, subir y bajar escaleras), comunicación (comprensión, expresión) y conexión social (interacción social, solución de problemas, memoria). Incluye 7 niveles que van desde la dependencia completa hasta la independencia. Permite clasificar al paciente según el grado de dependencia y su nivel funcional en: “sin ayuda” o independiente (7 puntos = independencia completa, 6 puntos = independencia con adaptaciones); “con ayuda” o dependiente parcial (5 puntos = supervisión, 4 puntos = asistencia mínima (75% independencia), 3 puntos = asistencia moderada (50% independencia); y “con ayuda” o dependencia completa (2 puntos = asistencia máxima (25% independencia), 1 punto = asistencia total) (ver ANEXO).

La máxima puntuación de cada ítem es 7, y la mínima 1 por lo que la puntuación final puede oscilar entre 18 (dependencia total) a 126 puntos (independencia completa), no posee punto de corte; a mayor puntaje mejor estado funcional.

- *Escala de actividades de la vida diaria*

SEDS (Schwab & England Activities of Daily Living Scale)

Es una de las escalas más antiguas para enfermedad de Parkinson que se utiliza para valorar el compromiso en las actividades de la vida diaria de los pacientes afectados (219); mide la percepción que tiene el paciente de su capacidad funcional global y

dependencia, en términos de porcentaje. Es una escala categórica, cuyas categorías están puntuadas en términos de porcentajes de diez en diez que van desde 100% a 0%.

El nivel de medida de estas puntuaciones es ordinal siendo las siguientes: 100%: completamente independiente para realizar tareas; 90%: completamente independiente pero puede tardar el doble en realizar una tarea; 80%: independiente en la mayoría de las tareas, tarda el doble; 70%: no completamente independiente, tarda 3 o 4 veces más de lo normal; 60%: alguna dependencia, puede hacer las tareas muy lentamente y con mucho esfuerzo; 50%: más dependiente, necesita ayuda en la mitad de las tareas; 40%: muy dependiente, puede realizar alguna tarea con mucho esfuerzo y con ayuda; 30%: ninguna tarea sólo, grave invalidez; 20%: totalmente dependiente, puede ayudar en alguna actividad; 10%: inválido; 0%: postrado en cama con disfunción vegetativa (ver ANEXO).

Una de las diez opciones en términos de porcentaje categoriza al paciente.

- Escala acumulativa de enfermedad geriátrica

CIRSG (Cumulative Illness Rating Scale Geriatric)

Escala útil como medida predictiva para estudios longitudinales en pacientes que presentan patologías concomitantes en etapas avanzadas de la vida (220). Evalúa 13 sistemas corporales (cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, genitourinario, musculo-esquelético, endócrino-metabólico, infeccioso, neuropsiquiátrico), para detectar presencia o ausencia de patologías, y se obtiene un valor exclusivo de la cantidad de patologías acumuladas (*CIRSG-C*). También puntúa en cinco opciones en base a la gravedad de la patología: 0 = ausencia enfermedad; 1 = compromiso leve; 2 = compromiso moderado, interfiere en su actividad normal; 3 = compromiso severo; 4 = compromiso muy severo, con riesgo de muerte (ver ANEXO). Se puede obtener un índice acumulativo (*CIRSG-SI*) que resulta de la relación entre el puntaje de la sumatoria total y el número de sistemas corporales comprometidos. Ha sido adaptada para aplicación en geriatría

Desarrollo de los objetivos

Se estudiaron 110 pacientes con diagnóstico de EP en tratamiento, seleccionados en base a los criterios de inclusión descritos, que acudieron a consulta neurológica ambulatoria en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba; se les realizó una historia clínica con anamnesis, examen neurológico y las encuestas con las escalas descritas. Los pacientes participantes accedieron firmando previamente el consentimiento informado. El presente estudio fue aprobado para su realización por el Comité Ético del Hospital Nacional de Clínicas.

Para caracterizar demográficamente a la población se analizó: sexo, edad, educación; para la evaluación específica de las diferentes variables estudiadas en pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento se consideró: tiempo de evolución de la enfermedad en años, desde el inicio del tratamiento, y se establecieron dos grupos de estudio: 1) pacientes con EP en tratamiento con menos de 6 años de evolución o “evolución temprana” (n = 61 pacientes); y 2) pacientes con EP en tratamiento con 6 o más años de evolución o “evolución tardía” (n = 49 pacientes).

Se determinó presencia de comorbilidades, tratamiento farmacológico antiparkinsoniano y los resultados de las escalas administradas que estudiaron las diferentes variables a saber: escala para el registro de 30 manifestaciones no motoras consideradas en éste estudio (*PD NMS QUESTIONNAIRE*), escala de depresión (*MADRS*), escalas para valoración cognitiva (*MMSE-ACE*), escala para calidad y trastornos del sueño (*PDSS*), escala de calidad de vida (*PDQ-39 SV*), escalas de funcionalidad e independencia en actividades de la vida diaria (*FIM-SEDS*), escala de valoración global del paciente con EP (*UPDRS*), escala de estadificación del paciente en base a compromiso motor (*H&Y*), escala acumulativa de comorbilidades (*CIRSG*).

Se registró la modalidad y tipo de tratamiento dopaminérgico o antiparkinsoniano.

Para determinar la frecuencia de presentación de las manifestaciones no motoras en pacientes con EP tratados, y evaluar cuáles fueron las de mayor frecuencia en los diferentes grupos evolutivos (temprano-tardío) de la misma, se calculó la prevalencia de las MNM mediante la aplicación del cuestionario *PD NMS Quest* para el global de la serie y estratificada por grupo evolutivo (temprano/tardío).

Para analizar el compromiso funcional de los distintos grupos evolutivos se aplicaron las escalas para evaluar capacidad funcional global en actividades de la vida diaria y calidad de vida (*PDQ-39*, *FIM*, *SEDS*, *UPDRS*, *PDSS*) y se correlacionaron con escalas que evaluaron las variables: manifestaciones no motoras (*PD NMS Quest*), tiempo (años) de evolución de la enfermedad, estado cognitivo (*ACE-MMSE*), estado anímico-emocional (*MADRS*), estado motor (*UPDRS III*, *H&Y modificada*) y comorbilidad (*CIRSG*).

Se determinó la frecuencia de presentación de las distintas comorbilidades de los pacientes, las mismas fueron registradas con la escala (*CIRSG-C*). Se correlacionó la presencia de comorbilidad con las escalas que evaluaron calidad de vida, autonomía-funcionalidad, MNM y evolución de la enfermedad.

Para determinar la relación de las manifestaciones no motoras y calidad de vida, se analizó el nivel de funcionalidad, autonomía y calidad de vida del grupo con mayor y menor prevalencia de MNM; además, mediante las escalas *PDQ-39* y *FIM* se categorizó al global de los pacientes en 2 grupos en base al mayor o menor compromiso funcional en calidad de vida determinado por los resultados de las escalas y se determinaron cuáles fueron las MNM más prevalentes. Se correlacionaron los resultados de las escalas y las variables analizadas.

Para identificar las manifestaciones no motoras y su relación con el tratamiento, se analizaron las medidas farmacológicas antiparkinsonianas de los pacientes, y se determinó cuáles fueron las MNM más prevalentes de acuerdo al tipo y tiempo de tratamiento.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico fue realizado con los programas SPSS v.11.5.1 para Windows e Infostat. Las variables cuantitativas se expresaron con la media \pm desvío estándar. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, un valor de $p < 0,05$ fue aceptado como significativo. Para la comparación de medias de variables cuantitativas, se utilizó el test T de Student de comparación de medias de muestras independientes, para lo cual antes se analizó la igualdad de las varianzas muestrales con la prueba de Levene. Cuando las varianzas no fueron homogéneas (test de Levene), se efectuaron las comparaciones mediante el correspondiente test no

paramétrico de Kruskal-Wallis. La diferencia de proporciones se analizó mediante el test de Chi Cuadrado. Para el estudio de las relaciones entre variables se realizó correlación de Pearson. En el análisis comparativo de los grupos evolutivos se utilizaron los tests de Student y Chi Cuadrado. Posteriormente mediante análisis de regresión lineal múltiple, se incluyeron a las MNM significativas entre grupos como variables constantes o predictoras, y a las escalas que correlacionaron significativamente con calidad de vida, y funcionalidad (*PDQ-39*, *FIM*, *UPDRS*, *MADRS* y *MMSE*) como variables dependientes. Para la prueba de hipótesis de H1 se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. En todos los casos, el nivel de significación utilizado fue el convencional < 0.05 . Los gráficos y tablas fueron realizados en el sistema Excel y SPSS v.11.5.1 para Windows.

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Srta. Médica Sad Ana Belén, responsable del proyecto titulado “Impacto de las manifestaciones no motoras en la Enfermedad de Parkinson y evolución de la enfermedad en el rol funcional y calidad de vida”, lo invita a participar libre y voluntariamente, con el objeto de analizar las manifestaciones no motoras de la Enfermedad de Parkinson y el impacto funcional de las mismas en la calidad de vida de los pacientes en tratamiento.

La enfermedad de Parkinson que Ud. padece y por la cual asiste al Servicio de Neurología del HNC de Córdoba, se caracteriza por ser un trastorno crónico progresivo que afecta al sistema nervioso central y que presenta síntomas motores como temblor, rigidez, lentitud, trastornos posturales y de la marcha debidos a la falta de una sustancia que se llama dopamina y que se encuentra en las neuronas del sistema nervioso central encargadas del control de los movimientos; se asocian además síntomas no motores como babeo, constipación, trastornos miccionales, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, olvidos, dolor, sudoración excesiva; éstos síntomas mencionados provocan una disminución de la movilidad generalizada del individuo con pérdida de fuerza necesaria para realizar las distintas actividades de la vida diaria, (deambulación, higiene, vestirse, comer), limitando de ésta manera las distintas relaciones socio-afectivas del individuo con su entorno tanto familiar como laboral por otro lado, las manifestaciones no motoras mencionadas, lo imposibilitan aún más socialmente ya que los trastornos anímicos deterioran el funcionamiento global de una persona. Estos distintos síntomas pueden ser evaluados mediante la realización de un examen neurológico completo que incluye el examen físico y distintos cuestionarios especializados. Los beneficios que trae aparejado una consulta neurológica precoz es el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson si existiera, con el fin de iniciar un tratamiento adecuado para cada paciente según el compromiso individual en base al tiempo de evolución y, de ésta manera, aportar los distintos resultados del tratamiento de cada paciente para mejorar el tratamiento de la enfermedad en general.

Si usted decide participar de este estudio deberá aceptar ser registrado en una base de datos de pacientes ambulatorios que consulten al Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. Estos datos se obtendrán a través de la historia clínica mediante interrogatorio, examen físico neurológico y, una serie de encuestas con escalas validadas internacionalmente y específicamente seleccionadas para Enfermedad de Parkinson. Los profesionales actuantes se comprometen a resguardar la confidencialidad de los datos obtenidos en concordancia con la ley Nacional de protección de datos personales. Sólo podrán tener acceso a la información que Ud. nos brinde los profesionales involucrados en éste proyecto (director de tesis, ejecutor de tesis, jefe de servicio de neurología). No está Ud. obligado/a a participar de este estudio, puede renunciar a él ahora o en cualquier momento, sin tener que justificar su decisión y sin que dicha decisión tenga consecuencia alguna sobre su atención en el Servicio de Neurología del HNC, ni sobre su tratamiento, ni sobre ningún otro aspecto relacionado a su salud.

Este protocolo ha sido revisado y autorizada su realización por el Comité de Bioética del Hospital Nacional de Clínicas, coordinadora Dra. Hilda Montrull. No recibirá usted remuneración alguna por la participación en este proyecto. Estos estudios podrán beneficiarlo a usted y a numerosas personas, y se podrían tomar medidas preventivas para beneficio de usted y del resto de los pacientes. Si Usted está de acuerdo, firme el consentimiento, luego de leerlo detenidamente y aclarar sus dudas con el médico que lo está atendiendo.

CONSENTIMIENTO:

Declaro no tener dudas sobre la información precedente, que no he recibido presión alguna para participar de éste proyecto. Reconozco que puedo decidir no seguir participando en cualquier momento sin que signifique mi decisión modificación alguna sobre mi atención o tratamiento. Autorizo a que se me realicen mediante interrogatorio, las escalas seleccionadas para Enfermedad de Parkinson y, el examen neurológico que de ellas dependan; para determinar la frecuencia de presentación de las manifestaciones no motoras, y el grado de discapacidad que ellas determinan afectando mi calidad de vida.

Los resultados de los cuestionarios le serán informados, explicándole que significa para su salud el hallazgo o confirmación de un síntoma puntual y cómo sería el abordaje terapéutico del mismo para tener un mejor control de su enfermedad.

Se me ha informado y acepto que los resultados de este proyecto pueden ser publicados presentados en el ámbito científico (congresos, revistas médicas, tesis universitarias) manteniendo total reserva de mi identidad de manera tal que no puedan asociarse mis datos a mi persona ni a nada que permita mi reconocimiento.

El médico actuante me ha explicado que los datos obtenidos de este proyecto están protegidos por la “Ley de protección de datos”, N°25.326, la cual tiene por objeto la protección integral de los datos personales asentados en archivos, registros, bancos de datos, u otros medios técnicos de tratamiento de datos, sean estos públicos, o privados destinados a dar informes, para garantizar el derecho al honor y a la intimidad de las personas, así como también el acceso a la información que sobre las mismas se registre.

Confirmando también que se me ha brindado la posibilidad de realizar todas las preguntas que desee y que me han sido aclaradas todas las dudas.

Como expresión de que acepto participar del proyecto y de todo lo que el significa, firmo dos ejemplares del presente consentimiento informado, de manera LIBRE y VOLUNTARIA.

Firma del paciente

DNI:.....

Lugar y fecha:.....

Responsable del proyecto: Méd. Ana Belén Sad Tel: 0351-153959859

Hospital Nacional de Clínicas. Servicio de Neurología y Cátedra de Clínica Neurológica de la Universidad Nacional de Córdoba. Días y horarios de contacto: de lunes a viernes de 8:00 a 14:00. Comité de Bioética Hospital Nacional de Clínicas. Coordinadora Prof. Dra. Hilda Montrull. Días y horario de contacto: jueves de 9:30 a 11:30.

RESULTADOS

Datos demográficos (Edad-sexo-educación)

Se estudiaron un total de 110 pacientes, 61 hombres (55%) y 49 mujeres (45%), con edades comprendidas entre 42 y 85 años ($70,0 \pm 9,47$ años), distribuidas de la siguiente forma: hombres: $69,59 \pm 10,05$ y mujeres $70,51 \pm 8,76$ años. El 77% de los pacientes estuvo comprendido entre 61 y 80 años y la edad más prevalente fue 68 años en el 8,2% de los pacientes (Figuras 1 y 2).

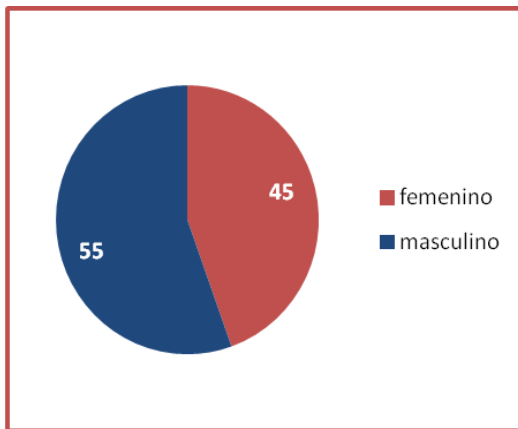


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes con EP por sexo.

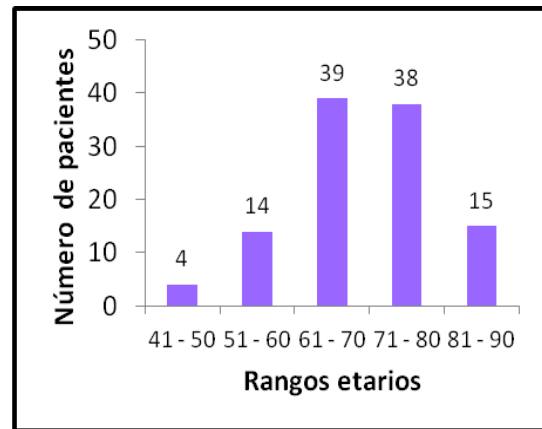


Figura 2. Pacientes con EP según rango etáreo.

La educación fue una de las variables consideradas ya que el nivel educativo fue necesario para valorar el estado cognitivo de los pacientes con la escala ACE.

El 50% de los pacientes completó escolaridad primaria, el 14,5% completó escolaridad secundaria y el 13,6% completó escolaridad terciaria/ universitaria. El 21,9% restante, recibió educación incompleta. El promedio de educación de los pacientes fue 8,44 años.

Caracterización de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Los pacientes fueron estudiados y analizados a través de las diferentes variables; los resultados de las mismas sirvieron para describirlos y/o caracterizarlos. En la tabla 4, a modo introductorio, se listan las distintas variables consideradas, las cuales se detallan posteriormente.

Tabla 4. Características descriptivas de los pacientes (n=110)

VARIABLES	MEDIA \pm DE	RANGO
Edad	70,00 \pm 9,47	42-85
Tiempo EP (años) desde el tratamiento	5,37 \pm 3,82	1-20
Tiempo EP evolución temprana	2,67 \pm 1,24	1<6
Tiempo EP evolución tardía	8,73 \pm 3,21	6-20
Educación (años)	8,44 \pm 4,28	0-21
UPDRS	43,19 \pm 21,45	9-106
UPDRS I	3,74 \pm 2,64	0-12
UPDRS II	11,17 \pm 7,44	1-37
UPDRS III	27,00 \pm 13,10	5-68
UPDRS IV	1,38 \pm 2,16	0-11
Mini Mental	26,94 \pm 2,86	18-30
ACE	73,08 \pm 12,81	38-95
MADRS	13,79 \pm 9,96	1-40
PDSS	113,78 \pm 20,3	52-150
PD NMS Quest (cuestionario de MNM)	11,05 \pm 4,85	2-24
FIM	110,87 \pm 18,79	51-126
PDQ-39	25,49 \pm 14,93	1,28-73,07

Los datos numéricos están representados por la media \pm desvío estándar

Siglas de las escalas: *UPDRS* (*Unified Parkinson Disease Rating Scale* con sus diferentes secciones I-IV), *ACE* (*Addenbrook Cognition Examination*), *MADRS* (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), *PDSS* (*Parkinson Disease Sleep Scale*), *PD NMS Quest* (*Parkinson Disease Non Motor Symptoms*), *FIM* (*Functional Independence Measure*), *PDQ-39* (*Parkinson Disease Quality of life*). MNM (manifestaciones no motoras).

Variables categóricas

CIRSG-C	3 (mediana)	1-6
SEDS	80% (mediana)	20-100%
H&Y modificada	2.5 (mediana)	1-5

Siglas de las escalas: *CIRSG-C* (*Cumulative Illness Rating Scale Geriatric-C*), *SEDS* (*Schwab & England activities of Daily living Scale*), *H&Y modificada* (*Hoehn & Yahr*), MNM (Manifestaciones no motoras).

Porcentaje de MNM por paciente	36,33%
Porcentaje de pacientes con comorbilidad	88%

Grupos evolutivos – Duración de la enfermedad de Parkinson en tratamiento

El grupo de evolución temprana, estuvo integrado por 61 pacientes: 36 hombres (59%) y 25 mujeres (41%). El grupo de evolución tardía, estuvo integrado por 49 pacientes: 25 hombres (51%) y 24 mujeres (49%) (Figura 3).

El promedio de edad en el grupo temprano fue 68,5 años y en el grupo tardío 71,9 años. El tiempo de duración de la enfermedad de Parkinson para el total de los pacientes fue 5,37 \pm 3,82 años: 2,67 \pm 1,24 años para el grupo de evolución temprana y 8,73 \pm 3,21 años para el grupo de evolución tardía.

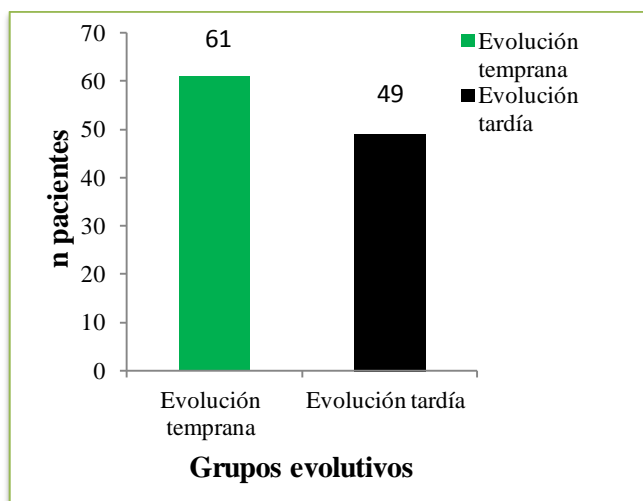


Figura 3. Distribución de pacientes con EP en tratamiento según grupos evolutivos.

Estado motor (H&Y, UPDRS, UPDRS III)

El estado de compromiso clínico motor de los pacientes, evaluado con las escalas correspondientes, mostró los siguientes resultados: *UPDRS* 43,19±21,45 puntos; *UPDRS III* 27,00 ±13,10. Los estadios de compromiso evolutivo motor de Hoehn & Yahr fueron de 1 a 5 (Figura 4) con una mediana de 2.5. El compromiso motor se relacionó con el tiempo evolutivo de la EP (*UPDRS III* $r^2=0,155$; $p=0,000$).

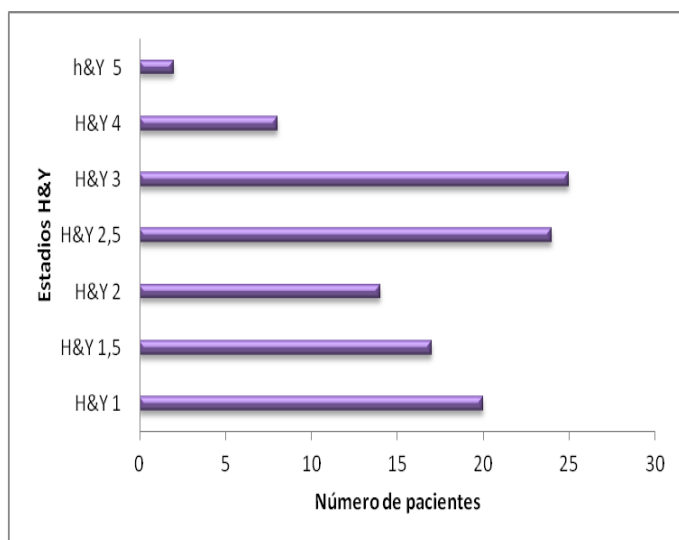


Figura 4. Distribución de pacientes según escala H&Y.

Manifestaciones no motoras (MNM)

Todos los pacientes estudiados presentaron una o más de las 30 MNM interrogadas por el cuestionario *PD NMS Quest*, con un mínimo de 2 y un máximo de 24 simultáneas por paciente; el promedio fue 11 MNM por paciente.

La manifestación no motora más frecuente fue nocturia (85%), seguida por: ansiedad (75%), tristeza (65%), urgencia miccional (59%), olvidos (56%) e insomnio (54%). El síntoma menos frecuente fue delusión (7%), seguido por visión doble e incontinencia fecal, ambos con el 12% (Figura 5).

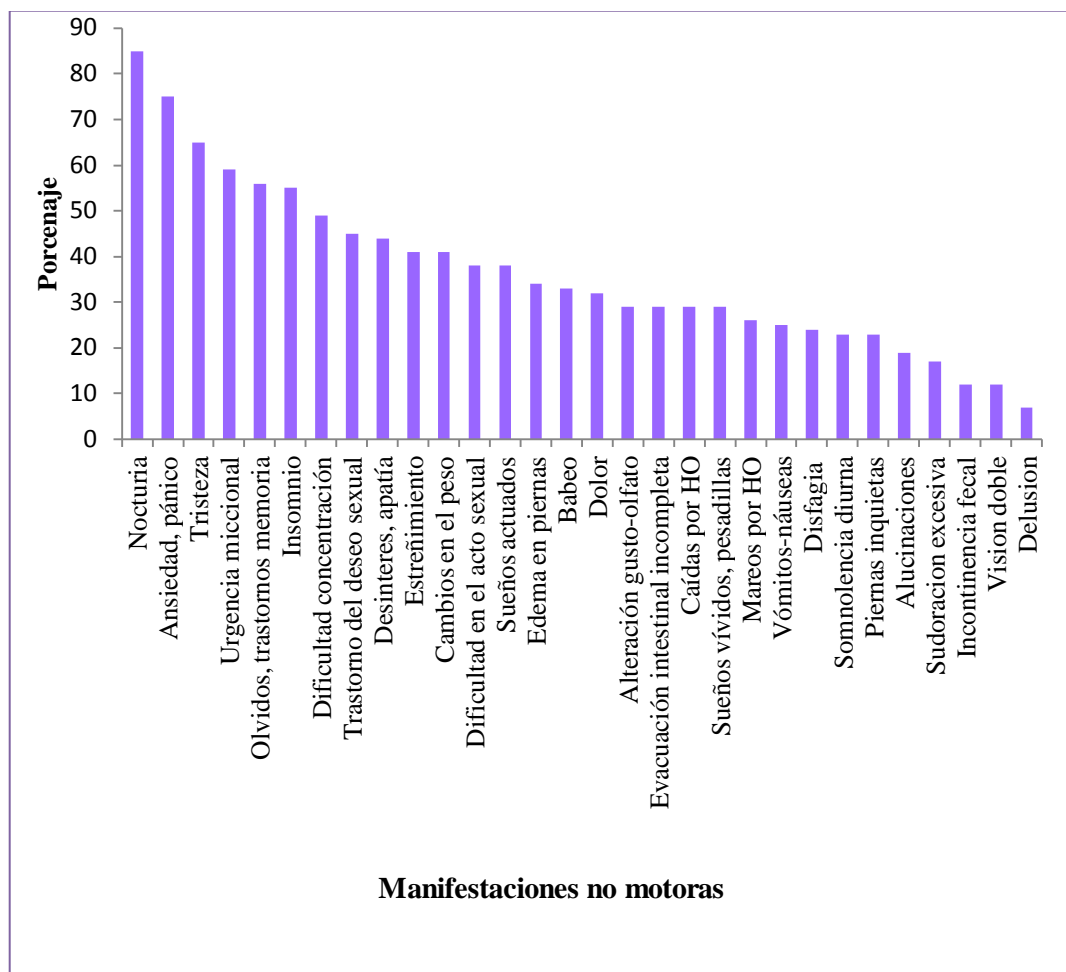


Figura 5. Distribución porcentual de manifestaciones no motoras en el grupo total de pacientes (n=110).

Las manifestaciones no motoras (*PD NMS Quest*) correlacionaron en forma directa y significativa con el tiempo de evolución de la EP (r^2 0,110; $p=0,000$) (Figura 6); la escala *UPDRS* (r^2 0,361; $p=0,000$) (Figura 7), y su subescala *UPDRS III* (r^2 0,211;

p=0,000) lo cual demostró un incremento sintomático dual tanto motor como no motor con el progreso temporal de la EP.

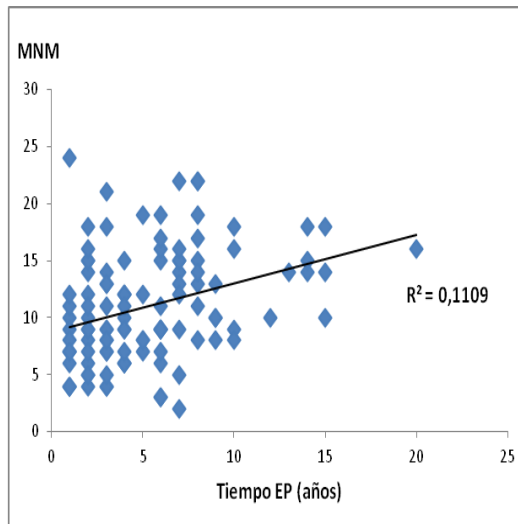


Figura 6. Correlación de la cantidad de MNM y los años de evolución de la EP.

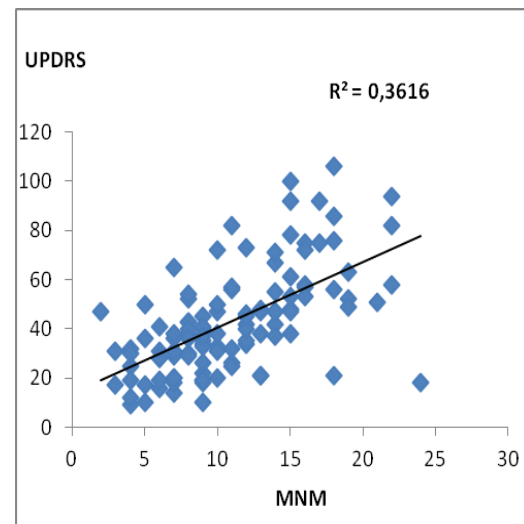


Figura 7. Correlación del estado global (UPDRS) de los pacientes y la cantidad de MNM.

Estado cognitivo (ACE – Mini Mental)

El estado cognitivo de los pacientes fue evaluado con las escalas *Mini Mental* y *ACE*. Se detectó deterioro cognitivo en el 16% de los pacientes valorados con la escala *Mini Mental* y en el 41% de los pacientes valorados con la escala *ACE*.

Para nuestros pacientes, la escala *ACE* resultó ser más sensible. La escala *ACE* correlacionó con la escala *Mini Mental* ($r^2=0,613$; $p=0,000$). El estado cognitivo valorado con la escala *Mini Mental* se relacionó con la cantidad de MNM (*PD NMS Quest* $r^2 -0,035$; $p=0,049$), la edad de los pacientes ($r^2= -0,077$; $p=0,003$) y la educación ($r^2= 0,148$; $p=0,000$). El compromiso cognitivo evaluado con la escala *ACE* también correlacionó con la edad ($r^2= -0,094$; $p=0,002$) y educación ($r^2=0,164$; $p=0,000$) de los pacientes pero, no hubo relación significativa entre la cantidad de MNM y la escala *ACE*, ni tampoco entre el tiempo evolutivo de la EP y ambas escalas cognitivas.

Estado anímico/emocional - Depresión (MADRS)

El 57,30% de los pacientes presentó depresión. La presencia de depresión correlacionó en forma directa y significativa con la cantidad de MNM ($r^2= 0,302$;

p=0,000) (Figura 8), y el tiempo de evolución de la EP ($r^2=0,096$; p=0,001); lo cual demostró que la presencia de depresión aumentó en función del tiempo evolutivo de la EP y de la cantidad de MNM. La depresión se relacionó con el estado cognitivo *MADRS* y *ACE* ($r^2= - 0,104$; p=0,001); *MADRS* y *Mini Mental* ($r^2 = -0,013$; p=0,000) lo cual determinó que el deterioro o compromiso cognitivo estuvo relacionado con la presencia de depresión; y con el compromiso motor (*MADRS* y *UPDRS III* $r^2 = 0,344$; p=0,000).

Calidad de Sueño (PDSS)

La calidad de sueño de los pacientes fue valorada con la escala *PDSS*; el puntaje promedio para el total de los pacientes fue 113 puntos. Más del 50% de los mismos, presentaron valores en la escala superiores a 115 puntos, de un rango resultante de 52 a 150 puntos; si bien ésta escala no tiene punto de corte, sino que a mayor puntaje mejor calidad de sueño, se podría inferir que en general, los pacientes presentaron una adecuada calidad de sueño, basados en los límites de score de los pacientes. Hubo correlación inversa significativa entre la cantidad de MNM y la calidad de sueño (*PD NMS Quest* y *PDSS* $r^2=0,139$ p=0,000), lo cual demostró que el empeoramiento en la calidad del sueño se relacionó con una mayor cantidad de MNM (Figura 9). El deterioro en la calidad de sueño (*PDSS*) se relacionó con el tiempo evolutivo de la EP ($r^2= -0,057$; p=0,012), el deterioro cognitivo (*MMSE* $r^2=0,05$; p=0,01), la presencia de depresión ($r^2= 0,071$; p=0,005), y el compromiso motor (*UPDRS III* $r^2= -0,073$; p=0,004). La calidad de sueño no se relacionó con la presencia de comorbilidades ni la edad de los pacientes.

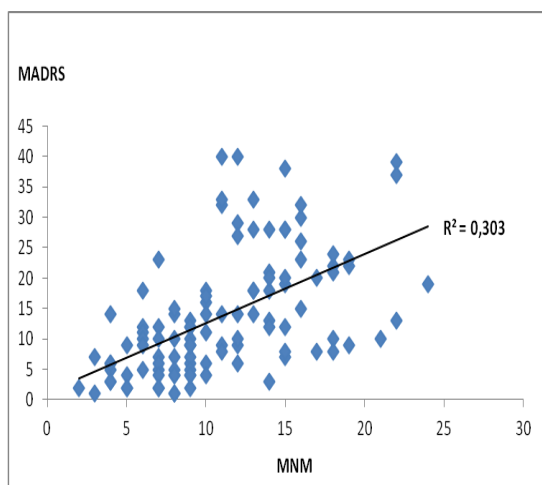


Figura 8. Correlación de depresión (MADRS) y MNM.

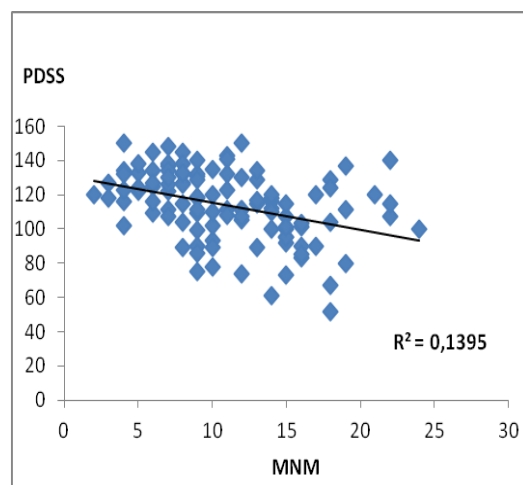


Figura 9. Correlación de la calidad de sueño y MNM.

Independencia, calidad de vida, y funcionalidad de los pacientes con Enfermedad de Parkinson

- Independencia funcional (FIM) y autonomía en actividades de la vida diaria (SEDS)

La independencia en las actividades de la vida diaria fue evaluada con 2 escalas, la escala *SEDS* y la escala *FIM*.

El 71% de los pacientes eran independientes en las actividades de la vida diaria (AVD), dentro de los cuales, el 25% eran completamente independientes, el 20% eran independientes pero tardaban más de lo habitual en sus AVD y el 26 %, tardaban el doble en realizar sus AVD; el 29% restante, eran dependientes, siendo el 23% de los mismos dependientes parciales o semidependientes con ayuda parcial y muy lentos para sus AVD y, el 6% restante, totalmente dependientes (Figura 10), valorados con la escala *SEDS*. La independencia en las AVD correlacionó con la cantidad de MNM (*SEDS* y *PD NMS Quest* r^2 -0,198 $p=0,000$), lo cual demostró que la cantidad de las mismas, estuvo asociado a un deterioro en la autonomía funcional para las AVD de los pacientes (Figura 11).

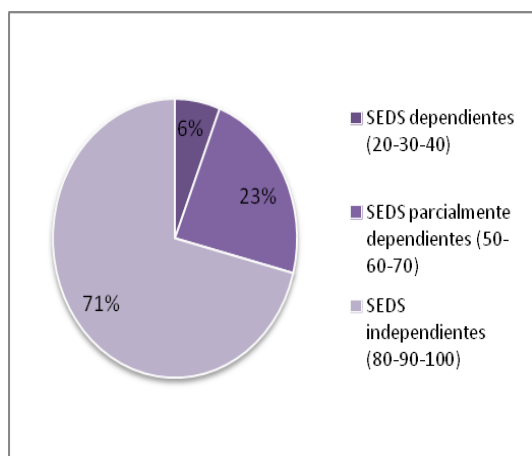


Figura 10. Distribución porcentual de pacientes según categorías de autonomía en AVD.

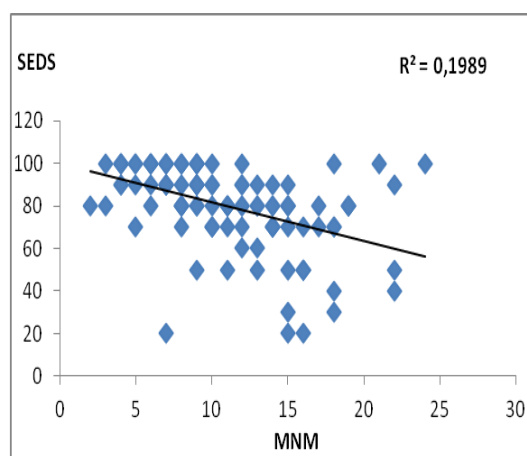


Figura 11. Correlación de la autonomía en AVD y las MNM.

Se demostró que los pacientes más independientes (valores elevados en escala *SEDS*) presentaron mejor rendimiento cognitivo, mejor calidad de sueño y mayor independencia funcional basados en las correlaciones de la escala *SEDS* con las escalas *Mini mental* ($r^2=0,429$ $p=0,000$), *ACE* ($r^2=0,379$ $p=0,000$), *PDSS* ($r^2=0,303$ $p=0,001$) y *FIM* ($r^2=0,849$ $p=0,000$) respectivamente.

El nivel de independencia funcional valorado con la escala *FIM*, se relacionó con: cantidad de MNM (*PD NMS Quest* $r^2= -0,141$ $p=0,000$) lo cual demostró también, que el aumento en la cantidad de MNM determinó menor independencia funcional (Figura 12); edad de los pacientes ($r^2= -0,078$ $p=0,04$), tiempo de evolución de la EP ($r^2= -0,193$; $p=0,000$), estado cognitivo (*Mini Mental* $r^2= 0,309$; $p=0,000$. *ACE* $r^2= 0,263$; $p=0,000$), calidad de vida (*PDQ-39* $r^2= -0,524$; $p=0,000$), depresión (*MADRS* $r^2= -0,378$; $p=0,000$), calidad de sueño (*PDSS* $r^2= 0,061$; $p=0,009$), cantidad de comorbilidades (*CIRSG* $r^2= -0,156$; $p=0,000$), estado motor (*UPDRS III* $r^2= -0,394$ $p=0,000$) y clínico global (*UPDRS* $r^2= -0,436$ $p=0,000$) de los pacientes; lo cual demostró que los pacientes con menor independencia funcional, presentaron afección en calidad de vida, peor estado funcional global, depresión, compromiso cognitivo, trastornos de sueño, en relación a una mayor edad y tiempo de evolución de la EP.

- Calidad de vida (*PDQ-39 SV*)

La calidad de vida de los pacientes correlacionó significativamente con la cantidad de manifestaciones no motoras ($r^2= 0,173$ $p=0,000$) (Figura 13), edad de los pacientes ($r^2= 0,061$; $p=0,009$), tiempo de evolución de la EP ($r^2= 0,221$ $p=0,000$),

estado cognitivo (*ACE* $r^2=0,09$; $p=0,01$), estado motor ($r^2= 0,389$ $p=0,000$), independencia funcional ($r^2= -0,524$ $p=0,000$), depresión ($r^2 0,535$ $p=0,000$), calidad del sueño ($r^2 -0,070$ $p=0,000$), y cantidad de comorbilidades ($r^2 0,142$ $p=0,000$); con lo cual se demostró que el empeoramiento de la calidad de vida estuvo relacionado con el incremento de manifestaciones no motoras, la edad de los pacientes, el tiempo de evolución de la EP, el compromiso cognitivo-emocional y motriz de los pacientes, asociado a una menor independencia y calidad de sueño.

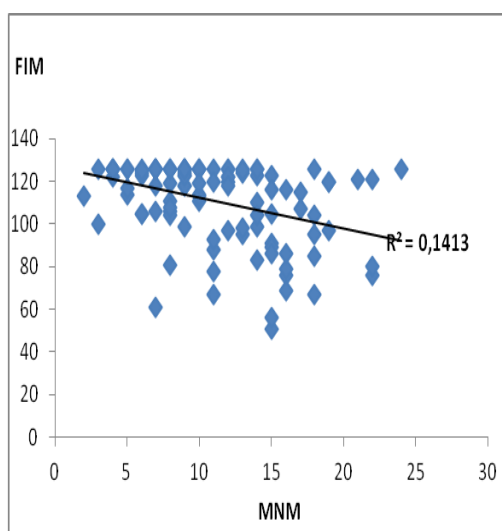


Figura 12. Correlación de la independencia funcional y MNM.

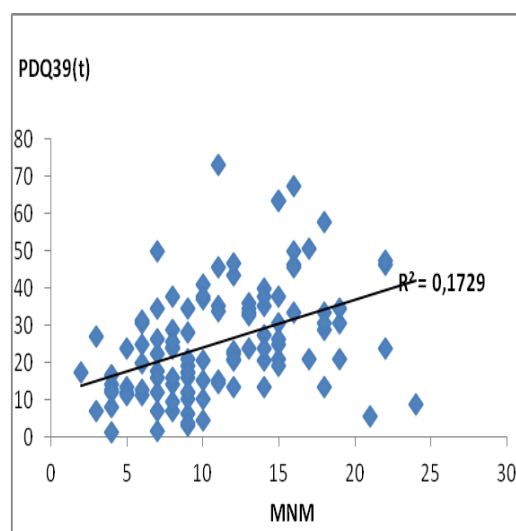


Figura 13. Correlación de calidad de vida y MNM.

La presencia de depresión correlacionó en forma directa y significativa, con el subdominio bienestar de la escala de calidad de vida (*MADRS* y bienestar $r^2= 0,784$ $p=0,000$).

Comparación de resultados de las diferentes variables entre grupos evolutivos

- Manifestaciones no motoras según evolución (temprana - tardía)

Las manifestaciones no motoras se presentaron con frecuencia variable en base al grupo evolutivo. En la tabla 5 se ordenan por frecuencia y evolución; en la figura 14 se muestra la comparación de frecuencias de las MNM entre grupos evolutivos.

Tabla 5. Distribución de MNM en orden decreciente de frecuencia según evolución.

MNM EVOLUCION TEMPRANA	RANKING		MNM EVOLUCION TARDIA	
Nocturia	84%	1	Ansiedad, pánico	88%
Ansiedad, pánico	64%	2	Nocturia	86%
Tristeza	61%	3	Tristeza	71%
Insomnio	57%	4	Urgencia miccional	67%
Urgencia miccional	52%	5	Olvidos, trastornos memoria	63%
Olvidos, trastornos memoria	51%	6	Dificultad para concentrarse	57%
Dificultad para concentrarse	43%	7	Insomnio	51%
Cambios en el peso	41%	8	Trastornos deseo sexual	50%
Desinterés, apatía	41%	9	Dificultad en el acto sexual	47%
Trastornos deseo sexual	41%	10	Desinteres, apatia	47%
Estreñimiento	39%	11	Caídas por HO	45%
Sueños actuados	34%	12	Sueños actuados	43%
Babeo	33%	13	Estreñimiento	43%
Dificultad en el acto sexual	31%	14	Edema en MMII	41%
Dolor	28%	15	Cambios en el peso	41%
Alteración gusto-olfato	28%	16	Vómitos-náuseas	39%
Edema en MMII	28%	17	Sueños vívidos, pesadilla	37%
Evacuación intestinal incompleta	25%	18	Dolor	37%
Mareos por HO	25%	19	Evacuación intestinal incompleta	35%
Sueños vívidos, pesadilla	23%	20	Babeo	33%
Disfagia	20%	21	Alteración gusto-olfato	31%
Somnolencia diurna	18%	22	Disfagia	29 %
Piernas inquietas	18%	23	Alucinaciones	29%
Sudoracion excesiva	18%	24	Mareos por HO	29%
Vómitos-náuseas	15%	25	Somnolencia diurna	29%
Caídas por HO	16%	26	Piernas inquietas	29%
Alucinaciones	11%	27	Vision doble	20%
Incontinencia fecal	7%	28	Incontinencia fecal	18%
Vision doble	5%	29	Sudoracion excesiva	16%
Delusion	3%	30	Delusion	12%

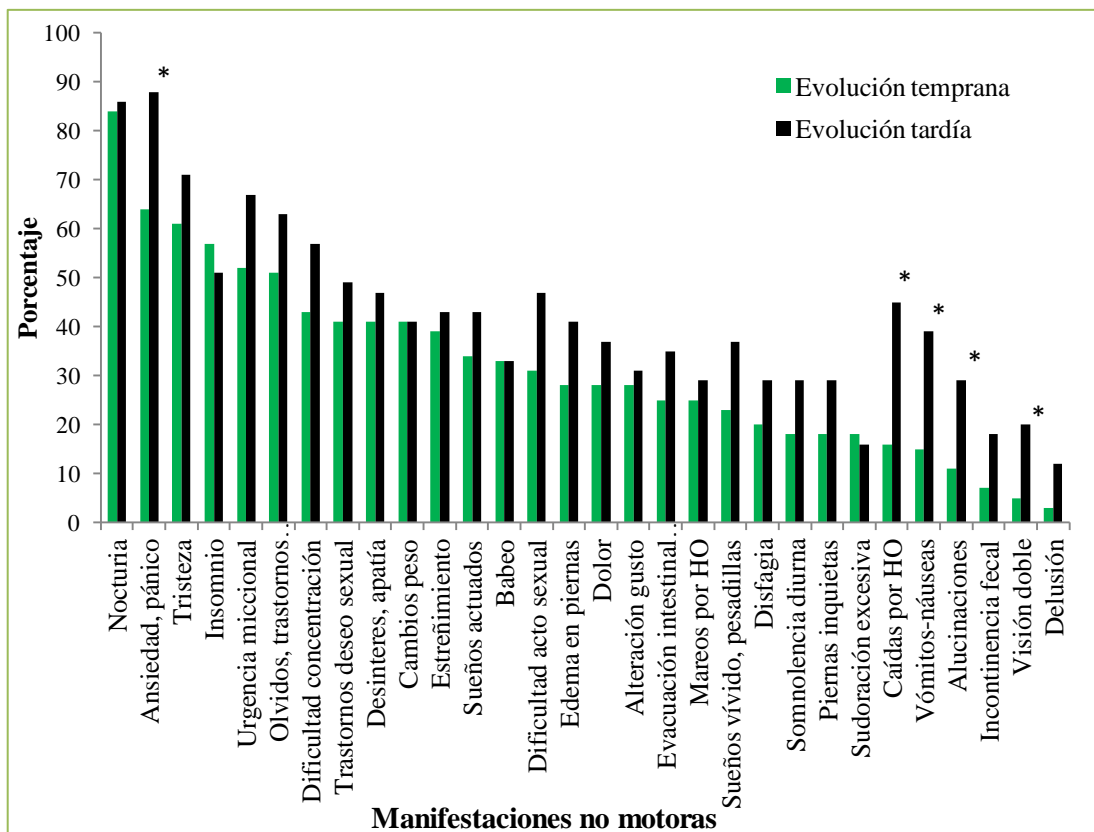


Figura 14. Distribución porcentual de manifestaciones no motoras según evolución (*) $p < 0,05$.

Como se demostró, de las 30 MNM evaluadas, sólo 5 de ellas se presentaron con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos evolutivos. Fueron más frecuentes en el grupo de evolución tardía: ansiedad, caídas por hipotensión ortostática (HO), vómitos-náuseas, alucinaciones y visión doble (Figura 15 y Tabla 6).

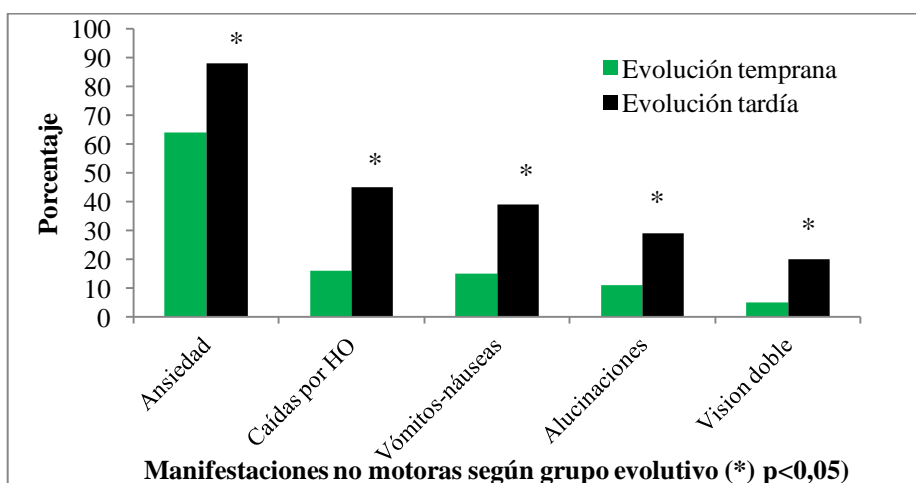


Figura 15. Distribución porcentual de MNM estadísticamente significativas entre grupos evolutivos.

El insomnio y la sudoración excesiva fueron las 2 únicas MNM más frecuentes en el grupo evolutivo temprano con respecto al tardío, aunque sin valores significativos. Las MNM, babeo y cambios en el peso, se presentaron con igual frecuencia entre grupos evolutivos, el babeo en el 33% de los pacientes y cambios en el peso en el 41% de los pacientes. Las MNM restantes fueron más frecuentes en el grupo evolutivo tardío aunque sin diferencia significativa a excepción de la 5 mencionadas previamente (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de presentación de manifestaciones no motoras (%)

Manifestaciones no motoras	Total (n:110) %	Evolución temprana (menos de 6 años) n: 61	Evolución tardía (6 o más años) n: 49	p<0,05 (significativa)
Saliveo excesivo	33	33	33	NS
Alteración del olfato o gusto	29	28	31	NS
Disfagia	24	20	29	NS
Vómitos-náuseas	25	15	39	0,004
Estreñimiento	41	39	43	NS
Incontinencia fecal	12	7	18	NS
Evacuación intestinal incompleta	29	25	35	NS
Urgencia miccional	59	52	67	NS
Nocturia	85	84	86	NS
Dolor	32	28	37	NS
Cambios en el peso	41	41	41	NS
Olvidos, trastornos memoria	56	51	63	NS
Desinterés, apatía	44	41	47	NS
Alucinaciones	19	11	29	0,02
Dificultad para concentrarse	49	43	57	NS
Tristeza	65	61	71	NS
Ansiedad, pánico	75	64	88	0,004
Trastornos del deseo sexual	45	41	49	NS
Dificultad en el acto sexual	38	31	47	NS
Mareos por HO	26	25	29	NS
Caídas por HO	29	16	45	0,001
Somnolencia diurna	23	18	29	NS
Insomnio	55	57	51	NS
Sueños vividos, pesadillas	29	23	37	NS
Sueños actuados	38	34	43	NS
Piernas inquietas	23	18	29	NS
Edema en MMII	34	28	41	NS
Sudoración excesiva	17	18	16	NS
Visión doble	12	5	20	0,01
Delusión	7	3	12	NS

Características del grupo de evolución temprana

El grupo de evolución temprana estuvo integrado por 61 pacientes; 34 hombres (59%) y 27 mujeres (41%); la edad más frecuente fue 68 años en el 9,8% de los

pacientes. El promedio de duración de la enfermedad fue 2,67 años; 2 años fue el tiempo de evolución más frecuente en el 26,22% de los pacientes. En cuanto a cantidad de MNM simultáneas por paciente, 9/30 fue la cantidad más frecuente registrándose en el 13,11% de los pacientes, el rango fue de 4-24 MNM y la media fue 9,79 (Figura 16). Solo 1 (0,9%) paciente, presentó 24/30 MNM y fue, dicho paciente, el que presentó la mayor cantidad de MNM del total de los pacientes estudiados.

Los síntomas más frecuentes en orden decreciente fueron: nocturia, ansiedad-pánico, tristeza, insomnio, urgencia miccional y olvidos; los cuales se presentaron en más del 50% de los pacientes. Los síntomas menos frecuentes fueron delusión, visión doble e incontinencia fecal en menos del 10% de los pacientes.

El 36% de los pacientes presentó deterioro cognitivo valorado con la escala *ACE*.

El 91,8% de los pacientes fueron independientes en las actividades de la vida diaria, dentro de los cuales, el 44,26% fueron completamente independientes y sin demoras (*SEDS* 100%), el 47,54% fueron independientes pero con demora en realizar una acción (*SEDS* 90% y 80%) mientras que sólo el 8,2% de los pacientes tenían dependencia parcial (*SEDS* 70% y 50%). Ningún paciente del grupo evolutivo temprano fue dependiente total.

Características del grupo de evolución tardía

El grupo de evolución tardía estuvo integrado por 49 pacientes; 25 hombres (51%) y 24 mujeres (49%). El promedio de duración de la EP fue 8,73 años; 6 años fue el tiempo de evolución de la EP más frecuente en el 26,53% de los pacientes. En cuanto a cantidad de MNM simultáneas por pacientes, se encontró también que 9/30 fue lo más frecuente en el 12,24% de los mismos, el rango de MNM fue de 2-22 y el promedio fue 12,61 MNM por paciente.

En el grupo de evolución tardía, las manifestaciones no motoras más frecuentes fueron: ansiedad-pánico, nocturia, tristeza, urgencia miccional, olvidos-trastornos memoria, dificultad concentración e insomnio en más del 50% de los pacientes.

Los síntomas menos frecuentes fueron delusión, sudoración excesiva e incontinencia fecal en menos del 20%. El 36,73% de los pacientes presentaron deterioro cognitivo valorados con la escala *ACE*.

El 44,89% de los pacientes fueron independientes en las actividades de la vida diaria; dentro de los cuales, solo el 2% de los pacientes presentaron independencia total (*SEDS* 100%) y el resto fueron independientes pero con demoras (*SEDS* 90% en el 10,20%, y *SEDS* 80% en el 32,65%). El 44,89% tenían dependencia parcial y el 10,22% tenían dependencia total.

Comparación clínica - funcional entre grupos evolutivos

En cuanto a compromiso clínico global y funcional de los pacientes según evolución, valorados con las escalas, se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultado de las diferentes variables utilizadas para evaluar compromiso clínico y funcional de los pacientes según grupo evolutivo.

Variables	Evolución temprana n= 61	Evolución tardía n=49	p<0,05
Edad	68,49± 9,17	71,88± 9,58	NS
Tiempo EP (años)	2,67±1,24	8,73±3,21	0,000
Educación (años)	8,11±4,25	8,83±4,33	NS
UPDRS T	34,60±16,88	53,88± 21,87	0,000
UPDRS 1	2,97± 2,25	4,69± 2,79	0,001
UPDRS 2	8,66± 6,25	14,31± 7,66	0,000
UPDRS 3	22,41± 10,85	32,71± 13,50	0,000
UPDRS 4	0,75± 1,46	2,16± 2,62	0,000
PDQ-39	18,53± 10,45	34,15± 15,20	0,000
FIM	118,50± 13,78	101,36± 19,94	0,000
MADRS	10,85±7,84	17,45± 11,13	0,001
PDSS	117,52± 19,17	109,12± 21,10	0,03
ACE	73,92±11,70	72,04± 14,13	NS
MMSE	27,34±2,44	26,43± 3,27	NS
PD NMS Quest	9,79± 4,45	12,61± 4,92	0,02

Los datos numéricos están representados por la media ± desvío estándar

Siglas de las escalas: *UPDRS* (*Unified Parkinson Disease Rating Scale* con sus diferentes secciones (I-IV)), *ACE* (*Addenbrook Cognition Examination*), *MADRS* (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), *PDSS* (*Parkinson Disease Sleep Scale*), *PD NMS Quest* (*Parkinson Disease Non Motor Symptoms*), *FIM* (*Functional Independence Measure*), *PDQ-39* (*Parkinson Disease Quality of life*). MNM (manifestaciones no motoras).

Variables categóricas		
H&Y modificada	1.5 mediana	3.0 mediana
SEDS	90% mediana	70% mediana
CIRSG-C	2 mediana	3 mediana

Siglas de las escalas: H&Y modificada (Hoehn & Yahr), SEDS (Schwab & England activities of Daily living Scale), CIRSG-C (Cumulative Illness Rating Scale Geriatric-C).

Como se muestra en la tabla 7, la cantidad promedio de manifestaciones no motoras por paciente fue mayor en el grupo de evolución tardía, ($p=0,02$) con respecto al grupo de evolución temprana (Figura 16). Hubo diferencias significativas en el resultado de casi todas las escalas implementadas entre grupos evolutivos, salvo en los tests cognitivos, *Mini Mental* y *ACE*, y en los años de educación ($p=0,382$); sin embargo, hubo correlación directa significativa entre los años de educación y el resultado de las escalas *Mini Mental* ($r^2=0,385$ $p=0,000$) y *ACE* ($r^2=0,405$ $p=0,000$), lo cual demostró que una mayor educación, estuvo asociada a un mayor rendimiento cognitivo.

El deterioro cognitivo se presentó con igual frecuencia en ambos grupos (36%) valorado con la escala *ACE*; mientras que fue del 11,47% y 22, 44% en los pacientes del grupo evolutivo temprano y tardío respectivamente, valorados con la escala *Mini Mental*.

Con respecto a las escalas restantes que evaluaron depresión (*MADRS*), calidad de vida (*PDQ-39*), estadio motor (*H&Y* modificada), independencia funcional (*FIM*), estado clínico global (*UPDRS*), autonomía en AVD (*SEDS*), y calidad de sueño (*PDSS*) el grupo evolutivo tardío estuvo significativamente más comprometido con respecto al temprano en base a los resultados (Figura 17 y Tabla 7); así la escala *H&Y* modificada mostró compromiso motriz bilateral del paciente con trastornos del equilibrio, la escala *UPDRS* total, y sus diferentes subescalas o secciones (I, II, III, y IV) registraron valores más altos indicativos de mayor compromiso global y, en particular, del estado mental y comportamiento (sección I); actividades de la vida diaria (sección II); compromiso motriz (sección III) y complicaciones del tratamiento (sección IV). La depresión valorada con la escala *MADRS*, se presentó en el 40% de los pacientes del grupo evolutivo temprano y en el 65% del grupo evolutivo tardío.

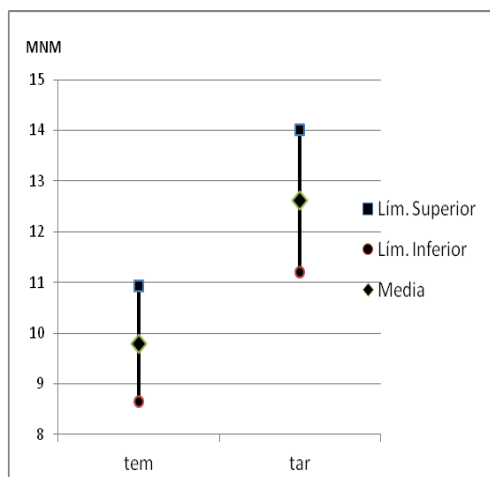


Figura 16. Media e intervalos de confianza (95%) de la cantidad de MNM según evolución.

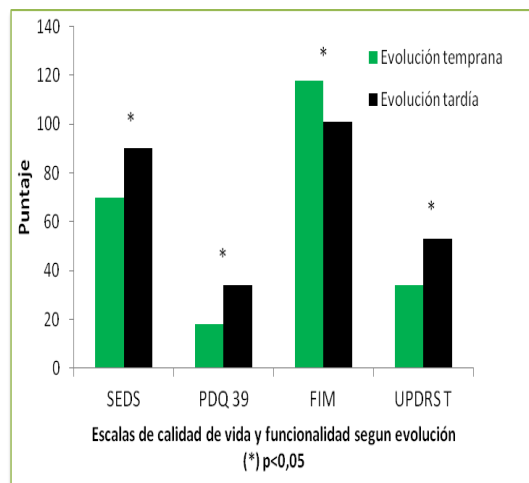


Figura 17. Resultado de las escalas de calidad de vida e independencia según evolución (*) $p < 0,05$.

En cuanto a la escala que valoró calidad de sueño (*PDSS*), el grupo de evolución temprana presentó puntajes significativamente ($p=0,03$) más altos con respecto al grupo de evolución tardía, evocadores de una mejor calidad de sueño en el grupo evolutivo temprano. Como se mencionó previamente, la escala de sueño (*PDSS*) correlacionó inversamente con la cantidad de MNM, y también inversamente con el tiempo de EP ($r^2= -0,240$ $p=0,01$); el *PDQ-39* ($r^2= -0,265$ $p0,005$), *MADRS* ($r^2= -0,267$ $p0,005$) y *UPDRS* ($r^2= -0,356$ $p=0,000$), dando como resultado que una mayor calidad de sueño, estuvo asociada a un menor tiempo de evolución de la EP, mejor calidad de vida (*PDQ-39* con valores menores), menor depresión (*MADRS* con valores bajos) y mejor estado global del paciente (*UPDRS* con menor valor); sin embargo, el insomnio fue más frecuente aunque no significativamente en el grupo evolutivo temprano.

Calidad de vida según grupos evolutivos

Como se mostró previamente, el grupo de evolución tardía, resultó tener una mayor frecuencia de presentación, de casi todas las manifestaciones no motoras evaluadas de un total de 30, con respecto al grupo evolutivo temprano, a excepción de insomnio y sudoración excesiva que se presentaron en el 57% y 18% de los pacientes de evolución temprana, por encima del grupo tardío, 51% y 16% respectivamente, sin tener significancia. A pesar de ello, sólo cinco manifestaciones no motoras (ansiedad, vómitos-náuseas, alucinaciones, caídas por HO, y visión doble) fueron

significativamente más frecuentes en el grupo evolutivo tardío contribuyendo de éste modo, y en términos hipotéticos, al mayor compromiso global de los pacientes.

En términos generales, los pacientes con evolución tardía presentaron mayor afección en la calidad de vida con respecto al grupo de evolución temprana, ó, dicho de otro modo, los pacientes del grupo evolutivo temprano presentaron menor compromiso en la calidad de vida, en base a los resultados de las diferentes escalas.

Las escalas específicas que valoraron calidad de vida, implicadas principalmente en el desempeño en las actividades básicas de la vida diaria, fueron: *PDQ-39*, *FIM*, *SEDS*, y *UPDRS 2*, las cuales demostraron significativamente a través de los resultados, (Tabla 7) un mayor compromiso funcional global, menor independencia funcional y peor calidad de vida en el grupo evolutivo tardío.

Con respecto a la calidad de vida (escala *PDQ-39*) se demostró que existió relación entre el tiempo evolutivo de la EP (mayor tiempo de evolución) y empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes (Figura 18), habiéndose demostrado también, que dicho empeoramiento se correlacionó (Figura 13) con la cantidad de MNM.

En base al análisis de los diferentes dominios de la escala de calidad de vida *PDQ-39*, se objetivó diferencia significativa entre grupos evolutivos, en casi la totalidad de los dominios (movilidad $p=0,000$; AVD $p=0,000$; bienestar $p=0,000$, estigma $p=0,000$; conocimiento $p=0,000$, comunicación $p=0,000$; incomodidad $p=0,000$), salvo en el dominio soporte social ($p=0,06$), demostrándose en particular, un mayor compromiso funcional de los pacientes del grupo evolutivo tardío con respecto a los tempranos. Se observó que los dominios más afectados fueron movilidad y bienestar (Figura 19).

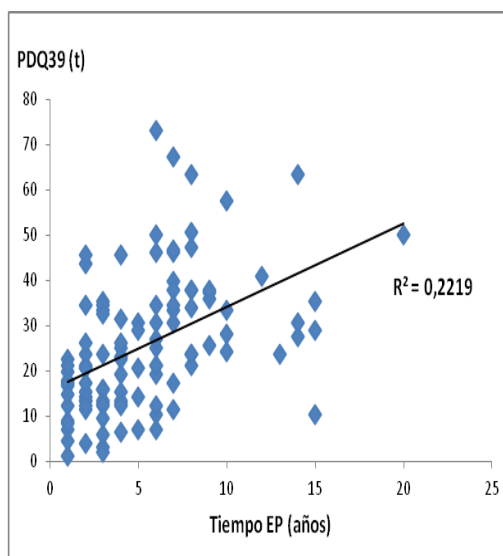


Figura 18. Correlación de calidad de vida y tiempo de evolución de la EP.

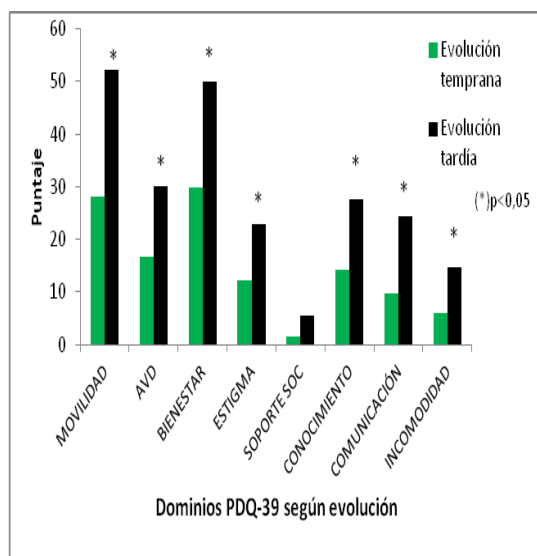


Figura 19. Resultado de escala de calidad de vida y sus 8 dominios en pacientes con EP según evolución.

Así, se demostró correlación del *PDQ-39* total y sus dominios, con las diferentes variables que influyeron en la calidad de vida como se muestra en las Tabla 8 y 9.

Tabla 8. Correlación de Pearson entre los dominios del *PDQ-39* y las MNM, tiempo de EP, edad, CIRSG-C, y ACE.

Dominios PDQ-39 SV	MNM	Tiempo EP	Edad	CIRSG-C	ACE
Movilidad	0,372**	0,437**	0,309**	0,410**	-0,336**
Actividades de la vida diaria	0,388**	0,407**	0,231*	0,311**	-0,317**
Bienestar	0,390**	0,355**	0,137	0,277**	-0,242*
Estigma	0,213*	0,246**	-0,165	0,043	-0,006
Soporte social	-0,022	0,075	0,190*	0,117	-0,059
Conocimiento	0,346**	0,432**	0,354**	0,421**	-0,312**
Comunicación	0,316**	0,485**	0,125	0,184	-0,255**
Incomodidad	0,090	0,222*	0,141	0,211*	0,015
PDQ-39 total	0,416**	0,471**	0,247**	0,377**	-0,301**

*la correlación es significativa en el nivel 0,05

**la correlación es significativa en el nivel 0,01

Tabla 9. Correlación de Pearson entre las dimensiones del PDQ-39 y las escalas MADRS, PDSS Y UPDRS.

Dominios PDQ-39 SV	MADRS	PDSS	UPDRS
Movilidad	0,624**	-0,259**	0,634**
Actividades de vida diaria	0,544**	-0,335**	0,607**
Bienestar	0,784**	-0,248**	0,514**
Estigma	0,421**	0,011	0,318**
Soporte social	0,266**	0,136	0,131
Conocimiento	0,456**	-0,184	0,402**
Comunicación	0,453**	-0,227*	0,560**
Incomodidad	0,341**	0,023	0,289**
PDQ-39 total	0,732**	-0,265**	0,668**

*la correlación es significativa en el nivel 0,05

**la correlación es significativa en el nivel 0,01

En base al compromiso de la calidad de vida de los pacientes, medido con la escala *PDQ-39*, se establecieron 2 grupos de estudio, uno con mayor compromiso funcional o peor calidad de vida constituido por los 55 pacientes con mayores valores en la escala *PDQ-39*, y otro con menor compromiso funcional o mejor calidad de vida que fueron los 55 pacientes restantes con valores menores según el *PDQ-39*, y se analizaron cuáles fueron las MNM significativamente más frecuentes entre los dos grupos, con la intención de determinar las posiblemente asociadas a un mayor compromiso funcional y peor calidad de vida.

Como resultado se objetivó, que aquellas MNM que fueron significativamente más frecuentes en el grupo de evolución tardía (ansiedad, vómitos-náuseas, caídas por HO, alucinaciones y visión doble), también se presentaron significativamente con mayor frecuencia en el grupo con mayor compromiso funcional, pero sumadas a otras MNM como dificultad o trastornos en concentración, tristeza, y sueños vívidos-pesadillas que no habían sido significativas (Figura 20). Cabe aclarar que al grupo con mayor compromiso funcional lo constituían el 74% de los pacientes con evolución tardía y el 26% de evolución temprana, y viceversa el grupo con menor compromiso funcional.

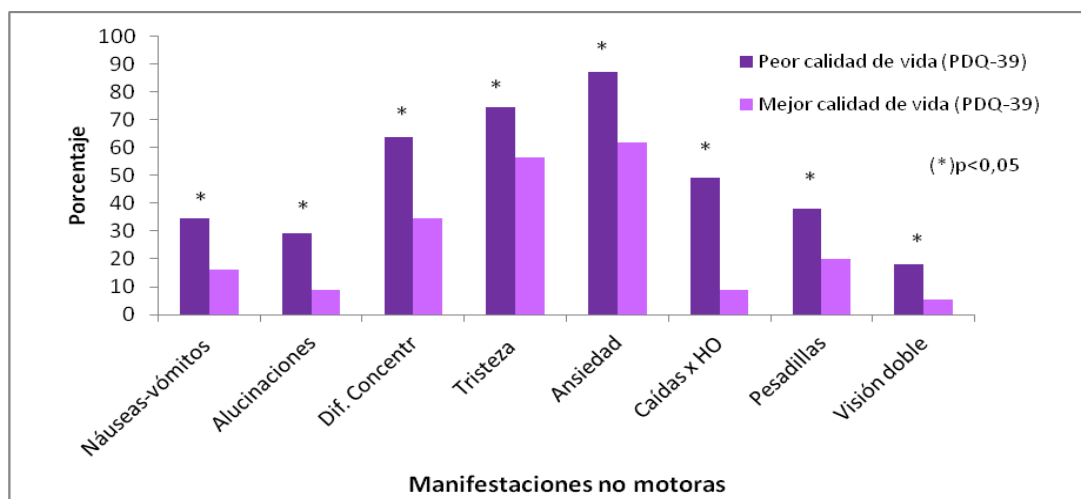


Figura 20. Distribución porcentual de MNM en pacientes con EP según calidad de vida (PDQ-39)

La escala *FIM*, que dimensiona la independencia funcional de los pacientes con EP en las distintas actividades de la vida diaria, también demostró que los pacientes con evolución tardía presentaron menor independencia funcional a nivel de escala global y sus categorías (Figura 21), exceptuando la categoría “control de esfínteres”, en la cual no hubo diferencias. Los pacientes estuvieron más afectados en las categorías “cuidado propio”, “transferencias” y “conexión social”.

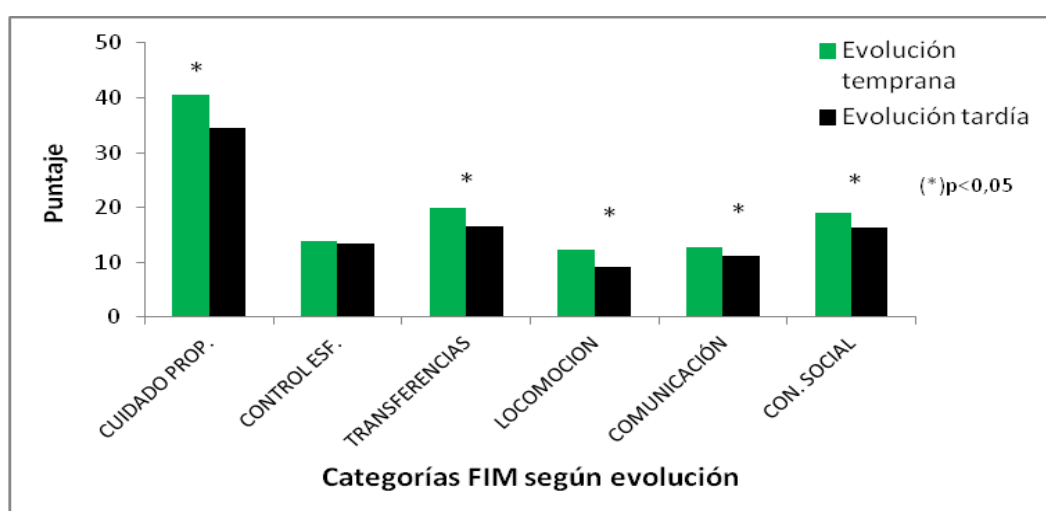


Figura 21. Independencia funcional en base a las distintas categorías de la escala *FIM* en pacientes con EP según evolución.

También se analizaron las correlaciones de las categorías de la escala *FIM* con las distintas variables (Tabla 10).

Tabla 10. Correlación de Pearson entre las categorías del FIM y las MNM, tiempo de EP, edad, MADRS, PDSS Y UPDRS.

Categorías FIM	MNM	Tiempo EP	Edad	MADRS	PDSS	UPDRS
Cuidado propio	-0,432**	-0,447**	-0,247**	-0,590**	0,261**	-0,652**
Control de esfínter	-0,131	-0,133	-0,177	-0,377**	0,165	-0,373**
Transferencias	-0,367**	-0,453**	-0,223*	-0,558**	0,236*	-0,619**
Locomoción	-0,328**	-0,443**	-0,243*	-0,510**	0,217*	-0,612**
Comunicación	-0,209*	-0,221*	-0,246**	-0,446**	0,126	-0,410**
Conexión social	-0,223*	-0,324**	-0,266**	-0,510**	0,159	-0,482**

*la correlación es significativa en el nivel 0,05

**la correlación es significativa en el nivel 0,01

Existió correlación inversa significativa entre la independencia funcional y el tiempo de evolución de la EP (Figura 22), lo cual demostró que la mayor independencia funcional se relacionó con un menor tiempo de evolución de la EP.

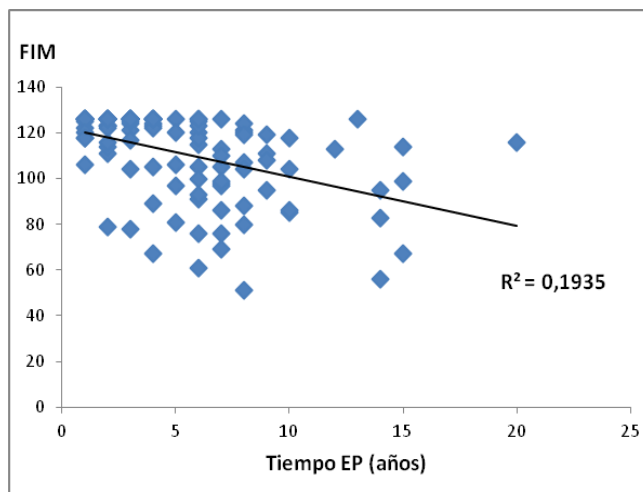


Figura 22. Correlación de independencia funcional y tiempo de evolución de la EP.

Se demostró, como se mencionó previamente, que el grupo de evolución tardía fue significativamente más dependiente con respecto al temprano, en base a la valoración con las escalas *FIM* (Figuras 17 y 21) y *SEDS* de independencia funcional.

Hubo correlación entre el tiempo evolutivo de la EP y la escala de autonomía funcional *SEDS* (Figura 23).

En la figura 24, se muestra la distribución porcentual de los pacientes según evolución de la EP en los distintos niveles de independencia o categorías de la escala SEDS.

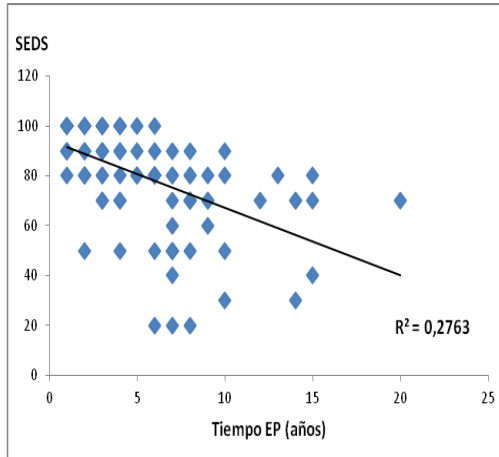


Figura 23. Correlación de autonomía funcional y tiempo de evolución de EP.

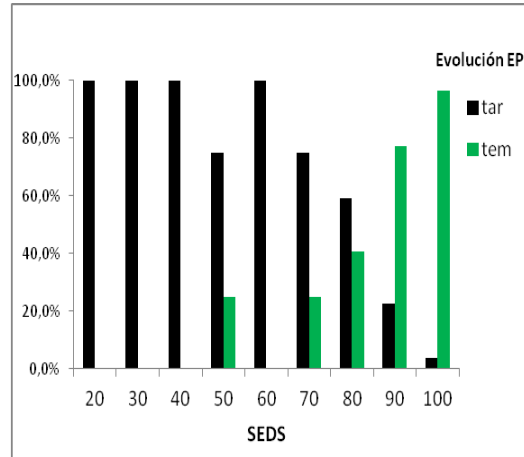


Figura 24. Distribución porcentual de pacientes en las distintas categorías de autonomía funcional .

La subescala II de la escala UPDRS, que valoró actividades de la vida diaria (AVD) y calidad de vida, correlacionó directamente con la cantidad de MNM (Figura 25), lo cual mostró que el incremento de MNM se relacionó con un mayor compromiso en las AVD.

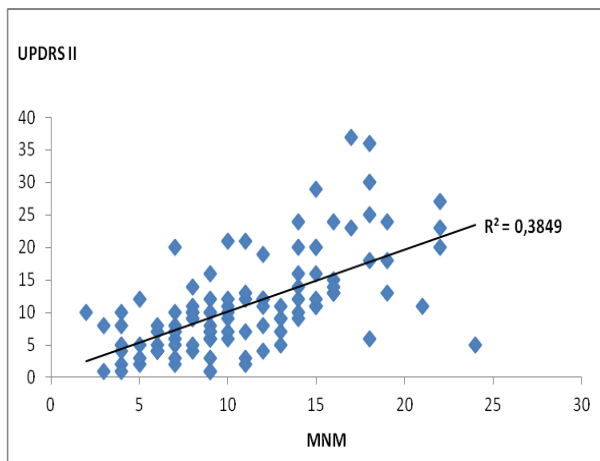


Figura 25. Correlación de AVD (UPDRS II) y cantidad de MNM en pacientes con EP.

Análisis de regresión lineal

Mediante análisis de regresión lineal, se introdujeron las manifestaciones no motoras significativas (ansiedad-pánico, caídas por hipotensión ortostática, vómitos-náuseas, alucinaciones y visión doble) como variables constantes, y a las escalas (*PDQ-39*, *FIM*, *UPDRS*, *MADRS*, *Mini Mental*) que correlacionaron significativamente con las mismas, como variables dependientes. Las manifestaciones no motoras mencionadas previamente se incluyeron como predictoras; utilizando como variable dependiente la escala *PDQ-39* que valoró calidad de vida, se obtuvo que las cinco MNM explicaron el 23,2% en la variación de la escala *PDQ-39*, dentro de las cuales, sólo vómitos-náuseas, caídas por HO y ansiedad, presentaron coeficientes con correlaciones significativas, lo cual demostró que las caídas por HO tuvieron mayor influencia en la variación del *PDQ-39* (explicaron el 15,73%), luego ansiedad (explicaron el 11,62%), y por último las vómitos-náuseas (5,54%). Al analizar la variable *FIM* que evaluó independencia funcional, resultó que las cinco MNM justificaron el 19% de la variación de la escala, demostrándose correlación significativa en las manifestaciones alucinaciones, caídas por HO y ansiedad, con una variación del 13,80%, 10,79% y 6,06% respectivamente. Para la escala *MADRS* que determinó depresión, se observó que las cinco MNM justificaban el 25,8% de su variación, habiendo correlación significativa con las cinco MNM, siendo la ansiedad-pánico responsable del 16,18% de la variación, seguida por caídas por HO, alucinaciones, vómitos-náuseas y visión doble con el 11,19%, 10,57%, 4,60%, y 2,50% respectivamente.

Al analizar el comportamiento con la escala *UPDRS* que evaluó estado clínico global, se demostró que las cinco MNM hicieron variar en un 26,7% los resultados de la escala y que las alucinaciones, visión doble, caídas y ansiedad-pánico explicaron el 15,49%; 11,92%; 9,77% y 9,17% respectivamente de su variación.

Al analizar el comportamiento de las cinco MNM significativas con la escala *Mini Mental* que evaluó estado cognitivo, se demostró que solamente las alucinaciones se relacionaron significativamente con la escala *Mini Mental*, y provocaron una variación en el valor de la escala del 7,92%.

Comorbilidades

De los 110 pacientes con EP, 97 (88,2%) presentaron comorbilidades (Figura 26), de las cuales, el 45% correspondieron al grupo evolutivo temprano y el 55% al grupo evolutivo tardío. Las distintas comorbilidades presentaron una distribución variable en los pacientes, y se clasificaron en: enfermedades cardiovasculares 62,6% (arritmia 5,4%; HTA 53,6%; insuficiencia cardíaca 2,7%; infarto miocardio 0,9%) enfermedades musculoesqueléticas 28% (artritis 1,8%; artrosis 22,7%; cirugía cadera 1,8%; cirugía de columna 1,8%), enfermedades endocrinometabólicas 25,5% (diabetes 5,4%; dislipemia 13,6%; hipotiroidismo 7,3%), enfermedades urinarias 20% (hiperplasia benigna de próstata 19,1%; cáncer de próstata 0,9%), enfermedades gastrointestinales 20% (gastritis 16,4%; divertículos intestinales 1,8%; cáncer colon 0,9%, colon irritable 1,8%) enfermedades oftalmológicas 13,4% (cataratas 9,1%; astigmatismo 1,8%; miopía 0,9%; glaucoma 1,8%), otras 4,5% (asma 0,9%; acv isquémico 1,8%; depresión 0,9%; TAG 0,9%) (Figura 27).

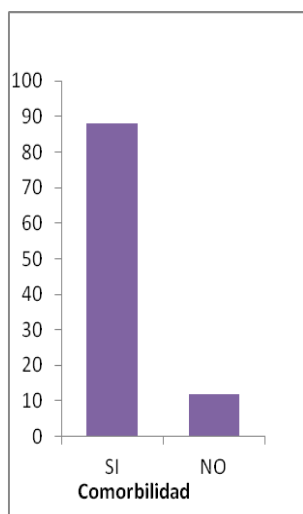


Figura 26. Frecuencia de presentación de comorbilidades en pacientes con EP.

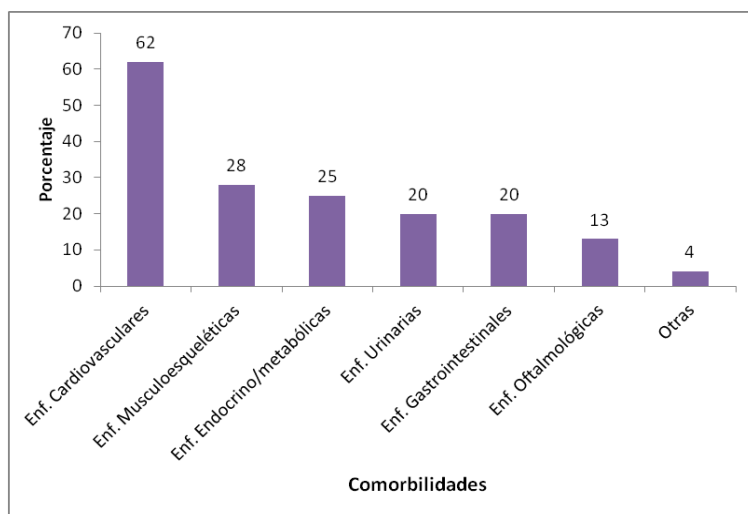


Figura 27. Distribución porcentual de comorbilidades en pacientes con EP.

Se realizó el análisis comparativo de las distintas variables entre pacientes con EP y presencia o ausencia de comorbilidades y se determinó que la presencia de comorbilidades, no determinaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado de las siguientes escalas: *H&Y*, *SEDS*, *FIM*, *UPDRS*, *PDSS*; es decir, no

influyeron en estadio motor, funcionalidad, independencia, compromiso global por la EP y calidad de sueño, pero sí influyeron en calidad de vida (PDQ-39) (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de las diferentes escalas en pacientes con EP, según presencia o ausencia de comorbilidad. Los datos están expresados por la media±desvío estándar.

Variables	Sin comorbilidad (n=13)	Con comorbilidad (n=97)	p
PDQ-39	27,23±25,30	41,16±22,63	0,01
FIM	120,31±9,79	109,85±19,51	ns
UPDRS t	41,92 ±19,39	43,36 ±21,80	ns
H&Y	2.5	2.5	ns
SEDS	90	80	ns

A partir del análisis realizado del total de pacientes, como se mostró previamente, se determinó que la presencia de comorbilidades y su cantidad (escala CIRSG-C) correlacionaron con una menor independencia funcional (Figura 28) y empeoramiento de la calidad de vida (Figura 29).

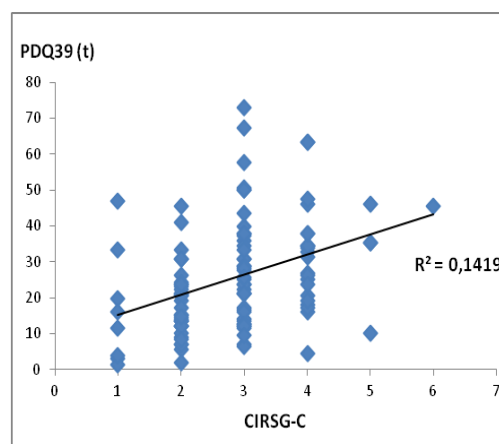
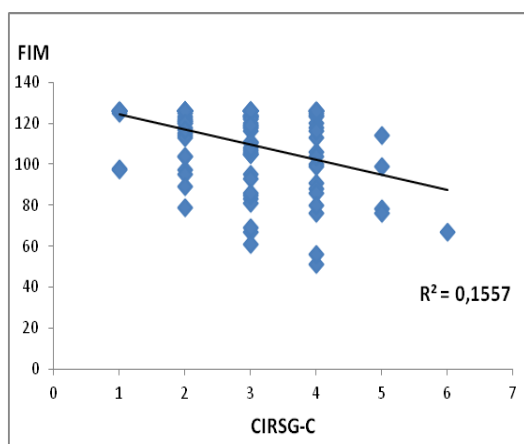


Figura 28. Correlación de la independencia funcional y la cantidad de comorbilidades en pacientes con EP. **Figura 29.** Correlación de la calidad de vida y la cantidad de comorbilidades (CIRSG-C)

Sin embargo, a pesar de que la cantidad de comorbilidades no estuvo relacionada significativamente con un incremento en la cantidad de MNM (Figura 30), se demostró su correlación con algunas variables como se muestra en la tabla 12. No se estableció una relación significativa entre la cantidad de comorbilidades y el estado cognitivo y calidad de sueño de los pacientes con EP.

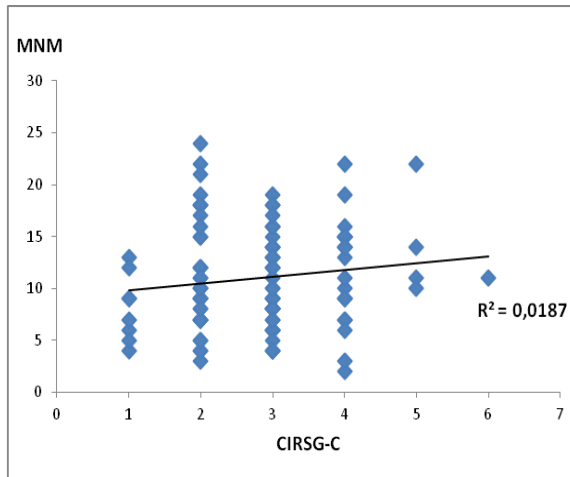


Figura 30. Correlación de la cantidad de MNM y la cantidad de comorbilidades (CIRGS-C).

Tabla 12. Correlación de Pearson entre CIRGS-C y tiempo de EP, edad, MADRS, SEDS y UPDRS.

Variables	Tiempo EP	Edad	MADRS	SEDS	UPDRS
CIRGS-C	0,271**	0,391**	0,232*	-0,322**	0,231*

*la correlación es significativa en el nivel 0,05

**la correlación es significativa en el nivel 0,01

Comorbilidades según tiempo de evolución de la enfermedad

En la figura 31, se muestra la distribución porcentual de las distintas comorbilidades según evolución. Se objetivó que no existió diferencia significativa de frecuencias tanto en las categorías globales de enfermedades como en cada una de ellas en particular entre los pacientes de evolución temprana y tardía.

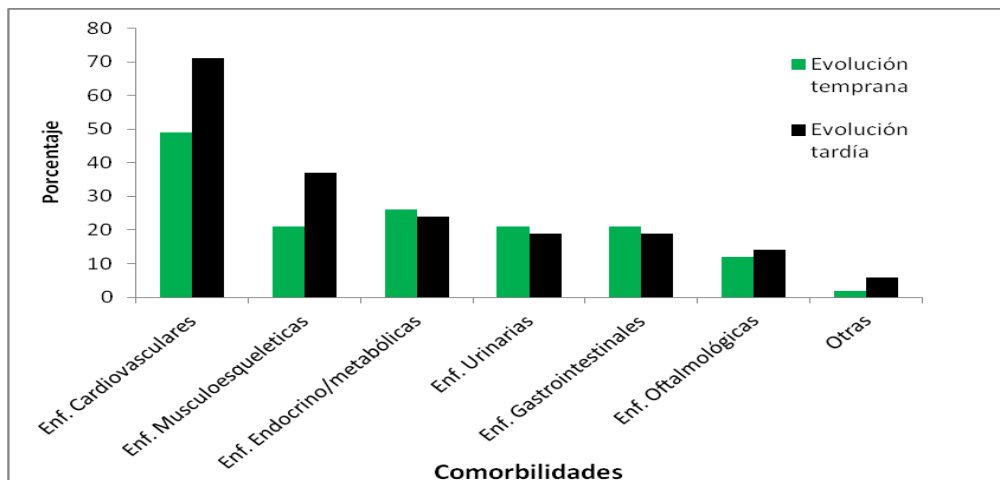


Figura 31. Distribución porcentual de categorías de comorbilidades en pacientes con EP según evolución.

Mediante la aplicación de la escala *CIRGS-C*, se determinó la cantidad de comorbilidades por paciente en base a grupo evolutivo como se muestra en la figura 32; el 75% de los pacientes del grupo evolutivo temprano presentaron entre 2 (42%) y 3 (33%) comorbilidades, y más del 70 % de los pacientes del grupo evolutivo tardío presentaron entre 3 (43%) y 4 (29%) comorbilidades, sin embargo, si bien en un porcentaje mínimo (2%) la mayor cantidad (6) de comorbilidades la presentaron pacientes del grupo evolutivo temprano.

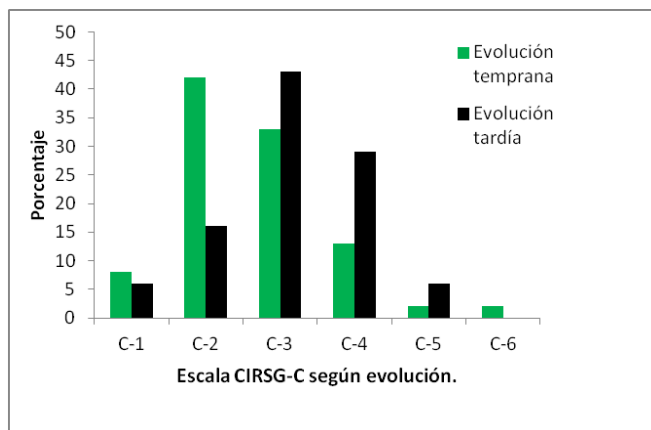


Figura 32. Distribución porcentual de pacientes con EP según evolución, en las distintas categorías CIRSG-C.

La presencia de comorbilidades en el grupo evolutivo temprano, determinó diferencias significativas solamente en el resultado de la escala *PDQ-39*, pero no en *FIM*, *UPDRS*, *H&Y*, *MMSE*, *ACE*, *MNM*, *MADRS*; sin embargo, la presencia de comorbilidades en el grupo evolutivo tardío no determinó diferencias significativas en el resultado de ninguna de las escalas (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de las diferentes escalas en pacientes con EP según evolución, y presencia o ausencia de comorbilidad. Los datos están expresados por la media±desvío estándar.

Variables	Evolución temprana			Evolución tardía		
	Sin comorbilidad (n=8)	Con comorbilidad (n=53)	p	Sin comorbilidad (n=5)	Con comorbilidad (n=44)	p
FIM	124,88±2,10	117,64±14,68	ns	113,00±13,10	100,45±20,59	ns
PDQ-39	13,00±10,65	31,28±15,72	0,001	50,00±25,86	53,07±24,06	ns
UPDRS	37,63±19,26	34,15±16,66	ns	48,80±19,56	54,45±22,25	ns
MNM	10,63±5,18	9,66±4,37	ns	13,80±3,83	12,48±5,05	ns
MM	28,00±1,60	27,25±2,54	ns	27,40±1,67	26,32±3,39	ns
ACE	78,75±9,29	73,19±11,92	ns	74,60±9,29	71,75±14,63	ns
MADRS	12,00±8,49	10,68±7,81	ns	18,40±14,54	17,34±10,89	ns
H&Y	2,0	1,5		2,5	3,0	

Kruskal Wallis

Resultados de los diferentes tratamientos específicos de la enfermedad de Parkinson en los pacientes estudiados

- Modalidad y tipo de tratamientos

El 100% de los pacientes estaban bajo tratamiento con fármacos antiparkinsonianos. Ningún paciente había sido sometido a tratamiento quirúrgico o tratado con duodopa parenteral. Cabe aclarar que el diseño del estudio no consideró los tratamientos adjuntos que tenían los pacientes para las comorbilidades.

El 42,7% de los pacientes recibió monoterapia con las siguientes drogas: levodopa 25,2%; agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol) 14,8%; IMAO 1,8%; anticolinérgicos 0,9%. El 57,3% restante, recibió politerapia con: levodopa + agonistas dopaminérgicos 37,3%; levodopa+amantadina 1,8%; levodopa+entacapone 5,5%; levodopa+agonista+amantadina 12,7% (Figura 33).

Las discinesias se presentaron en el 16 % de los pacientes, de los cuales, el 89% eran del grupo de evolución tardía y el 11% de evolución temprana. Las fluctuaciones on-off se presentaron en el 12% de los pacientes, de los cuales, el 93% eran del grupo evolutivo tardío y 7% del grupo evolutivo temprano.

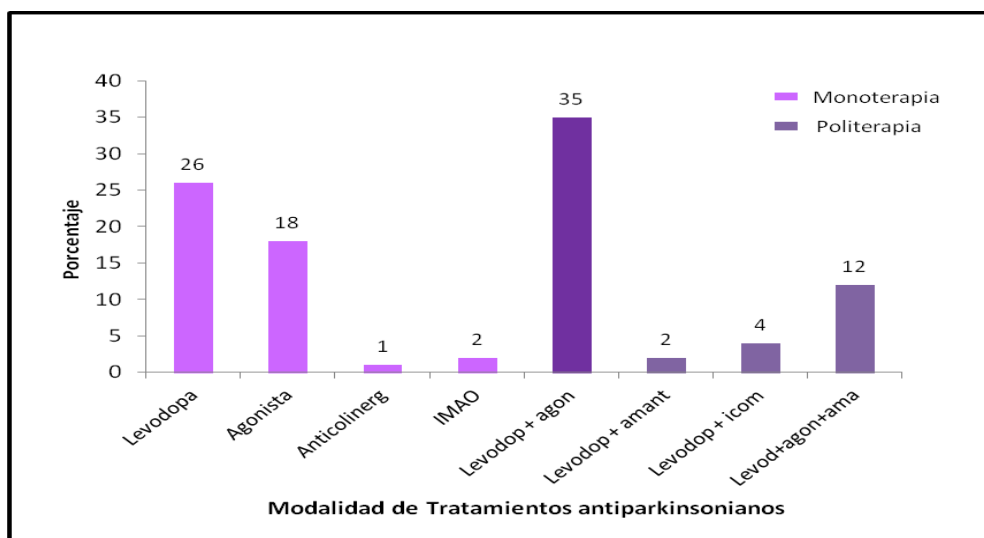


Figura 33. Distribución porcentual de los diferentes tratamientos en pacientes con EP.

Un porcentaje mayor al 50% de los pacientes del grupo evolutivo temprano estuvieron tratados con monoterapia, mientras que el 80% de los pacientes del grupo evolutivo tardío recibían politerapia (Figura 34).

Los pacientes del grupo evolutivo tardío recibieron dosis farmacológicas significativamente mayores de levodopa ($p=0,000$), amantadina ($p=0,001$) y piribedil ($p=0,033$) en comparación con los pacientes del grupo evolutivo temprano.

Las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) evaluadas por la subescala *UPDRS IV* fueron significativamente ($p= 0,001$) más frecuentes en el grupo de evolución tardía.

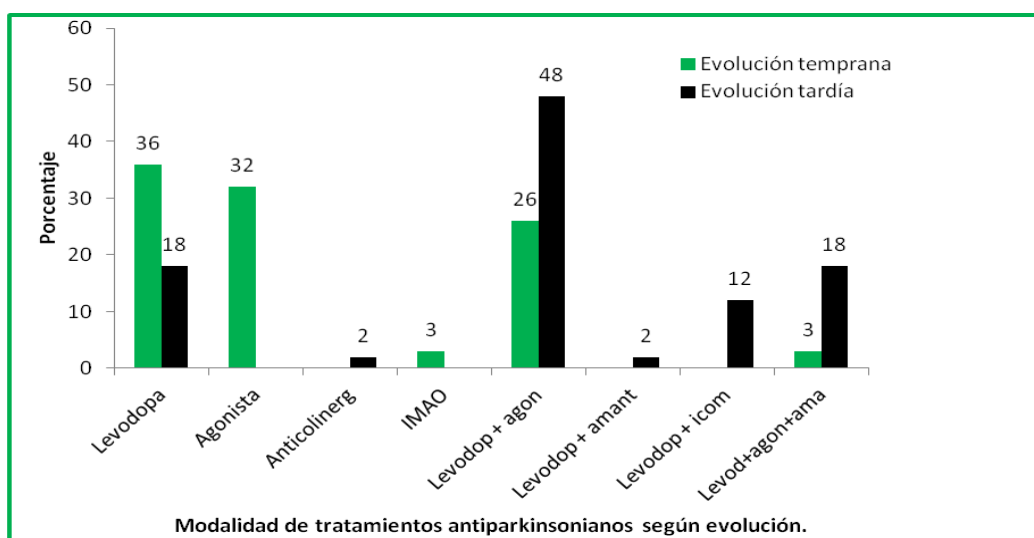


Figura 34. Distribución porcentual de los diferentes tratamientos en pacientes con EP según evolución.

Se analizó la relación entre la cantidad de MNM y las dosis de los distintos fármacos con los que estuvieron tratados los pacientes. Se objetivó una fuerte correlación entre los agonistas dopaminérgicos, puntualmente pramipexol y la cantidad de MNM, demostrándose un incremento en la cantidad de MNM en función del aumento de dosis del fármaco (Tabla 14).

Tabla 14. Correlación de Pearson entre las MNM y los distintos fármacos antiparkinsonianos.

	Levodopa	Levo+ icomt	Pramipexol	Ropinirol	Piribedil	Amantadina	Rasagilina
MNM	0,074	0,148	0,248**	0,221*	-0,030	0,219*	0,007

*la correlación es significativa en el nivel 0,05

**la correlación es significativa en el nivel 0,01

No hubo correlación significativa entre la cantidad de MNM y el tratamiento con levodopa+entacapone, levodopa+amantadina, levodopa+agonista+amantadina, rasagilina, piribedil y levodopa.

Manifestaciones no motoras asociadas al tratamiento

Para identificar las MNM presuntamente asociadas al tratamiento, se observó la distribución porcentual de cada una de las MNM en base a cada tipo de tratamiento, en monoterapia o politerapia.

Se demostró que las caídas por HO, sueños actuados, disfagia y dificultad en concentración fueron significativamente más frecuentes en aquellos pacientes que estaban medicados con politerapia o triple esquema con levodopa + agonista + amantadina (Figura 35), que en aquellos que recibían otros tratamientos (mono o politerapia); también se demostró que aquellos pacientes que estaban tratados con politerapia con doble esquema terapéutico conformado por levodopa+ICOM, presentaron significativamente mayor frecuencia de pesadillas, sueños actuados y cambios en el peso, que aquellos que recibían otros tratamientos (Figura 36).

El 100% de los pacientes tratados con levodopa + ICOM presentaron nocturia, urgencia miccional, tristeza y ansiedad.

El 80% de los pacientes tratados con levodopa, y el 86% de los pacientes que recibían otros tratamientos presentaron nocturia; algo similar sucedió con tristeza,

ansiedad, olvidos-trastornos de memoria, manifestaciones que se presentaron con altas frecuencias a pesar de los diversos tratamientos, pero sin diferencias entre ellos.

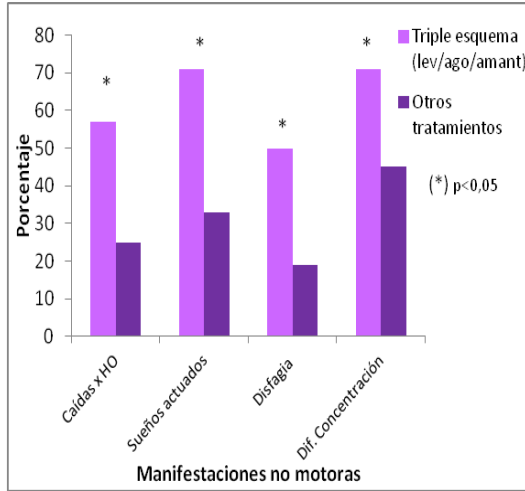


Figura 35. Frecuencia de presentación de MNM en pacientes tratados con triple esquema vs otros tratamientos antiparkinsonianos

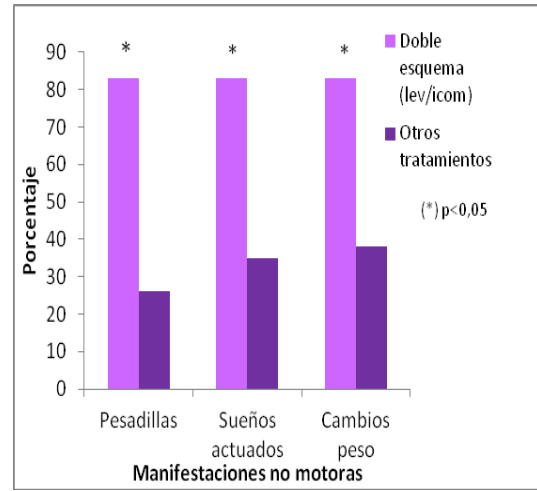


Figura 36. Frecuencia de presentación de MNM en pacientes tratados con doble esquema vs otros tratamientos antiparkinsonianos.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson son esperables en cualquier momento evolutivo de la enfermedad y se supone que existe un incremento gradual sintomático, relacionado al compromiso estructural patológico propuesto por Braak en sus diferentes estadios (38). Sin embargo, dicha hipótesis ha sido cuestionada por la discordancia temporal existente entre el desarrollo de los síntomas motores y no motores de la enfermedad, y el compromiso neurofisiológico, estructural degenerativo. Numerosos trabajos han mencionado el rol de manifestaciones no motoras específicas como hiposmia, estreñimiento, trastornos del sueño REM e incluso depresión, como marcadores preclínicos de la etapa motora de la enfermedad (37,46,56,77). Luego se presenta la etapa motora, y finalmente los síntomas no motores corticales de acuerdo a la teoría de Braak. Existen evidencias que algunos pacientes desarrollan el espectro clínico motor de la enfermedad sin manifestar los síntomas mencionados (hiposmia, estreñimiento, trastornos conductuales del sueño REM), que corresponderían a una fase previa a la motora, e incluso, algunos síntomas corticales aparecen en estadios iniciales de la misma; es decir, la sucesión cronológica sintomática esperable tanto no motora como motora, toma un curso diferente a la propuesta neuroanatómica de Braak (38).

El interés de éste estudio, cuyo objetivo principal es determinar la distribución temporal de las manifestaciones no motoras en nuestra serie de pacientes, posee la intención de aportar, desde la mirada clínica experimental, con los fundamentos teóricos propuestos, así como también, a contribuir con los múltiples estudios clínicos de prevalencia previos, ya sea desde la reproductibilidad o semejanza en los resultados, ó el desafío de los mismos ante nuevos hallazgos o diferencias.

Manifestaciones no motoras y tiempo de evolución de la enfermedad

Como se demostró, las manifestaciones no motoras se presentaron en todos los pacientes estudiados, y se distribuyeron en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad; fueron significativamente más frecuentes en los pacientes del grupo de evolución tardía, con respecto al grupo de evolución temprana. Estos resultados son similares a los del trabajo multicéntrico realizado por Martínez-Martín y col. realizado con 545 pacientes, en el cual se utilizó el cuestionario de síntomas no

motores de la EP (PD NMSQuest), y se demostró que las manifestaciones no motoras fueron más prevalentes en pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad, correspondiéndose con un mayor grado de severidad de la misma (55); situación que se repite en éste estudio, ya que los pacientes del grupo evolutivo tardío estuvieron significativamente más comprometidos clínica y funcionalmente, como lo demostraron los resultados de las distintas escalas aplicadas.

Este estudio apoya los resultados publicados previamente y el aporte del mismo es, que reafirma en otro grupo poblacional, iguales resultados.

Características de los pacientes con enfermedad de Parkinson

Nuestra serie total de pacientes, estuvo caracterizada por una edad promedio de 70 años, un curso evolutivo de 5 años y medio de duración de la enfermedad en tratamiento, compromiso motor bilateral leve con ausencia de trastornos posturales; depresión en más del 50% de los pacientes, trastornos cognitivos en más del 40%, dependencia en actividades de la vida diaria en casi el 30%, comorbilidades en el 88%, y manifestaciones no motoras en el 100% de los pacientes con un promedio de 11 MNM por paciente.

Recientemente, Ravan y col. en 81 pacientes con EP, demostraron que el incremento de las MNM estuvo relacionado con los años de evolución de la EP y la severidad de la enfermedad (221). Nuestro estudio aportó además, que el tiempo evolutivo de la EP correlacionó significativamente con: compromiso motor valorado por la subescala *UPDRS III*, cantidad de MNM medida con el *PD NMSQuest*, compromiso anímico emocional evaluado con la escala *MADRS*, independencia funcional en las actividades de la vida diaria medido con las escalas *SEDS* y *FIM*, calidad de vida valorada con la escala *PDQ-39* y calidad de sueño evaluada con la escala *PDSS*, variables indicadoras de severidad de la EP. Sin embargo, no hubo relación entre el compromiso cognitivo evaluado con las escalas *ACE* y *Mini Mental* y el tiempo evolutivo de la EP, diferencia que da valor al estudio.

Prevalencia de manifestaciones no motoras

Li y col. publicaron que en 82 pacientes con EP, las MNM se presentaron en el 100% de los pacientes, y que las mismas correlacionaron significativamente con la duración de la enfermedad (222), hallazgos que se reproducen en éste estudio.

Wang y col. reportaron similares resultados sobre MNM en pacientes con EP (223). El estudio *PRIAMO*, realizado con 1072 pacientes con EP, demostró una prevalencia de MNM del 98,6% (224).

En nuestra serie de pacientes (n=110), el síntoma más frecuente fue nocturia (85%); éste resultado es similar a trabajos previos de prevalencia como el de Cheon y col. (54), el estudio internacional multicéntrico de Martínez-Martín y col. (55), y el estudio de Ravan y col. (221), donde la nocturia fue el síntoma más prevalente con frecuencias del 68%, 62% y 91% respectivamente.

Chaudhuri y col. demostraron que los síntomas urinarios fueron los más frecuentes, seguidos por estreñimiento, depresión y trastornos del sueño (225).

En nuestro trabajo, las MNM que siguieron en orden decreciente de frecuencia fueron después de nocturia, fueron: ansiedad-pánico (75%), tristeza (65%), urgencia miccional (59%), olvidos-trastornos de memoria (56%) e insomnio (54%); hallazgos comparables al estudio de prevalencia de Martínez-Martín, donde los síntomas ansiedad-pánico, tristeza y olvidos-trastornos de memoria, se presentaron en el 45%, 50% y 45% de los pacientes respectivamente, y al estudio de Cheon, donde la prevalencia de ansiedad, tristeza y olvidos fue del 48%, 65% y 60% respectivamente. Rana y col. en 324 pacientes con EP, demostraron una asociación significativa entre la presencia de nocturia y ansiedad en pacientes de ambos sexos, concluyendo que no son síntomas independientes (226). En nuestro estudio, el segundo síntoma más frecuente fue ansiedad, lo cual confirma dicha asociación.

Muzerengi y col. mencionaron en su revisión sobre síntomas no motores de la EP, una prevalencia para depresión y ansiedad de aproximadamente el 45% y, del 40% para trastornos cognitivos (71). En nuestro estudio demostramos que la ansiedad se presentó con mayor frecuencia.

Todorova y col. publicaron que los olvidos-trastornos de memoria se presentaron en el 45% de pacientes con EP con frecuencias similares para tristeza (42%) y ansiedad

(43%) (191). A diferencia, en nuestro estudio obtuvimos frecuencias más altas como mencionamos previamente.

Gan y col. en 156 pacientes con EP, determinaron que los olvidos-trastornos de memoria, el estreñimiento y la nocturia fueron los síntomas más frecuentes con una prevalencia del 65%, 64% y 61% respectivamente (227).

La apatía es una de las MNM considerada en el ámbito anímico emocional. Algunos estudios han evidenciado su presencia en el 35-45% de los pacientes con EP, sin asociar depresión ni demencia (96,97), otro estudio sobre apatía y depresión en pacientes con EP, demostró que el 29%, de los pacientes tenían apatía aislada, el 22% tenían apatía y depresión, y el 4%, depresión sin apatía (99). En el análisis global de nuestro estudio, la depresión y apatía se presentaron en el 57% y 44% de los pacientes sin establecer existencia o inexistencia de simultaneidad sintomática.

En el estudio *PRIAMO*, la ansiedad, fatiga e insomnio fueron los síntomas más frecuentes, seguidos por trastornos urinarios y dificultad en concentración. Nuevamente rescataron a la ansiedad y trastornos urinarios como manifestaciones de mayor prevalencia (224).

Krishnan y col. publicaron en su estudio, que el insomnio y la fatiga fueron las manifestaciones no motoras más frecuentes seguidas por trastornos cognitivos y del humor, así como también los síntomas misceláneos, urinarios, y olvidos-trastornos de memoria (228). En nuestro trabajo, el insomnio fue un síntoma muy prevalente, pues se presentó en más del 50% de los pacientes, con un leve predominio en etapas iniciales de la enfermedad pero sin significancia.

Diferentes publicaciones determinaron que el insomnio posee una prevalencia del 40 a 55% en los pacientes con EP (54,55,191), hallazgos similares a los resultados de éste estudio.

La urgencia miccional, reportada en diversos estudios y revisiones (54,55,191) con una prevalencia del 50-55%, registró valores (59%) similares en nuestro estudio.

Santos-García en un estudio con 159 pacientes con EP, demostró que el insomnio se presentó en el 38% de los pacientes, y que el dolor fue el síntoma más frecuente en el 72% de los mismos (229). O'Sullivan y Lees, publicaron que el dolor fue el síntoma más frecuente (53%), pero cabe aclarar, que fue como manifestación inicial antes de los síntomas motores, y que dicho estudio se realizó en forma retrospectiva basado

en revisión de historias clínicas (37). En cambio, en nuestro estudio, el dolor fue uno de los síntomas menos prevalente y se presentó en el 32% de los pacientes.

Berganzo y col. estudiaron las MNM en pacientes con EP agrupadas por dominios, y demostraron que el dominio más frecuentemente reportado fue el de miscelánea (94,2%) que incluyó a los síntomas dolor, déficit de olfacción, trastornos de sudoración y cambios en el peso. En una frecuencia alta registraron también los trastornos del sueño (88%), urinarios (82%), gastrointestinales (82%), ánimo/cognitivo (81%) y los trastornos de atención (76%); le siguieron los síntomas de la esfera cardiovascular (54%) y sexuales (39%) (230). Nuestro estudio coincide parcialmente con los resultados de ése trabajo.

Un elemento importante en nuestro trabajo fue que el trastorno del olfato fue una manifestación infrecuente, y sin diferencia de frecuencias entre grupos evolutivos, con lo cual, disentimos con las frecuencias de prevalencia de dicho síntoma, mencionado en otros trabajos (54,55,175)

Los síntomas menos prevalentes en nuestros pacientes fueron delusión, diplopía o visión doble e incontinencia fecal, con una prevalencia menor al 15%; hallazgos similares al estudio de Cheon, donde la incontinencia fecal y delusión se presentaron en menos del 10% de los pacientes pero, la diplopía se presentó en el 40% de los mismos (54); frecuencia muy dispar a la de nuestro estudio ya que la diplopía se presentó en el 12% de los pacientes. En el estudio de Martínez-Martín, la diplopía, incontinencia fecal y delusión se presentaron en el 20%, 8% y 11% de los pacientes respectivamente, resultados que se aproximan a los de nuestro trabajo.

Prevalencia de manifestaciones no motoras según grupo evolutivo (temprano-tardío)

Considerando el tiempo de evolución de la enfermedad, se demostró que los síntomas más frecuentes en el grupo de evolución temprana, fueron nocturia (84%), ansiedad-pánico (64%), tristeza (61%), insomnio (57%), urgencia miccional (52%), y olvidos-trastornos de memoria (51%), resultados similares al total de los pacientes; y para el grupo de evolución tardía, los síntomas más frecuentes fueron ansiedad-pánico (88%), nocturia (86%), tristeza (71%), urgencia miccional (67%), olvidos-trastornos de memoria (63%), dificultad para concentración (57%) e insomnio (51%), repitiéndose las mismas manifestaciones, sólo que con pequeñas variaciones

en frecuencia; se demostró que la ansiedad fue el síntoma más frecuente; nuevamente se destacaron los síntomas urinarios, anímico emocionales-cognitivos y del sueño; ansiedad-pánico fue uno de los síntomas significativamente diferente entre grupos evolutivos.

La delusión fue el síntoma menos frecuente en ambos grupos evolutivos y coincide con los resultados de Cheon y Chaudhuri (54,225).

De las treinta MNM exploradas, y comparadas entre grupos evolutivos, 5 resultaron estadísticamente significativas en frecuencia, predominando en el grupo de evolución tardía, las mismas fueron: caídas por hipotensión ortostática (HO), náuseas-vómitos, alucinaciones, diplopía y ansiedad mencionada previamente. Como se observó, con los años de evolución de la EP, existió un incremento sintomático de manifestaciones autonómicas (náuseas-vómitos, caídas por HO) y alucinaciones; síntomas que tienen un origen dual, ya sea porque son inherentes a la enfermedad por sus cambios neuroanatómicos y fisiopatológicos específicos, como por su terapia de reemplazo dopaminérgica (210).

La ansiedad, como se describió, es una de las manifestaciones no motoras principalmente vinculada a las fluctuaciones no motoras surgidas en etapas avanzadas de la enfermedad, siendo el origen propuesto de las mismas controversial, pero se las atribuyó al progreso de la enfermedad y al tratamiento antiparkinsoniano (232). En nuestro estudio, la ansiedad predominó significativamente en el grupo de evolución tardía, con más años de duración de la enfermedad, mayor período y dosis de tratamiento dopaminérgico con respecto al grupo evolutivo temprano, lo que explicaría la predominancia del síntoma en la etapa avanzada de la enfermedad.

En una reciente revisión, Lee y col. publicaron que los pacientes con mayor compromiso motor experimentaron mayor cantidad de síntomas no motores, y que entre ellos, los que tenían inestabilidad axial con trastorno postural y de la marcha, fueron los que mayormente asociaban síntomas no motores (210), se mencionó además, que las fluctuaciones motoras se relacionaron con la presencia de MNM, y que los pacientes con fluctuaciones motoras tuvieron mayor ansiedad. Otros autores resaltaron que la ansiedad, depresión, fatiga, nerviosismo, dolor, trastornos de concentración y mareos se manifestaron como fluctuaciones no motoras (231,232).

En nuestro estudio se encontraron resultados similares, ya que la cantidad de manifestaciones no motoras correlacionó significativamente con el compromiso motor (*UPDRS III*) y con las fluctuaciones (*UPDRS IV*); incluso los pacientes con mayor cantidad de MNM asociaron compromiso motor bilateral con alteraciones leves del equilibrio (*H&Y 3*) y presencia significativa de caídas por HO.

Park y col. publicaron hallazgos diferentes ya que demostraron que la disfagia, sialorrea, y estreñimiento fueron los síntomas no motores más frecuentes en etapas avanzadas de la EP; mencionaron que los trastornos cognitivos, los trastornos del sueño y del estado de ánimo, se asociaron significativamente con la pérdida de peso, pérdida de apetito, y disfagia, y que la bradicinesia, inestabilidad postural-axial y los trastornos de la marcha se asociaron con disfagia (158).

Manifestaciones no motoras discapacitantes

Las manifestaciones no motoras, ansiedad-pánico, caídas por hipotensión ortostática, náuseas-vómitos, alucinaciones y visión doble, fueron probablemente factores causales o contribuyentes de una mayor discapacidad y peor estado funcional global del grupo evolutivo tardío; sumado a que otras variables, como el tiempo evolutivo de la EP, y el tratamiento antiparkinsoniano probablemente influyeron en su presentación.

Verbaan y Marinus en su trabajo, comprobaron que los síntomas autonómicos estaban vinculados a una mayor edad de los pacientes, mayor severidad de la enfermedad, y mayor dosis de medicación dopaminérgica y que incluso, la severidad de los mismos estaba asociada a un aumento de la disfunción motora, del deterioro cognitivo, de los síntomas depresivos, de las complicaciones psiquiátricas, de los trastornos nocturnos del sueño y de la excesiva somnolencia diurna (149); observaciones que en el presente trabajo se confirman, pudiendo inferir que la mayor perturbación del bienestar global de los pacientes del grupo evolutivo tardío estuvo asociado a las manifestaciones autonómicas (náuseas-vómitos, caídas por HO), alucinaciones, ansiedad y visión doble.

En nuestro estudio, mediante análisis de regresión lineal múltiple, se tomaron las MNM significativas entre grupos evolutivos como variables predictoras o constantes, y las diversas escalas como variables dependientes.

Se determinó que: 1) ansiedad-pánico fue la MNM más influyente o determinante de variación de la escala *MADRS* de depresión; 2) Las alucinaciones, fueron las MNM más influyentes en la independencia funcional y el estado clínico global en base a la variación de las escalas de *FIM* y *UPDRS* respectivamente; 3) La MNM caídas por HO, fue el factor de mayor afectación de la calidad de vida por su influencia en la escala *PDQ-39*. Hallazgos que fortalecen el posible papel deteriorante o discapacitante de éstos síntomas.

En un estudio realizado por Van Roodden y col. compararon cuatro modelos o patrones clínicos de síntomas motores y no motores en pacientes parkinsonianos y determinaron que el modelo que comprendía la presencia de: deterioro cognitivo, trastornos autonómicos, trastornos psiquiátricos, depresión, somnolencia diurna excesiva e inestabilidad axial y de la marcha, reflejaba una instancia avanzada de la EP (233). Estos hallazgos se demostraron parcialmente en nuestro estudio, ya que la depresión, las alucinaciones, y los trastornos autonómicos fueron significativamente más frecuentes en el grupo evolutivo tardío, que tenía mayor compromiso motor y funcional. Sin embargo en nuestro estudio, el compromiso cognitivo no correlacionó con el tiempo de evolución de la enfermedad y fue similar en ambos grupos evolutivos, pero se relacionó con otras variables (*FIM*, *PDQ-39*, *SEDS*, *UPDRS*, *MADRS*, *PDSS*) que estuvieron vinculadas a deterioro; por lo que se supondría que la asociación o compromiso dual o incluso múltiple de variables determinarían deterioro.

Rodriguez-Violante y col. evaluaron la prevalencia, factores asociados y fenomenología de las psicosis en pacientes con EP, y determinaron que la alucinación visual fue el síntoma más frecuente dentro de ellas y que la edad de inicio de la enfermedad, la duración de la misma, el uso de levodopa y de amantadina fueron los principales factores asociados a la presencia de psicosis (234). Nuestro estudio coincide parcialmente con éstos factores propuestos, ya que lo demostrado fue su relación con el tiempo de evolución de la EP, sin poder demostrar una asociación farmacológica en su etiología.

Guo y col. demostraron una relación entre la disfunción olfatoria y el deterioro cognitivo en pacientes con EP en etapas iniciales, y determinaron que el deterioro o

trastorno olfatorio, estuvo vinculado a un deterioro de capacidad perceptiva visuoespacial (235).

Llamativamente, en nuestro estudio, se estableció una baja prevalencia de alteración olfatoria (29%) sin diferencia de frecuencia entre grupos evolutivos.

La diplopía como se reportó, es prioritaria de etapas avanzadas (71,179); resultado que también se demostró en nuestro trabajo.

Manifestaciones no motoras por sexo

En cuanto al sexo, las MNM se presentaron sin diferencia de frecuencia tanto en hombres como en mujeres con un promedio de 11 por paciente (36%).

Los síntomas más frecuentes en hombres fueron: nocturia 93%, ansiedad 70%, tristeza, insomnio y urgencia miccional 62% y olvidos-trastornos memoria 56%. En las mujeres los síntomas más frecuentes fueron: ansiedad 78%, nocturia 73%, tristeza 69%, olvidos-trastornos memoria 57%, urgencia miccional 55%, dificultad en concentración 53%; como se observa, son las mismas manifestaciones no motoras más frecuentes que para el global de los pacientes y por grupos evolutivos.

Dichos síntomas son similares a los publicados por Ravan, donde la nocturia, urgencia miccional, ansiedad, tristeza y olvidos, fueron más frecuentes en los hombres; en las mujeres los más frecuentes fueron nocturia, ansiedad, urgencia miccional y estreñimiento (221), último síntoma diferente a nuestro trabajo. En el trabajo de Cheon los síntomas más frecuentes en hombres fueron nocturia, síndrome de piernas inquietas, estreñimiento, mareos por HO, sudoración excesiva y disfunción sexual; y en las mujeres fueron tristeza, insomnio, olvidos, estreñimiento y síndrome de piernas inquietas (54).

Con respecto al sexo, nuestro trabajo mostró una diferencia significativa de frecuencia en solamente dos MNM, una de ellas fue la nocturia, que se presentó en el 93% de los hombres y en el 73% de las mujeres, y en caídas por HO, que se presentó en el 20% de los hombres y el 41% de las mujeres. Las caídas por HO fueron significativas también entre grupos evolutivos, sin embargo, en los grupos evolutivos no hubo diferencia significativa en cuanto a distribución de pacientes por sexo.

Probablemente, la presencia significativa de nocturia en los hombres, podría estar vinculada a la presencia casi exclusiva de comorbilidades urinarias en los mismos, ya

que su prevalencia global del 20% se distribuyó en el 96% de los hombres y el 4% de las mujeres; pero cabe destacar, que también existió una alta frecuencia de nocturia en el sexo femenino, lo que fortalece o purifica la presencia del síntoma en relación a los trastornos autonómicos propios de la EP.

En base a los resultados obtenidos de las MNM por sexo, existieron diferencias significativas en síntomas con potencial deterioro de la calidad de vida, sin embargo, no hubo diferencias en el resultado de ninguna de las escalas aplicadas que evaluaron las diferentes variables clínicas y funcionales.

Calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson

En nuestro estudio se analizaron múltiples variables patológicas y demográficas con el objetivo de determinar el compromiso clínico funcional de los pacientes y su influencia en la calidad de vida; surge con la intención de extrapolar nuestros hallazgos al medio, y poder realizar un abordaje adecuado de los diferentes síntomas que predominan afectando a nuestros pacientes.

Múltiples publicaciones han demostrado, que existen factores determinantes de empeoramiento del estado funcional y patológico global del paciente con EP a saber: años de evolución de la enfermedad, edad de los pacientes, multiplicidad de síntomas no motores, compromiso motor bilateral y axial, presencia de comorbilidades, tratamiento dopaminérgico prolongado, presencia de depresión y deterioro cognitivo (55,149,210,221,222,233,242); hallazgos que se reprodujeron en éste trabajo ya que el tiempo evolutivo de la enfermedad fue el principal determinante de incremento sintomático motor, no motor, compromiso funcional de la autonomía o independencia en las actividades de la vida diaria y calidad de vida.

En nuestro trabajo, las manifestaciones no motoras, contribuyeron al peor estado funcional y calidad de vida de los pacientes, pues se asociaron a mayor dependencia.

El incremento de la cantidad de manifestaciones no motoras vinculado a un mayor tiempo evolutivo de la EP, se relacionó, con la intensidad del compromiso motor, la presencia de depresión, el compromiso cognitivo y los trastornos del sueño.

El grupo de evolución tardía, estuvo más comprometido clínicamente tanto desde el aspecto motor, como no motor, anímico-emocional y funcional, con repercusión directa en calidad de vida y actividades de la vida diaria, como lo demostraron los

resultados significativos de las diferentes escalas (*UPDRS*, *MNM*, *PDQ-39*, *FIM*, *MADRS*, *PDSS*, *H&Y*, *SEDS*) en comparación con el grupo evolutivo temprano.

Los pacientes del grupo evolutivo tardío fueron más dependientes y presentaron peor calidad de vida. Estos hallazgos son similares a estudios previos internacionales como el de Cheon, o el de Martínez-Martín y Chaudhuri, los cuales obtuvieron una mayor frecuencia de presentación sintomática en aquellos pacientes con mayor período evolutivo de la patología asociados consecuentemente con puntajes más altos en el *UPDRS* y *H&Y* (54,55).

Kim y col. en 180 pacientes con EP, demostraron que los pacientes con mayor cantidad de MNM presentaron peor calidad de vida (236).

Dong y col. demostraron que las MNM correlacionaron con la edad, el estadio de *H&Y* y el curso evolutivo de la enfermedad. Evidenciaron que el nivel de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) estuvo significativamente asociado a la intensidad de las MNM y concluyeron que las MNM tuvieron mayor impacto negativo en la CVRS que los síntomas motores. Ellos destacaron que el estreñimiento fue la MNM más frecuente (237).

El grupo de evolución tardía, con presencia significativa de ansiedad, alucinaciones, caídas por HO, náuseas-vómitos y visión doble, presentó mayor compromiso funcional global, lo que haría suponer que dichas manifestaciones fueron probablemente determinantes del deterioro en éstos pacientes.

Diversas evidencias comprobaron que las manifestaciones no motoras que mostraron un valor de impacto predictivo negativo en estadios iniciales de la enfermedad, afectando la calidad de vida, fueron depresión, trastornos del sueño y fatiga (3,43,238).

Hagell y col. determinaron que los trastornos de memoria (65%), estreñimiento (64%) y nocturia (61%), fueron las manifestaciones no motoras más frecuentes y con gran impacto negativo en la calidad de vida (217).

Otras evidencias han mencionado que los síntomas más frecuentes y con mayor impacto en la calidad de vida en pacientes con EP fueron el sueño fragmentado (insomnio), nocturia, y depresión (214,239).

Berganzo y col. demostraron que los trastornos del sueño y del ánimo/cognitivo se presentaron en más del 80% de los pacientes con EP y que los síntomas no motores

tuvieron mayor impacto sobre la calidad de vida. Concluyeron que los síntomas cognitivos y del estado de ánimo fueron los más influyentes negativamente en la calidad de vida de los pacientes con EP, por sobre los síntomas motores (230).

Carod-Artal y col. publicaron que la depresión fue un determinante negativo de la CVRS (240).

En un reciente estudio longitudinal realizado por Ng A y col., se demostró que la depresión estuvo presente en el 25% de los pacientes con EP al momento de la valoración inicial, y que al año y medio de seguimiento, los pacientes inicialmente deprimidos presentaron un empeoramiento funcional motriz con respecto a los pacientes que no tenían depresión (241). Dicho hallazgo sugiere que la depresión podría ser un factor predictivo de deterioro.

En nuestro estudio, a pesar tener otro diseño (transversal), se demostró que la depresión, valorada con la escala de *MADRS*, fue significativamente ($p=0,007$) superior en los pacientes del grupo evolutivo tardío, y que la misma correlacionó significativamente con el estado motor valorado con el *UPDRS* y con el tiempo evolutivo de la EP; ello haría suponer que la depresión podría ser un causal de deterioro en los pacientes del grupo evolutivo tardío sin poder estimarse el grado de compromiso inicial, y haciendo un análisis de progresión en base a las relaciones.

Nuestros pacientes, presentaron una alta frecuencia de ansiedad-pánico, sin embargo, la tristeza fue la tercera manifestación más frecuente; la misma se presentó en el 65% del total de pacientes y en el 61% y 71% de los pacientes del grupo evolutivo temprano y tardío respectivamente sin diferencias. Sin embargo, la depresión, constatada mediante la escala específica *MADRS*, se presentó en el 57% de los pacientes con diferencias significativas entre grupos evolutivos y con mayor frecuencia en el tardío (65%).

Simuni, en su trabajo sobre manifestaciones no motoras de la EP, reportó que la depresión posee una amplia prevalencia que va del 4 a 76% pero, basada en 45 trabajos revisados, se aproxima al 31% (45). Otros estudios mencionaron que la depresión posee una prevalencia del 40 al 50% (62,63,66); valores semejantes a los de nuestro trabajo.

En el estudio de Schrag y col. se determinó que la depresión fue el factor más fuertemente asociado a una peor calidad de vida, y que la inestabilidad postural y el deterioro cognitivo contribuían a un mayor deterioro (242).

En nuestro estudio, reflejamos similares resultados, ya que la depresión correlacionó significativamente con el compromiso motor, cognitivo y la calidad de vida.

Basados en el tiempo de evolución de la EP, en nuestro estudio, la depresión se presentó en el 40% de los pacientes del grupo de evolución temprana y en el 65% del grupo de evolución tardía; de este modo, la presencia de depresión correlacionó significativamente con el tiempo evolutivo de la enfermedad, el nivel de independencia funcional en las actividades de la vida diaria (escalas de *SEDS* y *FIM*), el rendimiento cognitivo (escalas de *Mini Mental* y *ACE*), el estado motor (*UPDRS* y *H&Y*), las manifestaciones no motoras (*PD NMSQuest*), y la calidad de vida (*PDQ-39*) y de sueño (*PDSS*) de los pacientes.

El estudio realizado por Karlsen y col. determinó que los factores más importantes relacionados con la calidad de vida fueron la depresión, los trastornos del sueño, la discapacidad y el estado motor (243).

Los estudios de Gutierrez, Kuopio y, Zach coincidieron en que la depresión fue el factor de mayor impacto en la calidad de vida (244,245,246).

En nuestros pacientes, existió una clara disparidad funcional global entre los grupos evolutivos, demostrados por los distintos resultados de las escalas que valoraron autonomía en actividades de la vida diaria (AVD) y calidad de vida.

Como se demostró, el 55% de los pacientes del grupo evolutivo tardío, eran dependientes para las AVD, en comparación con sólo el 8% del grupo evolutivo temprano, valorados por la escala *SEDS*.

En base a las correlaciones con las distintas escalas, se determinó que los pacientes dependientes estaban más deteriorados cognitivamente, motriz, y emocionalmente que los independientes, asociados a una mayor edad, tiempo de evolución de la EP, y peor calidad de vida. Cabe destacar, que el incremento en la edad no se relacionó con un aumento significativo en la cantidad de MNM, ni en el tiempo de evolución de la EP, pero sí se asoció con menor independencia y peor calidad de vida.

La dependencia (*SEDS*) correlacionó fuertemente con la calidad de vida global (*PDQ 39*) y con los subdominios movilidad y AVD de la escala *PDQ-39*. También se

relacionó con las categorías de autocuidado, transferencias y locomoción de la escala *FIM*; y con el compromiso motor (*UPDRS III, H&Y*), estimándose que el nivel de dependencia en nuestros pacientes estuvo también relacionado con el estado motor.

En un trabajo realizado por Ramaker y Van Hilter consideraron que la utilidad de la escalas *UPDRS* y *H&Y* para evaluar estado motor como muy satisfactoria y resultaron confiables para evaluar discapacidad (247). Determinaron que los síntomas no motores y los motores resistentes a levodopa dominaron el cuadro clínico y la discapacidad de los pacientes con EP en etapa tardía.

Lee y col. utilizaron como instrumento para evaluar calidad de la vida relacionada con la Salud (CVRS), una versión coreana del cuestionario de calidad de vida para la EP (*PDQ-39*), y demostraron que las puntuaciones obtenidas, se relacionaron significativamente con el cuestionario de síntomas no motores para la EP (210).

En cuanto a nivel de independencia funcional (*FIM*), nuestros pacientes se vieron más afectados en las categorías de locomoción, conexión social, comunicación y control de esfínteres, relacionados a los peores resultados en la escala, siendo nuevamente la depresión, y el estado motor los factores más influyentes en ello. El control de esfínteres fue similar en ambos grupos.

Sin embargo, a diferencia de lo sucedido en otros estudios, se demostró que el compromiso o afección cognitiva fue similar en ambos grupos evolutivos, sin diferencias en cuanto a escolaridad, pero el mayor deterioro clínico y funcional estuvo asociado a mayor compromiso cognitivo (248). Probablemente, el hecho de que no existieran diferencias educativas ni de edad justifica este hallazgo. En nuestro estudio, la afección cognitiva fue similar en los pacientes, independientemente de la evolución de la EP, por lo cual diferimos con los resultados de los estudios propuestos.

En nuestro trabajo, se demostró que el estado cognitivo de los pacientes se relacionó fuertemente con el nivel de independencia de los mismos; así los dependientes resultaron estar más afectados en las categorías conexión social y comunicación de la escala *FIM* que los independientes. También, las manifestaciones no motoras influyeron en la independencia funcional de los pacientes; así, se demostró que las categorías autocuidado y transferencias de la escala *FIM* fueron las principalmente afectadas. Probablemente, las caídas por hipotensión ortostática sean contribuyentes

determinantes en el aspecto motor. Las caídas por hipotensión ortostática tuvieron mayor impacto en la calidad de vida valorado por la escala de *PDQ-39*. Las alucinaciones fueron las más determinantes del deterioro en la independencia funcional.

La calidad del sueño (*PDSS*) estuvo levemente afectada en los pacientes dependientes, y repercutió funcionalmente, comprometiendo autonomía en actividades de la vida diaria vinculadas al autocuidado o cuidado propio.

Las MNM afectaron la calidad de vida de nuestros pacientes, comprometiendo fuertemente los dominios bienestar, AVD y movilidad de la escala de calidad de vida (*PDQ-39*).

Lee, enfatizó en que el deterioro de la calidad de vida de los pacientes con EP, estuvo asociado a una mayor severidad de síntomas no motores (210).

Song y col. realizaron un estudio con 693 pacientes con EP, y concluyeron que las MNM determinaron una peor calidad de vida, basándose en las correlaciones fuertemente significativas de las escalas utilizadas para evaluar calidad de vida (*PDQ-39*) (250); hallazgos similares a los encontrados en nuestro estudio.

En nuestros pacientes, los dominios movilidad y AVD de la escala *PDQ-39*, resultaron fuertemente afectados por las MNM, el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad, las comorbilidades, deterioro cognitivo, depresión, los trastornos del sueño, y el compromiso motriz basados en la intensidad de las distintas correlaciones. El dominio cognición o conocimiento de la escala *PDQ-39* se mostró afectado por la presencia de depresión, y en menor medida por el tiempo de evolución de la EP, las comorbilidades y el estado clínico global determinado por el *UPDRS*; hallazgos surgidos de las respectivas correlaciones.

El grado de compromiso clínico global de nuestros pacientes, valorado por la escala *UPDRS*, correlacionó fuertemente con los dominios movilidad, AVD, y comunicación, comprobándose de éste modo, que el nivel de compromiso motor es también uno de los determinantes de empeoramiento en la calidad de vida. Sin embargo, los síntomas cognitivos, emocionales y del sueño también estuvieron implicados en el deterioro de la calidad de vida.

Campos y col. realizaron un estudio con 76 pacientes con EP en donde aplicaron las escalas de *UPDRS*, *Hoehn and Yahr modificada*, *Schwab and England Scale (SEDS)*,

SCOPA cognition (SCOPA-COG), *SCOPA-Psychiatric complications (SCOPA-PC)* and *Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)* y demostraron que el 37% de los pacientes presentaron demencia en base a los resultados de la escala *SCOPA-COG*, y que el nivel de educación y el *UPDRS III* fueron predictores de deterioro cognitivo (251). El resultado es coincidente a lo observado en nuestro estudio, en donde, como se mencionó, el deterioro cognitivo evaluado por la escala *ACE* fue del 36% y se relacionó con el compromiso motor.

El tiempo evolutivo de la EP no influyó en el deterioro cognitivo, pero su presencia, independientemente del momento evolutivo, estuvo vinculada a un empeoramiento funcional, deterioro de calidad de vida y compromiso de la autonomía en las actividades de la vida diaria.

Alzahrani y Venneri, revelaron que la disfunción ejecutiva como manifestación de deterioro cognitivo en pacientes con EP, estuvo asociada con depresión, apatía, alucinaciones visuales, trastorno de control de impulsos y ansiedad; mientras que el deterioro de memoria, estuvo asociado con depresión y alucinaciones visuales principalmente (252). Mencionaron además, que en los pacientes con depresión, apatía, alucinaciones y trastorno del control de impulsos se observó atrofia del lóbulo frontal (252).

En nuestro trabajo, como mencionamos previamente, los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad estuvieron más afectados en calidad de vida (*PDQ-39*) a expensas de los dominios bienestar, movilidad, conocimiento y comunicación; donde se demostró que la depresión y el estado motor fueron los más influyentes en el deterioro.

Kuopio y col. determinaron que la EP tuvo una fuerte influencia sobre las dimensiones de los aspectos físicos, la vitalidad y la percepción de la salud del cuestionario SF-36, que fue el instrumento utilizado para medir la calidad de vida (245).

El estudio de Gutierrez y col. concluyó que la calidad de vida valorada con la escala *PDQ-39* en los pacientes con EP, correlacionó significativamente con la depresión, el estadio de enfermedad, la evaluación motora y el tiempo de enfermedad; sin embargo la depresión fue el factor de mayor impacto (244).

En otro trabajo, se demostró que el deterioro axial (inestabilidad postural y dificultad en la marcha) estuvo fuertemente asociado con discapacidad; que los síntomas anímicos y el deterioro axial fueron los principales determinantes de empeoramiento de calidad de vida, y que los cambios cognitivos tuvieron poco impacto sobre el estado funcional del paciente (242).

Forjaz y col. determinaron que los principales factores asociados a deterioro de la calidad de vida en pacientes con EP fueron la depresión, el estadio evolutivo y la edad (253).

Estudios sobre calidad de vida en pacientes con EP, detectaron que los factores que más afectaron negativamente la calidad de vida de los mismos, fueron la presencia de depresión, caídas por HO y deterioro cognitivo, por encima de los síntomas motores como las discinesias (224,238,239).

En nuestro trabajo, hubo una fuerte relación entre la sensación de bienestar y depresión determinados por la fuerte correlación entre el dominio bienestar de la escala de calidad de vida *PDQ-39* y la escala *MADRS* de depresión, estimando que la depresión influye directamente sobre el bienestar y calidad de vida.

Algunos estudios han identificado que los factores que mayormente impactan en la calidad de vida de los pacientes con EP, son el deterioro cognitivo, la depresión, y la severidad de la enfermedad (251,253,255). Según estos estudios, el factor predictor más importante de calidad de vida en pacientes con EP fue la depresión.

En nuestro trabajo, la depresión, se relacionó fuertemente con los dominios bienestar, estigma social, soporte social, conocimiento e incomodidad general, de la escala *PDQ-39* involucrándose como determinante de una peor calidad de vida.

La mejor calidad de sueño se relacionó con menor depresión y años de evolución de la enfermedad, y mejor calidad de vida en actividades de la vida diaria, sin embargo, se demostró aunque sin significancia, que los pacientes del grupo evolutivo temprano presentaron más insomnio, en el contexto de un menor compromiso funcional y clínico (motor y no motor).

Diversos estudios encontraron evidencia significativa sobre el papel de la ansiedad como predictor significativo de la calidad de vida en la EP (224,230,238,255).

El estudio longitudinal de Kwon y col. de 2 años de duración, demostró que los sueños vívidos, el trastorno conductual del sueño *REM*, la hiposmia, y la depresión fueron predictores significativos de demencia en pacientes con EP (254).

Diversas publicaciones han mencionado, que el deterioro cognitivo tuvo una repercusión significativa sobre calidad de vida en la EP y que la presencia de alucinaciones es también un factor predictor de baja CVRS (240,256,257).

Se ha comprobado también, que el inicio temprano de la enfermedad se asocia a una peor CVRS por el mayor sentimiento de estigmatización y deterioro de la salud mental (258).

En el estudio de Ravan mencionado previamente, se demostró correlación entre los síntomas no motores y motores vinculadas al avance de la enfermedad, sobre todo las manifestaciones relacionadas con el deterioro cognitivo, alteraciones de la memoria, incontinencia urinaria y el olfato (221).

Comorbilidades y relaciones con las diferentes variables

Una de las variables consideradas en el diseño de nuestro estudio fue la presencia de patologías asociadas o comorbilidades, con el objetivo de evaluar su influencia o comportamiento con la enfermedad de Parkinson.

El interés surge a raíz, de que actualmente, son pocos los estudios realizados en pacientes con EP que las consideren como variables de estudio.

En éste trabajo, las comorbilidades contribuyeron al empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes con EP, básicamente en los primeros años de evolución de la enfermedad, pero no tuvieron implicancias en el resto de las variables, en el sentido de que no fueron causales de incremento o variación del compromiso clínico sintomático de los pacientes, ni se vincularon con el incremento de manifestaciones no motoras.

La comorbilidad, medida por la *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)*, fue un factor predictor de calidad de vida, considerada en dos estudios (253,254) que utilizaron el *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL)* y el *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial Questionnaire (SCOPA-PS)*.

En nuestro estudio, la presencia de comorbilidades en el grupo evolutivo temprano, fue un factor contribuyente de deterioro en la calidad de vida, sin repercutir en otras variables tales como estadio motor (*H&Y*), independencia funcional (*FIM-SEDS*), y estado clínico global (*UPDRS*), resultados que surgieron de la comparación entre pacientes con EP con y sin comorbilidad.

En base al análisis global de nuestros pacientes, la cantidad o sumatoria de comorbilidades, correlacionó con la edad, dependencia, depresión, tiempo de evolución de la EP, calidad de vida y compromiso motriz (*UPDRS III*).

No existió relación entre la cantidad de manifestaciones no motoras y la presencia de comorbilidades, estimando que las comorbilidades no contribuyeron a un incremento sintomático de los pacientes.

Prevalencia de comorbilidades

Como se demostró, las enfermedades cardiovasculares fueron las más prevalentes, se presentaron en más del 60% de los pacientes y dentro de ellas, la hipertensión arterial, casi monopolizando la categoría, fue la más frecuente, comprometiendo a más del 50% de los pacientes; hallazgo altamente trascendente ya que las caídas por hipotensión ortostática se presentaron significativamente en el grupo evolutivo tardío. A partir de ello, surgen diversos planteos o disquisiciones etiológicas de la misma; sabemos, en base a los diversos trabajos y revisiones comentadas, que existe una alteración del mecanismo neurofisiológico regulado por el sistema nervioso simpático y sus neurotransmisores (140,145,146); pero también, que los fármacos antiparkinsonianos son casuales de hipotensión ortostática (210).

En el caso de nuestros pacientes, a pesar de que el tratamiento específico de las distintas comorbilidades no estuvo contemplado, se consideró si las distintas comorbilidades estuvieron medicadas; lo menciono porque los pacientes hipertensos estaban tratados para ello, lo cual podría contribuir con la génesis de las caídas o mareos por hipotensión ortostática (140,141).

Comorbilidades según grupo evolutivo (temprano-tardío)

Cabe mencionar, que las comorbilidades se presentaron sin diferencia entre grupos evolutivos, y que sin significancia, las enfermedades urinarias, endocrino-

metabólicas y gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo evolutivo temprano que en el tardío, donde la presencia de comorbilidades no determinó diferencias en el resultado de ninguna de las variables (*FIM, PDQ-39, UPDRS, MNM, Mini Mental, ACE, MADRS, H&Y*).

Probablemente, el hecho de que el global de los pacientes presentara un curso evolutivo promedio de 5 años y medio de enfermedad, justificaría la semejanza de resultados con el grupo temprano; lo cual orientaría a proponer, que es la evolución temporal propia de la EP asociada a una progresión sintomática de la enfermedad per sé, con las implicancias funcionales que la misma determina en los distintos aspectos, el factor causal de empeoramiento de la calidad de vida y menor autonomía de los pacientes.

Debemos remarcar que en el estadio inicial de la EP de nuestros pacientes, momento caracterizado por una menor intensidad sintomática de la misma, fue en donde las comorbilidades ejercieron su influencia en la calidad de vida, expresándose intensamente o de un mayor modo, sin solaparse o perderse en la multiplicidad de los síntomas propios de la EP avanzada, donde la misma se manifestó de un modo florido.

En nuestro estudio, los pacientes del grupo evolutivo tardío presentaron mayor cantidad de comorbilidades que los del grupo temprano sin diferencia.

Por sexo, las enfermedades urinarias fueron significativamente ($p=0,000$) más frecuentes en los hombres, donde la nocturia se presentó con diferencia con respecto a las mujeres. Sin embargo, del total de los pacientes que presentaron nocturia, el 75,3% no presentaron enfermedades urinarias, por lo que se demuestra que la presencia significativa de nocturia estuvo vinculada exclusivamente a la EP.

Las enfermedades endocrino-metabólicas ($p<0,04$), fueron significativamente más frecuentes en las mujeres.

Las comorbilidades gastrointestinales se presentaron sin diferencia de frecuencia tanto por grupo evolutivo como por sexo. Del total de los pacientes que presentaron vómitos, el 78,6% no presentaron enfermedades gastrointestinales, asociando el síntoma a la propia EP, ya sea por un origen neuroanatómico o vinculado al tratamiento.

Prácticamente ningún paciente, a excepción de uno, presentó diagnóstico formal de depresión como enfermedad previa o concomitante; ello demuestra que la alta frecuencia de síntomas de índole anímico-emocionales en nuestros pacientes (tristeza, ansiedad-pánico, apatía y depresión, valorada con el cuestionario específico) estuvo sostenida u originada por la EP; hallazgo que se asimila a otras líneas de investigación mencionadas previamente. Sin embargo, suele suceder que muchos de éstos síntomas no son interrogados, y tampoco son exclusivos de la EP.

Diversos trabajos mencionaron que la depresión fue una manifestación previa a la etapa motora (16,21,37,40,44,46), razón por la cual debemos considerarla para alertarnos de una eventual EP valorando el contexto clínico global del paciente.

La HTA se presentó sin diferencias en el 63% de los pacientes del grupo evolutivo tardía, y en el 46% del grupo temprano.

El hecho de que las caídas por HO fueron significativas en el grupo evolutivo tardío, hace suponer que estuvieron vinculadas a la terapia dopaminérgica prolongada en mayor dosis, y a la progresión de la enfermedad, variables significativamente diferentes.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

El tratamiento actual de la EP, mediante la terapia de reemplazo dopaminérgica o farmacológico, es un pilar fundamental dentro de la patología, no sólo porque a través de sus diferentes mecanismos específicos en función del fármaco seleccionado provee un beneficio sintomático del paciente, sino también, por la posibilidad del desarrollo de síntomas, tanto motores como no motores que el mismo genera.

Las complicaciones por la medicación antiparkinsoniana y el número o cantidad de síntomas motores y no motores asociados son variables, relacionadas a una peor calidad de vida (187).

Uitti, mencionó que el tratamiento de la EP está focalizado en dos áreas, la farmacología y la cirugía, y planteó que durante éstos últimos años, si bien hubo un crecimiento enorme en el ámbito de la investigación y aplicación clínica, no ha habido una mejora substancial en cuanto al aspecto sintomático de la EP con respecto a los años previos (188).

Destacó que existen dos escenarios a tratar con gran potencial positivo sobre la calidad de vida de los pacientes, la salud mental y la actividad/ejercicio físico. Manifestó que en el inicio de la EP, la depresión y el posible deterioro provocado por la enfermedad impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes y que las respuestas iniciales a la terapia médica dirigen las expectativas de los pacientes (188). Propuso que el reconocimiento sintomático de la EP asociado a facilitar rutinas saludables puede mitigar el fenómeno clínico negativo. Mencionó que la educación, con expectativas realistas sobre la enfermedad y la identificación y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y del sueño son referentes claves para la salud mental en conjunto con la promoción de actividad física/ejercicio.

Se menciona esta publicación, con la intención de contribuir en parte con éste trabajo, a la educación y conocimiento de la EP, y aportar con ello a mejorar su tratamiento. Destaco además, que ni la actividad física ni la terapia psicológica u otras terapias fueron consideradas en el diseño del estudio.

En éste trabajo, los pacientes estuvieron bajo tratamiento farmacológico antiparkinsoniano en distintas modalidades.

Manifestaciones no motoras asociadas al tratamiento

La premisa de que todos los pacientes estuviesen tratados para la EP, intenta equiparar de algún modo los pacientes en función de ésta variable, con el objetivo de liberar o potenciar otras, como son la presencia de MNM, el tiempo evolutivo de la enfermedad, o la presencia de fluctuaciones, y de ésta manera lograr diferenciar a los pacientes desde éstas variables y relacionar su influencia con el tratamiento.

Lee en su revisión, enfatizó en que las alucinaciones, náuseas-vómitos, hipotensión ortostática, diarrea y visión borrosa están asociadas a la terapia de reemplazo dopaminérgica (210). En nuestro estudio, a excepción de la diarrea, éstas cuatro MNM fueron las encontradas con mayor frecuencia en el grupo evolutivo tardío y probables determinantes de discapacidad.

Un documento de consenso español del año 2013 mencionó que si bien las alucinaciones, podían estar asociadas a medicación dopaminérgica, disentía en que todos los síntomas psiquiátricos sean provocados por el tratamiento y remarcó al

tiempo evolutivo de la enfermedad y a una mayor edad al inicio de la enfermedad como relacionados en el origen de las manifestaciones psiquiátricas (259).

Durante muchos años, diferentes publicaciones han demostrado la relación entre determinados síntomas y el tratamiento farmacológico.

Olanow, en una revisión sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, hizo referencia a la presencia de síntomas no motores relacionados al tratamiento antiparkinsoniano, y mencionó a los agonistas dopaminérgicos como principal causal de hipotensión ortostática, náuseas-vómitos y alucinaciones y, a la levodopa y los ICOM como contribuyentes también de psicosis y confusión (16).

En el trabajo realizado por Chaudhuri y Schapira, se demostró que las alucinaciones y la somnolencia excesiva diurna estaban vinculadas a la terapia dopaminérgica (77).

Zhang, en su trabajo sobre manifestaciones no motoras en pacientes con EP tratados y no tratados, mencionó que la depresión, estreñimiento y trastornos del sueño se relacionaron con el tratamiento antiparkinsoniano (260).

Muller y col. mencionaron que síntomas no motores como depresión, demencia y psicosis estuvieron asociados al tratamiento antiparkinsoniano (261).

Un trabajo realizado con 272 pacientes con EP, determinó que 18 pacientes presentaron Trastorno de Control de Impulsos (TCI), y que los mismos estuvieron asociados a mayores dosis de tratamiento antiparkinsoniano con agonistas dopaminérgicos en comparación con pacientes con EP sin TCI (69). Otra publicación, realizada por Ferrara y Stacy, mencionó también que los pacientes con EP que estuvieron tratados con terapia de reemplazo dopaminérgica desarrollaron trastornos del control de impulso (70).

Kulisevsky y Roldan en base a un trabajo realizado sobre alucinaciones y trastornos del sueño en pacientes con EP, determinaron que las alucinaciones visuales se presentaron en pacientes con mayor edad y tiempo de evolución de la enfermedad en asociación a deterioro cognitivo y trastornos del sueño (72). Mencionaron además que la mayoría de las drogas antiparkinsonianas provocan alucinaciones y psicosis. En ése trabajo hace referencia a que la hipótesis del continuo, que propone que los síntomas psiquiátricos inducidos por la medicación antiparkinsoniana comienzan con trastornos para conciliar el sueño, seguido de sueños vívidos, y con la progresión se agregan alucinaciones y delirios, ha sido cuestionada. Proponen que en algunos

pacientes, las alucinaciones visuales pueden representar la intrusión de imágenes relacionada con el sueño *REM* en vigilia y consideran que mejorar las anomalías del sueño *REM* en la EP, es una de las estrategias para tratar las alucinaciones visuales.

Rodríguez-Constenla y col. mencionaron que en los pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico, los episodios psicóticos fueron más frecuentes (75).

El espectro clínico de la psicosis parkinsoniana comprendía: ilusiones visuales, alucinaciones visuoaudioolfatorias, delirio y psicosis alucinatoria paranoide grave. Se argumentó que cualquiera de los fármacos antiparkinsonianos pudo haber provocado alucinaciones y psicosis, pero que los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos, y la amantadina fueron los principalmente involucrados.

En nuestro estudio, en términos globales, no hubo diferencia de frecuencias en la modalidad de tratamientos, ya que como se objetivó, el 47% de los pacientes estaban tratados con monoterapia y el 53% con politerapia. Por evolución de la EP, hubo una disparidad de distribución en la modalidad de tratamientos, predominando la monoterapia en más del 70% de los pacientes del grupo evolutivo temprano, mientras que fue solamente del 20% en los pacientes del grupo evolutivo tardío.

El incremento de las manifestaciones no motoras se relacionó significativamente con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (pramipexol y ropinirol), en monoterapia, modalidad de tratamiento exclusivo del grupo evolutivo temprano, ya que los pacientes del grupo evolutivo tardío lo recibieron pero en asociación con levodopa y amantadina. Esto implica que la presencia o cantidad de manifestaciones no motoras del grupo evolutivo temprano, estuvieron sustentadas tanto por la propia EP como por su tratamiento (agonista), razón posible para que prácticamente, no existiesen diferencias de prevalencia de las MNM entre grupos evolutivos, y es válido remarcar que ningún paciente del grupo evolutivo tardío estuvo tratado en monoterapia con agonistas dopaminérgicos.

El estudio realizado por Zhang y col. enroló 816 pacientes con EP con la intención de investigar la asociación de las MNM y el tratamiento antiparkinsoniano, para ello establecieron 2 grupos de estudios (tratados y no tratados) (260). Demostraron, que los pacientes con tratamiento antiparkinsoniano fueron más propensos a dormir mal, estar deprimidos, tener estreñimiento y deterioro cognitivo en comparación con los pacientes no tratados. Otro hallazgo interesante de este estudio es la aparente

asociación entre los medicamentos antiparkinsonianos y la aparición de MNM. En general, cuando se consideraron los subgrupos de pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, los pacientes tratados con levodopa más agonistas tuvieron peor calidad del sueño, pero menos fatiga en comparación con los tratados con levodopa solamente (260).

Sin embargo, varios estudios abiertos sugieren que los fármacos dopaminérgicos podrían mejorar los trastornos del sueño. El estudio *RECOVER* trial, demostró que rotigotina puede mejorar los trastornos del sueño nocturno y posiblemente los síntomas no motores dopaminérgicos diurnos como fatiga y estado de ánimo (262).

En nuestro estudio, el hecho que el grupo evolutivo tardío, tuvo un tratamiento farmacológico de mayor duración o más prolongado incrementaría la presencia de algunas manifestaciones no motoras específicas mencionadas previamente, se demostró que los fármacos pramipexol, ropinirol y amantadina se asociaron con incremento en la cantidad de manifestaciones no motoras.

Nuestro trabajo, propuso determinar las manifestaciones no motoras probablemente asociadas o relacionadas al tratamiento antiparkinsoniano.

Para ello, se objetivó la frecuencia de presentación de cada una de las MNM en base al fármaco y/o modalidad de tratamiento antiparkinsoniano del paciente, y se compararon con otros tratamientos.

Demostramos todos los pacientes, aunque fueron solamente seis, tratados con levodopa-carbidopa+ICOM presentaron nocturia, urgencia miccional, tristeza y ansiedad.

La nocturia se presentó en el 80% de los pacientes tratados con levodopa, y en el 86% de los pacientes que recibían otros tratamientos; algo similar sucedió con tristeza, ansiedad, olvidos-trastornos de memoria, manifestaciones que se presentaron con altas frecuencias en los diversos tratamientos, pero sin diferencias entre ellos.

A pesar de que no existieron diferencias de presentación de frecuencias en base a los tratamientos, considero el dato importante por la aparente falta de eficacia de los distintos tratamientos antiparkinsonianos para éstos síntomas, y no como una asociación sintomática por la medicación.

Los trastornos del sueño (pesadillas, sueños actuados), cambios en el peso, y dificultad en concentración, se asociaron significativamente a tratamiento con

politerapia de doble esquema con levodopa +ICOM, y las caídas por HO, los sueños actuados, disfagia y dificultades en concentración se presentaron significativamente en pacientes con triple esquema con levodopa+agonista+amantadina sin poder establecerse una clara dependencia o relación.

A pesar de los pocos años de tratamiento dopaminérgico del grupo evolutivo temprano, presentaron MNM con frecuencia, fortaleciendo con esto el origen fisiopatológico de los síntomas no motores inherentes a la EP y su potencial refractariedad al tratamiento dopaminérgico.

Incluso, como se demostró, la politerapia dopaminérgica determinó incremento significativo de algunas pocas MNM.

Finalmente, nuestros resultados han demostrado como, en estadios avanzados de la enfermedad, la calidad de vida de los pacientes parkinsonianos estuvo influenciada por los distintos complejos sintomáticos motor y no motor, pues los dominios del *PDQ-39* correlacionaron de manera significativa con las distintas escalas (*H&Y*, *UPDRS*, *SEDS*, *FIM*, *PDSS*, *MADRS*, *Mini Mental*, *ACE*) que reflejaron el compromiso.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo cumplió con el objetivo principal de identificar el impacto de las MNM en el grupo poblacional de pacientes con EP bajo tratamiento y sus efectos en la calidad de vida. Se determinaron hallazgos importantes en los 2 grupos de pacientes establecidos por el protocolo de estudio, surgidos de los resultados de los distintos objetivos específicos abordados y detallados. A continuación se detallan las conclusiones de nuestro estudio.

En similitud con trabajos internacionales previos sobre este tema se concluye que:

- En todos los pacientes tratados hubo manifestaciones no motoras (MNM), que se presentaron con diferente frecuencia, variando entre 2 y 24 por paciente, de un total de 30 MNM evaluadas.
- Las MNM más frecuentes que se observaron (más del 50% de los casos) fueron nocturia, ansiedad, tristeza, urgencia miccional, olvidos e insomnio.

- Las MNM delusión, visión doble e incontinencia fecal fueron las menos frecuentes.
- Nocturia y delusion fueron las MNM de mayor y menor frecuencia respectivamente, en el total de los pacientes.
- La nocturia fue significativamente más frecuente en hombres que en mujeres.
- La cantidad de MNM, se relacionó con el tiempo de evolución de la enfermedad en tratamiento y el grado de compromiso clínico funcional medido con las escalas específicas.
- Se constató la asociación de nocturia y ansiedad como MNM más prevalentes
- Las MNM cognitivas presentaron frecuencias similares a otros estudios.
- La MNM ansiedad fue significativa en etapa avanzada de la enfermedad pudiendo ser parte de las fluctuaciones no motoras.
- La frecuencia de depresión (57%) fue similar a otros estudios y se relacionó con el compromiso cognitivo.
- Los pacientes del grupo evolutivo tardío, desarrollaron más fluctuaciones y discinesias motoras en el contexto de mayor compromiso motor, mayor cantidad de MNM principalmente ansiedad, y trastornos posturales con caídas.
- Las MNM autonómicas (caídas por HO, vómitos-náuseas), psiquiátricas (alucinaciones, ansiedad) y diplopía se presentaron en pacientes con evolución tardía.
- Existió un incremento sintomático tanto motor como no motor en función del progreso evolutivo temporal de la EP en tratamiento; y una sinergia sintomática (motor - no motor) per sé, que determinó mayor frecuencia sintomática dual.
- La depresión fue significativamente más frecuente en los pacientes del grupo evolutivo tardío y se relacionó con el mayor compromiso motor y cognitivo de los pacientes, influyendo negativamente en la calidad de vida.
- Los pacientes del grupo evolutivo tardío, en los cuales las MNM fueron más frecuentes, presentaron mayor afectación de la calidad de vida y mayor dependencia funcional en comparación con los del grupo evolutivo temprano.

- El incremento de la cantidad de manifestaciones no motoras vinculado a un mayor tiempo evolutivo de la EP en tratamiento, se relacionó, con la intensidad del compromiso motor, la presencia de depresión, el compromiso cognitivo y los trastornos del sueño.
- Los fármacos agonistas dopaminérgicos, pramipexol y ropinirol, y la amantadina se relacionaron con un incremento de las MNM.
- El estado cognitivo de los pacientes se relacionó fuertemente con el nivel de independencia de los mismos, demostrado por el compromiso de los dominios de conexión social y comunicación en los dependientes.
- Las complicaciones motoras (discinesias, fluctuaciones) fueron significativamente más frecuentes en pacientes del grupo evolutivo tardío, quienes recibieron significativamente mayores dosis farmacológicas de levodopa.
- Las MNM afectaron la calidad de vida de los pacientes, comprometiendo fuertemente los dominios bienestar, AVD y movilidad de la escala de calidad de vida (*PDQ-39*).
- Las MNM alucinaciones, caídas por hipotensión ortostática, visión doble, y vómitos-náuseas se presentaron en pacientes bajo tratamiento dopaminérgico.

Se determinaron hallazgos particulares y específicos para el total de los pacientes y por grupos evolutivos estudiados, que determinaron diferencias con otros estudios previos, concluyendo que:

- El trastorno del olfato fue una manifestación infrecuente (29%) en los pacientes, e incluso sin diferencia de frecuencias entre grupos evolutivos.
- El deterioro cognitivo no estuvo asociado a progreso evolutivo temporal de la EP sino, que se relacionó con la edad, educación y otras variables (*FIM, PDQ-39, SEDS, UPDRS, MADRS, PDSS*) suponiendo un origen pluritario.
- El dolor (32%) se presentó con menor frecuencia.
- Las MNM ansiedad, alucinaciones, caídas por hipotensión ortostática, visión doble, y vómitos-náuseas, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de evolución tardía en comparación con el grupo de evolución temprana.

- Las caídas por HO, alucinaciones, dificultad en concentración, ansiedad, tristeza, visión doble, vómitos-náuseas y pesadillas fueron más frecuentes en pacientes con mayor compromiso de la calidad de vida.
- Las alucinaciones y caídas por HO fueron los factores más determinantes de mayor afectación de la calidad de vida, independencia funcional y el estado clínico global.
- Las MNM gastrointestinales (disfagia, babeo y estreñimiento) no fueron significativas en etapa avanzada.
- Los pacientes que recibieron politerapia con triple esquema farmacológico (levodopa+agonista+amantadina) presentaron mayor frecuencia de caídas por HO, sueños actuados, disfagia y dificultad en concentración.
- Los pacientes que recibieron politerapia con doble esquema farmacológico (levodopa+ICOM) presentaron mayor frecuencia de pesadillas, sueños actuados y cambios peso.
- Las caídas por hipotension ortostática fueron más frecuentes en mujeres.

Existieron similitudes o características comunes entre ambos grupos evolutivos concluyendo que:

- El 88% de los pacientes presentaron comorbilidades, en especial enfermedades cardiovasculares, musculoesqueléticas y endócrino-metabólicas (HTA, osteoartrosis, diabetes y tiroideopatías) y su análisis mostró que la hipertensión arterial fue la más frecuente (54%).
- La presencia de comorbilidad no se relacionó con un incremento del número de MNM.
- Las MNM se presentaron sin diferencia de frecuencia tanto en hombres como en mujeres con un promedio de 11 por paciente (36%).
- En cuanto al sexo, no hubo diferencias en el resultado de las escalas que evaluaron las diferentes variables.
- Falta de eficacia de los distintos tratamientos antiparkinsonianos para las MNM, más allá de una probable asociación sintomática por los mismos.
- La afección cognitiva fue similar en los pacientes, independientemente de la evolución de la EP.

Se concluyeron características específicas y/o diferencias entre los grupos evolutivos (temprano y tardío):

- El insomnio y la sudoración excesiva fueron las MNM que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo evolutivo temprano en comparación con el grupo tardío, aunque sin diferencia significativa.
- La comorbilidad empeoró la calidad de vida de los pacientes del grupo de evolución temprana.
- La independencia funcional de los pacientes se vió afectada en las categorías de locomoción, conexión social, comunicación
- En los pacientes del grupo evolutivo tardío, la calidad de vida estuvo afectada por el compromiso significativo de los dominios movilidad, bienestar, AVD, y conocimiento, con respecto al grupo evolutivo temprano.
- Los pacientes del grupo evolutivo tardío presentaron menor independencia funcional en las categorías “locomoción”, “transferencias” y “comunicación” con respecto a los pacientes del grupo temprano.
- El 10% de los pacientes del grupo evolutivo tardío tenía dependencia completa para las AVD, mientras que ningún paciente del grupo temprano tenía dependencia completa.
- En el grupo de evolución temprana, el fármaco más utilizado fue levodopa, mientras, que en el grupo de evolución tardía se utilizó con mayor frecuencia la asociación de levodopa + agonista dopaminérgico.
- El 55% de los pacientes del grupo evolutivo tardío, eran dependientes para las AVD, en comparación con sólo el 8% del grupo evolutivo temprano.

ANEXO

UPDRS o Unified Parkinson Disease Rating Scale **Escala unificada para evaluación de la enfermedad de Parkinson**

I ESTADO MENTAL, COMPORTAMIENTO Y ESTADO DE ANIMO

(En la semana previa. Historia)

1. ALTERACION DEL INTELECTO:

0 = Nula.

1 = Leve, Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.

2 = Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.

3 = Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.

4 = Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.

2. TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO (Por demencia o intoxicación por fármacos):

0 = No hay.

1 = Ensueños vívidos.

2 = Alucinaciones «benignas», conservando la capacidad de discernir.

3 = Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.

4 = Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.

3. DEPRESIÓN:

0 = No hay.

1 = Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.

2 = Depresión mantenida (1 semana o más).

3 = Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).

4 = Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.

4. MOTIVACIÓN-INICIATIVA:

0 = Normal.

1 = Menos pujante de lo habitual; más pasivo.

2 = Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).

3 = Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).

4 = Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA I: /16.

II ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

5. LENGUAJE:

0 = Normal

1 = Discretamente alterado. No hay dificultad para entender

2 = Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo.

3 = Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.

4 = Ininteligible la mayor parte del tiempo.

6. SALIVACIÓN:

0 = Normal.

1 = Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.

2 = Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.

3 = Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.

4 = Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.

7. DEGLUCIÓN:

0 = Normal.

- 1 = Rara vez se atraganta.
- 2 = Se atraganta ocasionalmente.
- 3 = Requiere dieta blanda.
- 4 = Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8. ESCRITURA:

- 0 = Normal
- 1 = Discretamente lenta o pequeña.
- 2 = Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.
- 3 = Muy alterada; no son legibles todas las palabras.
- 4 = La mayoría de las palabras son ilegibles.

9. CORTAR ALIMENTOS Y MANEJAR CUBIERTOS:

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.
- 2 = Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda.
- 3 = Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.
- 4 = Necesita ser alimentado.

10. VESTIDO:

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento, pero no requiere ayuda.
- 2 = Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.
- 3 = Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo.
- 4 = Incapacitado.

11 HIGIENE:

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento, pero no necesita ayuda.
- 2 = Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas
- 3 = Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.
- 4 = Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

12 DAR VUELTAS EN CAMA Y AJUSTAR LA ROPA DE CAMA.

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
- 2 = Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.
- 3 = Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
- 4 = Incapacitado.

13. CAÍDAS (Sin relación con el fenómeno de "congelación"):

- 0 = Ninguna.
- 1 = Rara vez.
- 2 = Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).
- 3 = Se cae un promedio de una vez al día.
- 4 = Se cae más de una vez al día.

14. "CONGELACIÓN" AL CAMINAR:

- 0 = No hay.
- 1 = Rara vez aparece «congelación» al caminar; puede haber titubeo al inicio.
- 2 = «Congelación» ocasional al caminar.
- 3 = «Congelación» frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.
- 4 = Caídas frecuentes por «congelación».

15. CAMINAR:

- 0 = Normal.
- 1 = Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.
- 2 = Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.
- 3 = Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.
- 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

16. TEMBLOR:

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto; infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente.

- 2 = Moderado; molesto para el paciente.
- 3 = Intenso; interfiere con muchas actividades.
- 4 = Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17. SINTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO

- 0 = Normal
- 1 = Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.
- 2 = Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.
- 3 = Frecuentes sensaciones dolorosas
- 4 = Dolor extremo.

PUNTUACION TOTAL SUBESCALA II: /52

III. EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES

18. LENGUAJE:

- 0 = Normal.
- 1 = Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
- 2 = Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.
- 3 = Muy alterado, difícil de comprender.
- 4 = Ininteligible.

19. EXPRESIÓN FACIAL:

- 0 = Normal.
- 1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva («cara de póker») normal.
- 2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.
- 3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.
- 4 = Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

20. TEMBLOR DE REPOSO EN cara

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

TEMBLOR DE REPOSO EN MSder

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

TEMBLOR DE REPOSO EN MSizq

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

TEMBLOR DE REPOSO EN Mider:

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

TEMBLOR DE REPOSO EN Miizq:

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo

21. TEMBLOR DE ACCION O POSTURAL DE LAS MANOder:

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve; presente con la acción.
- 2 = De amplitud moderada; presente con acción.
- 3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.
- 4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación.

TEMBLOR DE ACCION O POSTURAL DE LAS MANOizq:

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve; presente con la acción.
- 2 = De amplitud moderada; presente con acción.
- 3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.
- 4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación.

22. RIGIDEZ AXIALnuca

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- 2 = Discreta a moderada.
- 3 = Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

RIGIDEZ EN MMSSder

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- 2 = Discreta a moderada.
- 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

RIGIDEZ EN MMSSizq

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- 2 = Discreta a moderada.
- 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

RIGIDEZ EN MMIIder.

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- 2 = Discreta a moderada.
- 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

RIGIDEZ EN MMIIzq.

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- 2 = Discreta a moderada.
- 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

23. GOLPETEO DE LOS DEDOSder

- 0 = Normal (15/5 segundos).
- 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).
- 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).
4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

GOLPETEO DE LOS DEDOS.izq

0 = Normal (15/5 segundos).
1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).
2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).
3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).
4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

24. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. der

0 = Normal.
1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4 = Apenas puede realizarlos.

MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. izq

0 = Normal.
1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4 = Apenas puede realizarlos.

25. MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS.der (movimientos de pronación-supinación de las manos,

0 = Normal
1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4 = Apenas puede realizarlos.

MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS.izq (movimientos de pronación-supinación de las manos,

0 = Normal
1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4 = Apenas puede realizarlos.

26. AGILIDAD CON LOS MMII.der (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo

0 = Normal.
1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.
4 = Apenas puede realizar la acción.

AGILIDAD CON LOS MMilizq. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo)

- 0 = Normal.
- 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
- 2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
- 3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.
- 4 = Apenas puede realizar la acción.

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

- 0 = Normal.
- 1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.
- 2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.
- 3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.
- 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

28. POSTURA:

- 0 = Erecta normal.
- 1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor.
- 2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.
- 3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.
- 4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.

29. MARCHA:

- 0 = Normal.
- 1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.
- 2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.
- 3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.
- 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

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

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.
- 2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.
- 3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
- 4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

31. BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general):

- 0 = No hay.
- 1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
- 2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
- 3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
- 4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /108.

IV. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO
(En la semana previa. Historia)

A). DISCINESIAS:

32. DURACIÓN. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?

- 0 = Ninguna.
- 1 = 1-25% del día.
- 2 = 26-50% del día.
- 3 = 51-75% del día.
- 4 = 76-100% del día.

33. INCAPACIDAD. ¿Hasta qué punto son incapacitaciones las discinesias? (Información por historia;

puede ser modificado por exploración en la consulta)

- 0 = No incapacitan en absoluto.
- 1 = Discretamente incapacitantes.
- 2 = Moderadamente incapacitantes.
- 3 = Importantemente incapacitantes.
- 4 = Completamente incapacitantes.

34. DISCINESIAS DOLOROSAS. ¿Son dolorosas las discinesias?

- 0 = No son dolorosas.
- 1 = Discretamente.
- 2 = Moderadamente.
- 3 = Importantemente.
- 4 = Marcadamente.

35. PRESENCIA DE DISTONIA MATUTINA:

- 0 = No.
- 1 = Sí.

B). FLUCTUACIONES CLÍNICAS:

36. ¿Hay PERÍODOS OFF PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0 = No.
- 1 = Sí.

37. Hay PERÍODOS OFF IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0 = No.
- 1 = Sí.

38. ¿Hay PERÍODOS OFF DE INSTAURACIÓN SÚBITA? (P. ej.: en unos segundos):

- 0 = No.
- 1 = Sí.

39. ¿Qué PROPORCIÓN DEL DÍA vigila el paciente en OFF, de promedio?

- 0 = Ninguna.
- 1 = 1-25% del día.
- 2 = 26-50% del día.
- 3 = 51-75% del día.
- 4 = 76-100% del día.

C). OTRAS COMPLICACIONES:

40. ¿TIENE EL PACIENTE ANOREXIA, NAUSEAS O VOMITOS?

- 0 = No
- 1 = Sí.

41. ¿TIENE EL PACIENTE TRASTORNOS DEL SUEÑO. P.ej., INSOMNIO O HIPERSOMNIA?.

- 0 = No
- 1 = Sí.

42. ¿TIENE EL PACIENTE OSTOSTATISMO SINTOMATICO?

- 0 = No.
- 1 = Sí.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA IV: /23.

UPDRS TOTAL: /199.

Escala de Hoehn & Yahr (H&Y) modificada

Clasificación por estadios:

0 – No hay signos de enfermedad.

1.0 – Enfermedad exclusivamente unilateral.

1.5 – Afectación unilateral y axial.

2.0 – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.

2.5 – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)

3.0 – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

4.0 – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.

5.0 – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

**PD NMS QUEST Parkinson Disease Non Motor Symptoms
Questionnaire**

Cuestionario de Síntomas no motores en Enfermedad de Parkinson

Cuestionario PD-NMS
Versión Final 24-08-07

Cuestionario de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (PD NMS Quest)

Nombre: Fecha: Edad:

Centro: Hombre Mujer

PROBLEMAS NO MOTORES en ENFERMEDAD de PARKINSON

Los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson son bien conocidos. Sin embargo, algunas veces pueden aparecer otros problemas como consecuencia de la enfermedad o de su tratamiento. Es importante que su médico los conozca, especialmente si resultan molestos para Ud.

Abajo aparece una lista de problemas. Por favor, marque la casilla "Sí" si ha tenido alguno **durante el mes pasado**. El médico o enfermero/a pueden hacerle algunas preguntas para ayudarle a decidirse. Si **no** ha tenido ese problema durante el mes pasado, marque la casilla "No".

Si ha tenido el problema anteriormente, pero no durante el mes pasado, también debe responder "No".

¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas durante el mes pasado?

- | | Sí | No | | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Babeo durante el día..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Sentirse triste, bajo/a de ánimo o decaído..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Pérdida o alteración en la percepción de sabores u olores | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Sentimientos de ansiedad, miedo o pánico..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Dificultad para tragar comida o bebidas, o tendencia a atragantarse..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Pérdida o aumento del interés por el sexo..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Vómitos o náuseas..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Dificultades en la relación sexual cuando lo intenta..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Estreñimiento (hacer de vientre menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para hacer de vientre..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Sensación de mareo o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Incontinencia fecal (se escapan las heces)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Caídas..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Sensación de no haber vaciado por completo el vientre después de ir al servicio..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Dificultad para mantenerse despierto/a mientras realiza actividades como trabajar, conducir o comer..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Sensación de tener que orinar urgentemente que le obliga a ir rápidamente al servicio..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Dificultad para quedarse o mantenerse dormido por la noche..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Necesidad de levantarse habitualmente por la noche a orinar..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Sueños intensos, vívidos o pesadillas..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Dolores sin causa aparente (no debidos a otras enfermedades, como la artrosis)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Hablar o moverse durante el sueño como si lo estuviera viviendo..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Cambio de peso sin causa aparente (no debido a un régimen o dieta)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Sensaciones desagradables en las piernas por la noche o cuando está descansando, y sensación de que necesita moverlas..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Problemas para recordar cosas que han pasado recientemente o dificultad para acordarse de cosas que tenía que hacer..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Hinchazón en las piernas..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Pérdida de interés en lo que pasa a su alrededor o en realizar sus actividades..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Sudoración excesiva..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Ver u oír cosas que sabe o que otras personas le dicen que no están ahí..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 29. Visión doble..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Dificultad para concentrarse o mantener la atención..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 30. Creer que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son verdad..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Toda la información que proporcione en este cuestionario será tratada de forma confidencial y sólo se usará con la finalidad para la cual se recogió. La información aportada solo se utilizará de forma colectiva. Sus datos personales serán tratados y guardados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

Desarrollado y validado por el International PD Non Motor Group

Para más información, contacte con: susanne.fluk@uhl.nhs.uk, alison.forbes@uhl.nhs.uk, o pmartinez@isciii.es

Montgomery Asberg Depression Rating Scale MADRS

Escala de Depresión

MONTGOMERY-ASBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS)

ESCALA DE EVALUACIÓN DEL CAMBIO DE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA

Nombre y apellidos: _____
Estado civil: _____ Origen: _____ Residencia: _____ Sexo: _____ Edad: _____
Profesión: _____ Nivel cultural: _____ Fecha: ____/____/____
Observador: _____

Instrucciones

La evaluación estará basada en una entrevista clínica que trate sobre los síntomas y/o sobre aquellos detalles que precisen de intensidad. Se decidirá si la evaluación se sitúa en los pasos definidos de la escala (0, 2, 4, 6), lo que se hará por lo general, o entre ellos (1, 3, 5). Se pueden utilizar informaciones de fuentes distintas al paciente

- 1. Tristeza aparente.** El paciente expresa abatimiento, tristeza y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mimica
Evaluése en función de la gravedad e incapacidad para ser animado
0 No tristeza
1
2 Parece desanimado, pero se anima fácilmente
3
4 Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo
5
6 Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido
- 2. Tristeza informada.** El enfermo aporta datos verbales sobre su humor deprimido, independientemente de que lo exprese por su apariencia o no incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo
Evaluése de acuerdo con la intensidad, duración e influenciabilidad por las circunstancias del humor
0 Tristeza ocasional en armonía con las circunstancias ambientales
1
2 Tristeza que cede (se anima) sin dificultad
3
4 Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo, pero el humor es todavía ligeramente influenciable por las circunstancias externas
5
6 Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia
- 3. Tensión interior.** El paciente expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mental que se vuelve pánico, temor o angustia
Evaluése de acuerdo con la intensidad, frecuencia o duración de la tranquilidad perdida
0 Placidez aparente. Sólo manifiesta tensión interna
1
2 Ocasionales sentimientos de nerviosismo y malestar indefinido
3
4 Continuos sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que el paciente puede dominar, pero con dificultad
5
6 Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador
- 4. Sueño reducido.** El paciente expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a como duerme cuando se encuentra bien
0 Sueños como los normales
1
2 Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido. Sueño ligero
3
4 Sueño reducido, o interrumpido al menos durante 2 horas
5
6 Menos de 2 o 3 horas de sueño

Continúa

5. *Apetito reducido*. El paciente expresa una reducción del apetito en comparación con cuando se encuentra bien
 Evalúese por la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse uno mismo a comer
- 0 Apetito normal o aumentado
 - 1
 - 2 Apetito ligeramente reducido
 - 3
 - 4 Sin apetito. Los alimentos saben mal
 - 5
 - 6 Necesidad de persuasión para comer
6. *Dificultades de concentración*. El paciente expresa dificultades para mantener su propio pensamiento o para concentrarse
 Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia y grado de la incapacidad producida
- 0 Ninguna dificultad de concentración
 - 1
 - 2 Dificultades ocasionales para mantener los propios pensamientos
 - 3
 - 4 Dificultades en la concentración y mantenimiento del pensamiento que reduce la capacidad para mantener una conversación o leer
 - 5
 - 6 Incapacidad para leer o conversar sin gran dificultad
7. *Laxitud abulia*. El paciente expresa o presenta una dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias
- 0 Apenas dificultad para iniciar las tareas. No inactividad
 - 1
 - 2 Dificultad para iniciar actividades
 - 3
 - 4 Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exigen un esfuerzo para ser llevadas a cabo
 - 5
 - 6 Completa laxitud. Incapacidad para hacer nada sin ayuda
8. *Incapacidad para sentir*. El paciente expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente le producen placer. La capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas
- 0 Interés normal por las cosas y la gente
 - 1
 - 2 Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales
 - 3
 - 4 Pérdida de interés en lo que le rodea, incluso con los amigos y conocidos
 - 5
 - 6 Manifiesta la experiencia subjetiva de estar emocionalmente paralizado, anestesiado, con incapacidad para sentir placer o desagrado y con una falta absoluta y/o dolorosa pérdida de sentimientos hacia los parientes y amigos
9. *Pensamiento pesimista*. El paciente expresa pensamiento de culpa, autorreproche, remordimiento, inferioridad, ideas de ruina e ideas de pecado
- 0 Sin pensamientos pesimistas
 - 1
 - 2 Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches o autodepreciaciones
 - 3
 - 4 Persistentes autoacusaciones o ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado. Pesimismo
 - 5
 - 6 Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable. Autoacusaciones absurdas e irreducibles
10. *Ideación suicida*. El paciente expresa la idea de que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida, o manifiesta ideas suicidas o planes para el suicidio
- 0 Se alegra de vivir. Toma la vida como viene
 - 1
 - 2 Cansado de vivir. Ideas suicidas fugaces
 - 3
 - 4 Manifiesta deseos de muerte. Ideas suicidas frecuentes. El suicidio es considerado como una solución, pero no se han elaborado planes o hecho intención
 - 5
 - 6 Planes explícitos de suicidio cuanto exista una oportunidad. Activa preparación para el suicidio

Continúa

PARKINSON'S DISEASE SLEEP SCALE (PDSS)

Escala de calidad de sueño para la Enfermedad de Parkinson

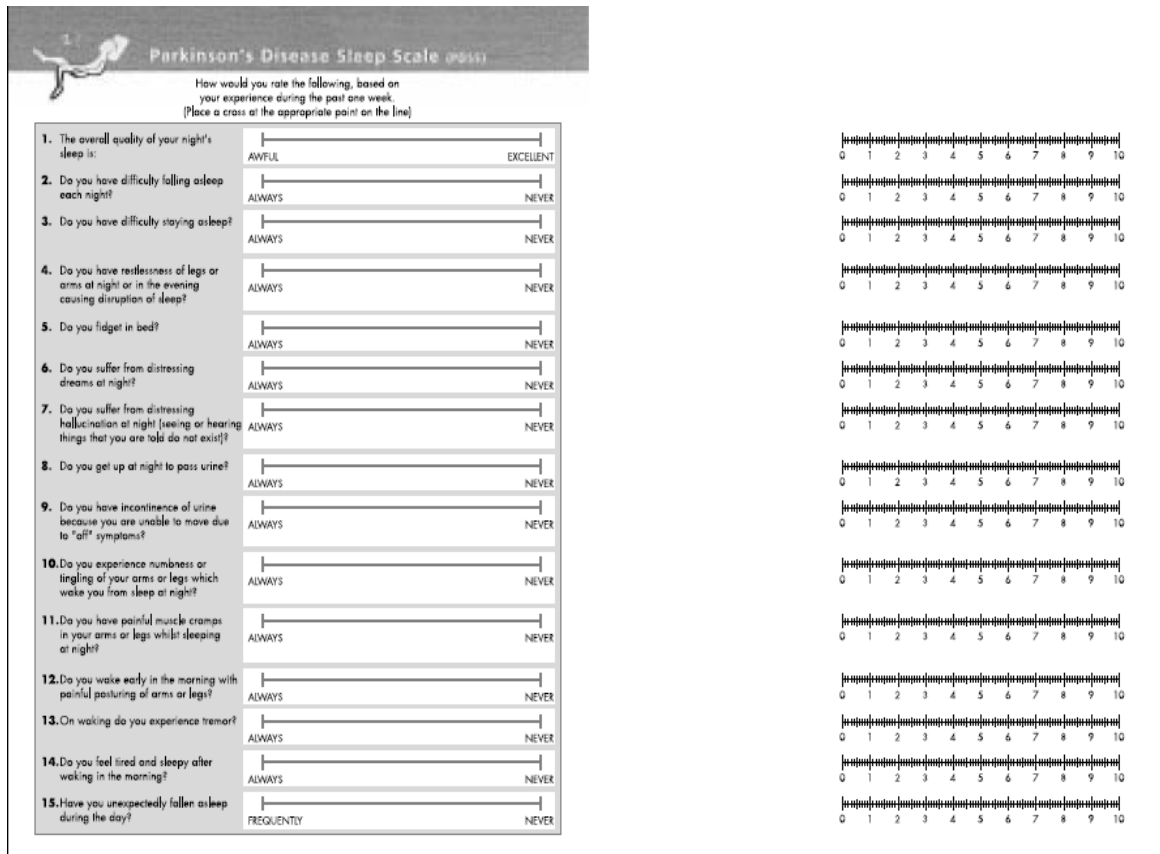


Figure 1 Right panel: the actual scale as presented to patients, who are asked to mark their responses according to severity by placing a cross mark on the 10 cm line. The mm scale which is printed on a transparency (shown on the left panel) is then applied on the 10 cm lines to measure the responses in decimal figures; 10 represents excellent/never responses; 0 represents the worst score.

Mini Mental State Examination (MMSE)
Escala Mini Mental para valoración cognitiva

AREA DE DEMENCIA

TEST DIAGNOSTICO

Mini Mental Test

	Puntuación
¿En qué año, estación, día (nombre y número, mes) estamos?	5
¿En qué país, provincia, ciudad, lugar, piso, estamos?	5
Se nombran 3 objetos: se enuncian lentamente y se pide al paciente que repita esos nombres (debe repetirlos hasta que aprenda los 3)	3
Se le pide que cuente de 7 en 7 hacia atrás (5 saltos) o que deletree la palabra "Mundo" en sentido inverso	5
Se le solicita nombrar 3 de los objetos mencionados antes, sin relación entre sí	3
Se le pide describir lo que se le muestra; por ejemplo un lápiz o un reloj	2
Se le hace repetir la frase "Ningún pero y/o excepto"	1
Debe ejecutar una orden de 3 pasos (1 punto cada uno); por ejemplo: "Tome una hoja, dóblela y póngala en el piso"	3
Después de leerla, debe cumplir la orden de "cierre los ojos"	1
Se le pide escribir una oración sencilla	1
Se le hace copiar pentágonos que se entrecruzan:	1



Sociedad Neurológica Argentina
 Filial de la Federación Mundial de
 Neurología

Thames 2127 - C1425FIC - Capital Federal
 Tel./Fax: 4773-5850 / 4899-0582
 info@sna.org.ar - www.sna.org.ar

Addenbroke's Cognitive Examination (ACE) *Escala para valoración cognitiva*

ADDENBROKE'S COGNITIVE EXAMINATION

- *Todas las instrucciones que se le dirán al paciente están en negrita*

APELLIDO Y NOMBRE:	EDAD:
AÑOS DE EDUCACION:	HC:
FECHA DE NACIMIENTO:	FECHA:

A) ORIENTACIÓN:

Pedir al paciente que conteste las siguientes preguntas y puntuar cada respuesta correcta con 1 punto. Escribir los errores.

**1a) Qué año es?
En qué estación estamos?
Qué fecha es? *
Qué día es?**

**1b) En qué país vivimos?
En qué barrio estamos?
En qué ciudad estamos?
En qué lugar estamos?**

En qué mes estamos?

En qué piso estamos?*

* Tolerancia +/- 2

Score (0 – 10)

B) ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN:

2) Decir al paciente **`Voy a decirle 3 palabras y quiero que las repita cuando yo termine de decirlas´**. Decir: **pelota, bandera, árbol**. Luego pedir al paciente que las repita. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta en el primer intento solamente.

PELOTA BANDERA

ÁRBOL

Si el score es menor a 3 repetir los tres items hasta que el sujeto las aprenda a todas.

Maximum trials allowed = 5

(0 – 3)

3) Preguntar al paciente **cuánto es 100 menos 7?**

(100 – 7) 93 – 86 – 79 – 72 – 65

- Otorgue 1 punto solo si responde correctamente (93).
- Si el sujeto responde erróneamente, decirle la respuesta correcta.

Si el score es menor a 5, pedir al paciente que **deletree la palabra `mundo´ al revés**. El score es el número de letras en el orden correcto.

O D N U M

Tener en cuenta el **mejor score de las dos pruebas.**

(0-5

)

C) MEMORIA:

1) Pedir al sujeto **“Podría decirme las 3 palabras que le pedí que repita y recuerde”**
Puntuar 1 punto por cada respuesta correcta.

PELOTA – BANDERA - ÁRBOL

(0-3

)

2) Memoria anterógrada:

Decir al paciente **“Voy a decirle el nombre de una persona con su dirección y pedirle que la repita después de mí. Vamos a hacerlo 3 veces, para que pueda aprenderlo. Luego se la volveré a preguntar”**. Ahora lea las siguientes direcciones. Otorgue 1 punto por cada elemento recordado correctamente. Luego de puntuar el primer trial, repita las instrucciones y realice la tarea dos veces exactamente de la misma manera. Registrar la puntuación en cada trial.

	1er. Trial	2do.	3ro.	5 min. delay
Luis Reinal	___ ___	___ ___	___ ___	___ ___
Pedro Goyena 420	___ ___	___ ___	___ ___	___ ___
Rosario	___	___	___	___
Santa Fe	___	___	___	___

/7

/7

/7

/7

Trial 1 a 3 (0-21)

5 min. delay (0-7)

6) Memoria Retrógrada:

Otorgue 1 punto por cada respuesta correcta y registre los errores. **Dígame el nombre completo del:**

Presidente	
Gobernador de provincia de Bs. As.	
Presidente anterior	
Ministro de Economía	

Score (0-4)

D) FLUENCIA VERBAL:

1) **LETRAS:**

Pedir al paciente : **Voy a decirle una letra del abecedario y quisiera que usted generara la mayor cantidad de palabras que pueda con esa letra, pero no nombres propios de personas o lugares. ¿Está listo? Tiene un minuto y la letras es P.**

Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido.

Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.

2) **CATEGORÍA:**

Decir al sujeto **Ahora nombre todos los animales que pueda, comenzando con cualquier letra.**

Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido.

Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.

P	Animales	Raw	Score	Scaled Score
		P	Animales	
		> 17	> 21	7
		14-17	17-21	6

		11-13	14-16	5
		8-10	11-13	4
		6-7	9-10	3
		4-5	7-8	2
		<4	<7	1

TOTAL:

TOTAL:

Registrar el número total de respuestas. Para calcular el Raw Score otorgar 1 punto por cada respuesta correcta y excluir toda repetición. Ingresar a Scaled Score utilizando la tabla como se muestra anteriormente.

Scaled Score (0-7):

Scaled Score (0-7):

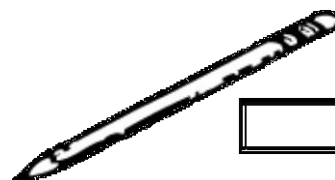
Total Score:

E) LENGUAJE:

9) Denominación:

Mostrar al paciente los 2 dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos. Registrar las respuestas y errores. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta.



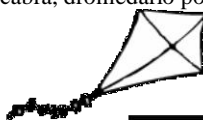


Score (0-2)

10) Denominación:

Mostrar al paciente los 10 siguientes dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos. Registrar las respuestas y los errores. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta. Permitir los sinónimos (por ejemplo: tonel pequeño por barril, chivo por cabra, dromedario por camello, etc).





















Score (0-10)

11) Comprensión (one-stage):

Pedir al sujeto **Por favor obedezca las siguientes órdenes simples:**

- Señale la puerta

➤ **Señale el techo**

Score (0-2)

Mostrar al paciente la siguiente instrucción y pedirle que **lea y obedezca lo siguiente:**

CIERRE LOS OJOS

Otorgue 1 punto si es realizado correctamente.

Score (0-1)

12) Comprensión (3 órdenes):

Dar al sujeto un papel y decirle **Tome este papel con sus manos. Dóblelo por la mitad. Luego póngalo en el suelo.**

Otorgar 1 punto por cada orden correctamente realizada.

Score (0-3)

13) Comprensión (Gramática compleja):

Decir al sujeto **Por favor obedezca las siguientes órdenes:**

- **Señale el techo y luego la puerta.**
- **Señale la puerta después de tocar el escritorio/ cama.**

Otorgar 1 punto por cada realización de orden correcta.

Score (0-2)

14) Repetición(palabras simples):

Pedir al paciente que **repita cada una de las siguientes palabras después que yo las diga.**

Otorgar 1 punto por cada repetición correcta. Permitir una sola repetición.

- **Marrón**
- **Conversación**
- **Diccionario**

Score (0-3)

15) Repetición (de frases):

Pedir al paciente **repita cada una de las siguientes frases después de mí.**

Permitir una sola repetición.

- **El flan tiene frutillas y frambuesas.**
- **La orquesta tocó y la audiencia la aplaudió.-**

Score (0-1)

Score (0-1)

16) Lectura (regular):

Pedir al sujeto que **lea cada una de las siguientes palabras** y mostrarle al paciente las mismas.

- **Pipa**
- **Oveja**
- **Ventana**
- **Contrario**

• Estacionamiento

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

Score (0-1)

17) Lectura (irregular):

Pedir al sujeto que **lea cada una de las siguientes palabras** y mostrarle al paciente las mismas.

- **Gillette**
- **Sandwich**
- **Jeep**
- **Toilette**
- **Beige**

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

Score (0-1)

18) Escritura:

Pedir al paciente **piense una oración y escríbala en estos renglones**. Si refiere no poder, sugerirle un tópico: por ejemplo del clima, de la jornada.

Otorgar 1 punto si la oración es escrita correctamente (sujeto-verbo-predicado) y si tiene sentido.

Score (0-1)

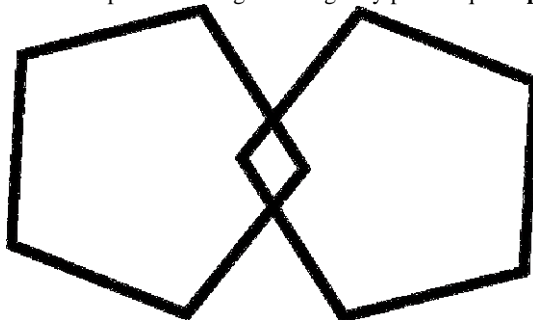
19) En este ítem se deberá ***chequear el delayed***.

Decirle al paciente **Puede Ud. decirme el nombre y las direcciones que le dije y Ud. practicó?**
Registrar la puntuación, scores y errores en la pregunta No. 5 en el espacio provisto.(Pag. 2)

F) HABILIDADES VISUO ESPACIALES:

20) Pentágonos superpuestos:

Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que **copie este diagrama en el espacio provisto**.

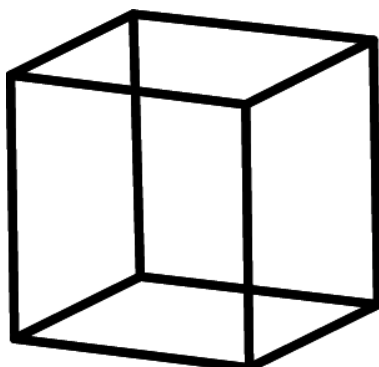


Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.

(0-1)

21) Cubo:

Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que **copie este diagrama en el espacio provisto.**



Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.

(0-1)

22) Reloj:

Pedir al paciente que **dibuje un reloj con los números y las agujas indicando que son las 10:05 hs.**

Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración correcta y por la posición correcta de las agujas.

Score (0-3)

CHEQUEANDO:

Testeó el delayed del nombre y de las direcciones en la pregunta 5?

SCORES TOTALES:

MMSE***	/ 30
ACE **	/ 100

VL0M-RATIO:

If < 2.2: FTD

If > 3.2: AD

$$\frac{\boxed{} + \boxed{}}{\boxed{} + \boxed{}} = \boxed{} = \boxed{}$$

*** Sumar las puntuaciones registrada en la casilla sombreada.

** Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas.

* Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas desde la pregunta 9 a la 18=SL

**PDQ-39 SV (PARKINSON DISEASE QUALITY OF LIFE-39
SPANISH VERSION)**

Escala de calidad de vida para enfermedad de Parkinson

Como consecuencia de la enfermedad de Parkinson, ¿con qué frecuencia ha tenido durante el último mes los siguientes problemas o sentimientos?

1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpiar...)
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros
5. Problemas para caminar unos 100 metros
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría
7. Problemas para moverse en lugares públicos
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando sale a la calle
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía
11. Dificultades para su aseo personal
12. Dificultades para vestirse solo
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos
14. Problemas para escribir con claridad
15. Dificultad para cortar los alimentos
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido
17. Sensación de depresión
18. Sensación de soledad y aislamiento
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar
20. Sensación de enfado o amargura
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo
22. Preocupación acerca de su futuro
23. Tendencia a ocultar su enfermedad a la gente
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la enfermedad de Parkinson
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted
27. Problemas en las relaciones con las personas íntimas
28. Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba
29. Falta de apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba
30. Quedarse dormido inesperadamente durante el día
31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión
32. Sensación de que su memoria funciona mal
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes
34. Dificultad para hablar
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente
36. Sensación de que la gente le ignora
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo
39. Sensaciones desagradables de calor o frío

Opciones de respuestas de los ítem

Nunca	Ocasionalmente, rara vez	Algunas veces, de vez en cuando	Frecuentemente, a menudo	Siempre o incapaz de hacerlo (si es aplicable)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FUNCTIONAL INDEPENDENCE MEASURE (FIM)

Escala de medida de independencia funcional

MEDIDA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL (FIM)

Tabla de Puntuación de Niveles de Independencia Funcional			
7 Independencia completa	SIN AYUDA		
6 Independencia con adaptaciones			
Dependencia Parcial	CON AYUDA		
5 Supervisión			
4 Mínima asistencia (sujeto = 75% o más)			
3 Moderada asistencia (Sujeto = 50% o más)			
Dependencia completa			
2 Máxima asistencia (Sujeto = 25 % o más)			
1 Asistencia Total (Sujeto = 0% o más)	Admisión		Alta
Cuidado Propio			
A. Comida			
B. Aseo			
C. Baño			
D. Vestimenta parte alta del cuerpo			
E. Vestimenta parte baja del cuerpo			
F. Toilet			
Control de Esfínter			
G. Manejo de Vejiga			
H. Manejo de Intestino			
Movilidad			
Transferencia			
I. Cama, silla, silla de ruedas			
J. Toilet			
K. Ducha			
Locomoción			
L. Camina/silla de ruedas			
M. Escalera			
Comunicación			
N. Comprensión			
O. Expresión			
Conexión Social			
P. Interacción Social			
Q. Resolución de Problemas			
R. Memoria			
TOTAL FIM			

Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SEDS) **Escala de actividades de la Vida Diaria de Schwab y England**

- **100%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.
- **90%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.
- **80%**-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.
- **70%**-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.
- **60%**-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.
- **50%**-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.
- **40%**-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.
- **30%**-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.
- **20%**-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.
- **10%**-Totalmente dependiente.
- **0%**-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE GERIATRIC (CIRSG)

Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría

Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G)

(Miller, Paradis y Reynolds, 1991)

Paciente _____ Edad _____ Evaluador _____ Fecha _____

Instrucciones: Referir al manual de CIRS-G. Escriba una breve descripción del problema médico que justifica la puntuación otorgada en la línea que sigue a cada categoría. (Use el reverso de la página para mayor espacio).

Estrategia de puntuación

- 0 Sin problema
- 1 Problema actual leve o en el pasado problema significativo
- 2 Discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea
- 3 Discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control
- 4 Problema extremadamente severo que requiere de atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal, o severa alteración en la función

	Puntuación
Cardiaco	_____
Vascular	_____
Hematopoyético	_____
Respiratorio	_____
Ojos, oídos, nariz, garganta y laringe	_____
Gastrointestinal superior	_____
Gastrointestinal inferior	_____
Hígado	_____
Renal	_____
Genitourinario	_____
Musculoesquelético/tegumentario	_____
Neurológico	_____
Endocrino/metabólico y mamario	_____
Enfermedad psiquiátrica	_____
Número total de categorías endosadas	_____
Puntuación total	_____
Índice de severidad (puntuación total/total de categorías endosadas)	_____

BIBLIOGRAFIA

1. Parkinson J: An essay on the shaking palsy 1817. Reprint of monograph published by Sherwood, Weely and Jones, London 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neroscien* 14: 223-236, 2002.
2. Ropper AH, Brown RH. Principios de Neurología de Adams y Victor. Octava edición. Boston. Editorial McGraw – Hill Interamericana. P: 915-938, 2005.
3. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ: Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-base review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 976-982, 2006.
4. García S, López B, Meza-Dávalos EG, Villagómez-Ortíz AJ, Coral-Vázquez R: Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson de la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en biología molecular del padecimiento. *Med Int Mex* 26(4): 350-373, 2010.
5. Lewys PA: James Parkinson: The man behind the shaking palsy. *Journal of Parkinson's Disease* 2(3): 181–187, 2012.
6. Micheli F. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Segunda edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. P: 1-10, 2006.
7. Raudino F: The Parkinson disease before James Parkinson. *Neurol Sci* 33(4): 945-948, 2012.
8. Jancovich J, Tolosa E: Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. Quinta edición. Barcelon. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer. P: 77-92, 2007.
9. Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E: Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 16(4): 415-420, 2006.
10. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S: Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56: 33-39, 1999.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ: Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 57: 1497-1499, 2001.
12. Taylor KSM, Counsell C: Is it Parkinson's disease, and if not, what is it?, *Practical Neurology* 6: 154-165, 2006.
13. Rojo A, Corbella C: Utilidad de los estudios genéticos y de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de parkinson. *Rev Neurol* 48(9): 482-488, 2009.
14. Perandones C, Irisarri M: Aspectos diagnósticos en la enfermedad de Parkinson: ¿qué aportan los estudios genéticos?. *Rev Neurol* 50 (Supl 1): S31-34, 2010.
15. Hoenicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, Jiménez-Jiménez FJ, Berciano J: Molecular findings in familial Parkinson disease in Spain. *Arch Neurol* 59: 966-970, 2002.
16. Olanow CW, Stern MB, Sethi K: The Scientific and Clinical Basis for the treatment of Parkinson Disease. *Neurology* 72 (Suppl 4): S1-S136, 2009.

17. Van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Van Hilten J: Patterns of motor and non-motor features in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 846-850, 2009.
18. Lees A: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 10: 240-246, 2008.
19. Arias Rodriguez M, Morís De La Tassa G: Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 48 (Supl 1): S21-25, 2009.
20. Klein C, Lohmann-Hedrich K: Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20: 453-64, 2007.
21. Linazasoro G: Diagnóstico inicial de la enfermedad de Parkinson: dudas y certezas. *Curr Opin Neurol* 20 (Supl 1): S3-10, 2007.
22. Marder K, Levy G, Louis ED: Familial aggregation of early-and late onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 54: 507-513, 2003.
23. Mizuno Y, Hattori N, Kubo SI, Sato S, Kenya N, Hatano T, Tomiyama H, Funamaya M, Machida Y, Mochizuki H: Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 363: 2215-2227, 2008.
24. Casarejos MJ, Menéndez J, Solano RM, Rodríguez-Navarro JA, García de Yébenes J, Mena MA: Susceptibility to rotenone is increased in neurons from parkin null mice and is reduced by minocycline. *J Neurochem* 97: 934-946, 2006.
25. Singh S, Das T, Ravindran A, Chaturvedi RK, Shukla Y, Agarwal AK: Involvement of nitric oxide in neurodegeneration: a study on the experimental models of Parkinson's disease. *Redox Rep* 10: 103-9, 2005.
26. De Lau LM, Breteler MM: Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 525-535, 2006.
27. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D: Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 14: 2099-2111, 2005.
28. Quinn N, Critchley P, Marsden CD: Young onset Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2:73-91, 1987.
29. Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C: Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families. *Mov Disord* 22: 55-61, 2007.
30. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M: LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 354: 424-425, 2006.
31. Zabetian CP, Morino H, Ujike H, Yamamoto M, Oda M, Maruyama H: Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease. *Neurology* 27: 697-679, 2006.
32. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S: French Parkinson's Disease Genetics Study Group: LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 354: 422-423, 2006.
33. Mellick GD: CYP450, genetics and Parkinson's disease: gene X environment interactions hold the key. *J Neural Transm Suppl* 70: 159-65, 2006.
34. Linazasoro G: Classical Parkinson disease versus Parkinson complex –reflections against staging and in favour of heterogeneity. *Eur J Neurol* 14: 721-8, 2007.

35. Yáñez-Baña RM: Diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson. ¿Deben revisarse los actuales criterios diagnósticos?. *Rev Neurol* 50 (Supl 4): S9-11, 2010.
36. Tolosa E, Wenning G, Poewe W: The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 75-86, 2006.
37. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Masey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ: Nonmotor Symptoms as Presenting Complaints in Parkinson's Disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders* 23: 101-106, 2008.
38. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology Aging* 24: 197-211, 2003.
39. Jellinger KA: Post mortem studies in Parkinson's disease –is it possible to detect brain areas for specific symptoms?. *J Neural Transm Suppl* 56: 1-29, 1999.
40. Morales-Briceno H, Cervantes-Arriaga A, Rodriguez-Violante M: Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gaceta Médica de México* 147: 22-32, 2011.
41. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ; Netherlands Brain Bank, Rozemuller AJ, Van de Berg WD: Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov Disord* 29(10): 1244-1251, 2014.
42. Braak H, Del Tredici K: Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* 70: 1916-1925, 2008.
43. Argandoña-Palacios L, Perona- Moratalla AB, Hernández- Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S: Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S1-5, 2010.
44. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ: Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8: 193-7, 2002.
45. Simuni T, Sethi T: Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64 (Suppl 2): S65-80, 2008.
46. Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, Van Weel C, Horstink MWIM: Symptoms and duration of the premotor phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 12: 871-876, 1997.
47. Jellinger KA: Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm* 1-12, 2105.
48. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasani S: Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother* 15(5): 549-562, 2015.
49. Stacy M: Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 121 Suppl 2: 9-17, 2011.
50. Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. *Lancet* 386: 896-912, 2015.
51. Fernandez HH: 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* (9): 563-568, 2015.
52. Borruel MA, Mas IP, Borruel GD. Estudio de carga de enfermedad: Argentina. Primera Edición. Buenos Aires. Editor Ministerio de Salud de la Nación. P: 217-218. 2010
53. De Lau LM, Breteler MM: "Epidemiology of Parkinson's disease". *Lancet Neurol* 5(6): 525-535, 2006.

54. Cheon SM, Ha MS, Park MJ, Kim JW: Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: prevalence and awareness of patients and families. *Parkinsonism & Related Disorders* 14: 286-290, 2008.
55. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen Kieran, Tluk S, Olanow CW, Thomas Sue, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR: Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's Disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders* 22(11): 1623-1629, 2007.
56. Grandas F: Pródromos y síntomas premotores de la enfermedad de Parkinson. *Curr Opin Neurol* 20 (Supl 1): S11-4, 2007.
57. Wang J, Yang QX, Sun X, Vesek J, Mosher Z, Vasavada M, Chu J, Kanekar S, Shivkumar V, Venkiteswaran K, Subramanian T: MRI evaluation of asymmetry of nigrostriatal damage in the early stage of early-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21(6): 590-596, 2015.
58. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W: Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 617-626, 2012.
59. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB: Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord* 24: S665-670, 2009.
60. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5(3): 235-245, 2006.
61. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG: Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol* 45: 683-688, 2007.
62. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S: Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 22: 1077-1092, 2007.
63. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 56: 595-601, 1999.
64. Schneider F, Althaus A, Backes V, Dodel R: Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 (Suppl 5): 55-59, 2008.
65. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M: Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123: 733-745, 2000.
66. Fernández-Prieto M, Lens M, López-Real A, Puy A, Dias-Silva JJ, Sobrido MJ: Alteraciones de la esfera emocional y el control de los impulsos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S41-49, 2010.
67. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deusch IG, Forst LH, Henn F: Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease results from the German study on epidemiology of Parkinson's disease with dementia (GEPAD). *J Neurol* 255: 255-264, 2008.
68. Weintraub D, Stern MB: Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 844-855, 2005.

69. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE: Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 63: 969-973, 2006.
70. Ferrara JM, Stacy M: Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr* 13: 690-698, 2008.
71. Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR: Non-motor symptoms: Identification and management. *Parkinsonism and Related Disorders* 13: S450-S456, 2007.
72. Kulisevsky J, Roldan E: Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 63 (Suppl 3): S28-30, 2004.
73. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K: Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66 (7): 996-1002, 2006.
74. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D: Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group B. *Mov Disord* 22(8): 1061-1068, 2007.
75. Rodríguez-Constenla I, Cabo-López I, Bellas-Lamas P, Cebrián E: Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S33-39, 2010.
76. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C: Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 23: S548-559, 2008.
77. Chaudhuri KR, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8: 464-474 2009.
78. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U: Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:36-42, 2007.
79. Aarsland D, Taylor JP, Weintraub D: Psychiatric Issues in Cognitive Impairment. *Mov Disord* 29(5): 651-662, 2014.
80. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G: Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 151: 1010-1014, 1994.
81. Lieberman A: Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurol Scand* 113: 1-8, 2006.
82. DeFronzo R, Allen LA, Menza M: Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 22: 946-952, 2007.
83. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Bilbao I, Fernández J, Boyero S: Application of depression criteria (DSM-IV) in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 665-669, 2009.
84. Global Parkinson's disease Survey Steering Committee: Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 17(1): 60-67, 2002.
85. Erro ME, Moreno MP, Zandío B: Bases fisiopatológicas de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S7-13, 2010.
86. Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF: Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson's disease. *Neurology* 64: 2134-2145, 2005.

87. Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM: Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depress Anxiety* 16: 39-48, 2002.
88. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS: The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 144-148, 2009.
89. Chaná-Cuevas P, Juri-Claverías C, Albuquerque D, Soto- Olmedo MJ, Benavides-Canales O: Factores de riesgo asociados con la presentación de episodios depresivos mayores en una población ambulatoria de pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 42: 521-4, 2006.
90. Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-80; 1993.
91. Starkstein S, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B: The syndromic validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1211-1216, 2009.
92. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1689-1707, 2007.
93. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L: The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 579-584, 2006.
94. Pluck G, Brown R: Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 636-642, 2002.
95. Isella V, Melzi P, Grimaldi M: Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 366-371, 2002.
96. Dujardin K, Sockeel P, Devos D: Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 778-784, 2007.
97. Rey Pérez A, Buongiorno MT. *Enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos: neurología caso a caso*. Primera edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana. P: 69-93, 2009.
98. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G: Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 11: 315-320, 2004.
99. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE: Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 26: 484-492, 2011.
100. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20: 1255-1263, 2005.
101. Giannula R: Alteraciones cognitivas y demencia en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 1): S13-16, 2010.
102. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S: Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 91(1074): 212-220, 2015.
103. Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote L, Louis E, Mejía H: Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51: 722-729, 2002.
104. Hobson P, Meara J: Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 19: 1043-1049, 2004.

105. Elgh H, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L: Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 16(12): 1278-1284, 2009.
106. Francis P, Perry E: Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 22: 351-7, 2007.
107. Hilker R, Thomas A, Klein J, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L: Dementia in Parkinson disease. Functional Imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 65: 1716-1722, 2005.
108. Beyer MK, Aarsland D: Grey matter atrophy in early versus late dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 620-623, 2008.
109. Kenny ER, Burton EJ, O'Brien JT: A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with Lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26: 218-225, 2008.
110. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K: Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 21: 1343-1349, 2006.
111. Verleden S, Vingerhoets G, Santens P: Heterogeneity of cognitive dysfunction in Parkinson's disease: a cohort study. *Eur Neurol* 58: 34-40, 2007.
112. Caballol N, Martí M, Tolosa E: Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 22 (Suppl 17): 358-366, 2007.
113. Lee JM, Koh SB, Chae SW, Seo WK, Kwon do Y, Kim JH: Postural instability and cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 39: 473-482, 2012.
114. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B: Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65: 1239-1245, 2005.
115. Toribio-Diaz ME, Carod-Artal FJ: Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Rev Neurol* 61: 14-24, 2015.
116. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia CH, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, Aarsland D, Barone P, Burn D, Chahine LM, Eberling J, Espay AJ, Foster ED, Leverenz JB, Litvan I, Richard I, Troyer MD, Hawkins KA: Parkinson's Progression Markers Initiative. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(7): 919-927, 2015.
117. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M: Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 20: 394-399, 2014.
118. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of alpha-synuclein, tau and amyloid-beta pathologies. *Nat Rev Neurosci* 14: 626-636, 2013.
119. Martí MJ, Tolosa E, De la Cerda A: Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 254 (suppl 5): 41-48, 2007.
120. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middlekoop HA, Stiggelbout AM: Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 61: 1222-1228, 2003.

121. Pillon B, Czernecki V, Dubois B: Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol* 16 (Suppl 2): S17-22, 2003.
122. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F: Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 59: 1714-1720, 2002.
123. Mondragón-Rezola E, Arratibel- Echarren I, Ruiz-Martínez J, Martí- Massó JF: Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson: insomnio y fragmentación del sueño, hipersomnia diurna, alteraciones del ritmo circadiano y síndrome de apnea del sueño. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S21-26, 2010.
124. Porter B, Macfarlane R, Walker R: The frequency and nature of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15: 50-54, 2008.
125. Brodsky MA, Goldbold J, Roth T, Olanow CW: Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 18: 668-672, 2003.
126. Arnulf I, Smaranda L, Delphine O: Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 21: 472-479, 2008.
127. Ziemssen T, Reichmann H: Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13: 323-332, 2009.
128. Lynn Marie Trotti & Donald L. Bliwise: Treatment of the Sleep Disorders Associated with Parkinson's Disease *Neurotherapeutics* 11:68-77, 2014.
129. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J: Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 23:1665-1672, 2008.
130. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences?. *Eur Neurol*; 61:164-170; 2009.
131. Iranzo A: Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. *J Neurol Sci* 310: 283-285, 2011.
132. Fruncht S, Greene P, Fahn S: Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord* 15: 601-603, 2000.
133. American Sleep Disorders Association: International Classification of Sleep Disorders Revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association 1997.
134. Olanow CW, Schapira AHV, Roth T: Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 212-215, 2000.
135. Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I: Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1912-1916, 2007.
136. Pandya M, Kubu CS, Giroux ML: Parkinson disease: Not just a movement disorder. *Cleve Clin J Med* 75(12): 856-864, 2008.
137. Ferreira J, Thalamas C, Montastruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O: Levodopa monotherapy can induce 'sleep attacks' in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 248: 426-427, 2001.
138. Roth T, Rye DB, Borchert LD, Bartlett C, Bliwise DL, Cantor C: Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med* 4: 275-280, 2003.
139. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP: Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology* 55: 281-288, 2000.

140. Benarroch EE: Manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 1): S59-61, 2010.
141. Dubow JS: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Dis Mon* 53: 265-274, 2007.
142. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Kitagawa N, Mizuta E, Hosokawa R: Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol* 16: 174-182, 2009.
143. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO III, Eisenhofer G, Kopin IJ: Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 336: 696-702, 1997.
144. Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, DelleDonne A: Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 23: 1085-1092, 2008.
145. Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS: Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord* 23: 1725-1732, 2008.
146. Adhiyaman V, Hobson P, Meara RJ: Central and peripheral autonomic integrity in Parkinson's disease. *Age Ageing* 37: 578-581, 2008.
147. Cersósimo MG, Benarroch EE: Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 23: 1065-1075, 2008.
148. Cersósimo MG, Tumilasci OR, Raina GB, Benarroch EE, Cardoso EM, Micheli F: Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton Neurosci* 150: 150-155, 2009.
149. Verbaan D, Marinus J, Visser M, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Van Hilten J: Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 69: 333-341, 2007.
150. Wakabayashi K, Takahashi H: Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38 (Suppl 2): 2-7, 1997.
151. Crespo-Burillo JA, Alarcia-Alejos R: Manejo de la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 60: 355-364, 2015.
152. Nicaretta DH, Rosso AL, Mattos JP, Maliska C, Costa MM: Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arq Gastroenterol* 50: 42-49, 2013.
153. González-Fernández J, Prieto-Tedejo R, Velasco-Palacios L, Jorge-Roldán S, Cubo-Delgado E: Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S51-54, 2010.
154. Pérez-Macho L, Borja-Andrés S: Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: atonía gástrica, malabsorción y estreñimiento. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S55-58, 2010.
155. Jost WH: Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 10: 249-258, 1997.
156. Heetun ZS, Quigley EM: Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 433-440, 2012.
157. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ: Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29: 23-32, 2014.

158. Park H, Lee JY, Shin CM, Kim JM, Kim TJ, Kim JW: Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 21(5): 455-466, 2015.
159. Winge K: Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 130: 335-56, 2015.
160. Shakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M: Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res* 19: 20-31, 2009.
161. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S: Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 164: 1640-1643, 2000.
162. Winge K, Fowler CJ: Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 21: 737-745, 2006.
163. Vázquez-Sánchez F, Rodríguez- Martínez E, Arés-Luque A: Trastornos urinarios, disfunción sexual e hipersexualidad en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 50 (Supl 2): S27-31, 2010.
164. Blackett H, Walker R, Wood B: Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 81-87, 2009.
165. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T: Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 115: 443-460, 2008.
166. Wielinski CL, Varpness SC, Erickson-Davis C, Paraschos AJ, Paraschos SA: Sexual and relationship satisfaction among persons with young-onset Parkinson's disease. *J Sex Med* 7(4): 1438-1444, 2010.
167. Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M: Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 451-456, 2008.
168. Giuliano F, Rampin O: Neural control of erection. *Physiol Behav* 83: 189-201, 2004.
169. Paredes RG, Agmo A: Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior? A critical review of the evidence. *Prog Neurobiol* 73: 179-226, 2004.
170. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR: Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 59: 807-811, 2002.
171. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Juncos JL: Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 59: 1750-1753, 2002.
172. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE: Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 84: 310-316, 2009.
173. Stamey W, Jankovic J: Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist* 14: 89-99, 2008.
174. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ: Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?. *Lancet Neurol* 2: 595-604, 2003.
175. Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13: S225-228, 2007.
176. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 63: 167-173, 2008.

177. Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Husner A, Fuhr P, Gratzl O: Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 19-24, 2008.
178. Buzas B, Max MB: Pain in Parkinson's disease. *Neurology* 62: 2156-2167, 2004.
179. Rodnitzky RL: Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 5:102-106, 1998.
180. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V: Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol* 66: 742-750, 2009.
181. Kashihara K: Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol* 253 (Suppl 7): S38-41, 2006.
182. M. Merello: Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 47: 261-270, 2008.
183. Durrieu G, Llau ME, Rascol O, Senard JM, Rascol A, Montastruc JL: Parkinson's disease and weight loss: a study with anthropometric and nutritional assessment. *Clin Auton Res* 2: 153-157, 1992.
184. Markus HS, Tomkins AM, Stern GM: Increased prevalence of under nutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J Neural* 5: 117-25, 1993.
185. Harikrishna Reddy D, Misra S, Medhi B: Advances in Drug Development for PD: Present Status *Pharmacology* 93(5-6): 260-71, 2014.
186. Puy-Núñez A, Cebrián-Pérez EM: Tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson clínicamente establecida. *Rev Neurol* 54 (Supl 5): S9-14, 2012.
187. Schapira AH: Treatment options in the modern management of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 64(8): 1083-1088, 2007.
188. Uitti RJ: Treatment of Parkinson's disease: Focus on quality of life issues. *Parkinsonism Relat Disord* 18(Suppl 1): S34-36, 2012.
189. Hung AY, Schwarzschild MA: Treatment of Parkinson's Disease: What's in the Non-dopaminergic Pipeline?. *Neurotherapeutics* 11: 34-46, 2014.
190. Stocchi F: New drugs in Parkinson's Disease Therapy for Parkinson's Disease: What is in the Pipeline? *Neurotherapeutics* 11:24-33, 2014.
191. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K: Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol* 14: 310-322, 2014.
192. García-Ruiz PJ, Luquin MR: Límites de la medicación oral y transdérmica convencional en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 55 (Supl 1): S3-6, 2012.
193. Llana M, Abella J, Aneiros A: Utilización de Duodopa en el paciente con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 54 (Supl 5): S69-S76, 2012.
194. Monteiro A, Andrade C, Rosas MJ, Linhares P, Massano J, Vaz R: Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson avanzada: seguimiento de cinco años en un centro portugués. *Rev Neurol* 58: 433-440, 2014.
195. Baizabal Carvallo JF, Mostile G, Almaguer M, Davidson A, Simpson R, Jankovic J: Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations. *Stereotact Funct Neurosurg* 90: 300-306, 2012.
196. Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fernandez-Gonzalez F, Lozano B: Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of

- Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir* 149: 867-875, 2007.
197. Figueiras-Mendez R, Magarinos-Ascone C, Regidor I, Del Alamo-De Pedro M, Cabanes-Martinez L, Gomez-Galan M: Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año. *Rev Neurol* 49: 511-516, 2009.
198. Salvador-Aguilar C: Estimulación cerebral profunda: ventajas. *Rev Neurol* 50 (Supl 1): S39-40, 2010.
199. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE: Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochir* 152: 2053-2062, 2010.
200. Grupo de Cirugía Funcional Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), Grupo de Trastornos del Movimiento Sociedad Española de Neurología (SEN): Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 49: 327-331, 2009.
201. Bleton JP, Ziegler M: Rehabilitación de la enfermedad de Parkinson. *EMC Kinesiterapia - Medicina Física* 33 (1): 1-15, 2012.
202. François C, Grau-Sánchez J, Duarte E, Rodríguez-Fornells A: Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation. *Front. Psychol* 6 (475): 1-15, 2015.
203. Valverde Guijarro E, Flórez García MT: Efecto de la danza en los enfermos de Parkinson. *Fisioterapia* 34(5): 216-224, 2012.
204. Madeleine E, Hackney, Svetlana Kantorovich, Gammon M, Earhart: A Study on the Effects of Argentine Tango as a Form of Partnered Dance for those with Parkinson Disease and the Healthy Elderly. *American Journal of Dance Therapy* 29 (2): 109-127, 2007.
205. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 41: 1403-9, 1995.
206. Mooney A: Quality of life: questionnaires and questions. *J Health Commun* 11: 327-341, 2006.
207. Fernández-López JA, María Fernández-Fidalgo M, Cieza A: Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF). *Rev Esp Salud Pública* 84: 169-184, 2010.
208. Damiano AM, Snyder C, Strausser B, Willian MK: A review of health related quality-of-life concepts and measures for Parkinson's disease. *Qual Life Res* 8: 235-243, 1999.
209. Frades-Payo M.J, Forjaz B, Martínez-Martín P: Situación actual del conocimiento sobre calidad de vida en la enfermedad de Parkinson: I. instrumentos, estudios comparativos y tratamiento. *Rev Neurol* 49: 594-598, 2009.
210. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 8(2): 92-97, 2015.
211. Movement Disorder Society: Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 18 (7): 738-750, 2003.

212. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L: Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force: Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19: 1020-1028, 2004.
213. Montgomery SA, Asberg A: A new depression rating scale designed to be sensitive for change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389, 1979.
214. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C: The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73: 629-635, 2002.
215. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198, 1975.
216. Reyes MA, Lloret SP, Gerscovich ER, Martin ME, Leiguarda R, Merello M: Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 16: 142-147, 2009.
217. Hagell P, Nygren C: The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1191-1198, 2007.
218. Martínez-Martín P, Fernández-Mayoralas G, Frades-Payo B, Rojo-Perez F, Petidier R, Rodríguez-Rodríguez V, Forjaz MJ, Prieto-Flores ME, de Pedro Cuesta J: Validación de la Escala de Independencia Funcional. *Gac Sanit* 23(1): 49-54, 2009.
219. McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L: Reliability of measurements of patient health status: a comparison of physician, patient, and caregiver ratings. *Parkinsonism Relat Disord* 8(3): 187-192, 2002.
220. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED: Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: The Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 41: 38-41, 1993.
221. Ravan A, Ahmad FM, Chabria S, Gadhari M, Sankhla CS: Non-motor symptoms in an Indian cohort of Parkinson's disease patients and correlation of progression of non-motor symptoms with motor worsening. *Neurol India* 63: 166-174, 2015.
222. Li H, Zhang M, Chen L, Zhang J, Pei Z, Hu A: Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 2740-2746, 2010.
223. Wang G, Hong Z, Cheng Q, Wang Y, Zhang J, Ma JF: Validation of the Chinese non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from a Chinese pilot study. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 523-526, 2009.
224. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP: The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1641-1649, 2009.
225. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P: Quantitation of non motor symptoms of PD. *Eur J Neurol* 15 (Suppl 2): 1-7, 2008.
226. Rana AQ, Paul DA, Qureshi AM, Ghazi A, Alenezi S, Rana MA, Moazen M, Akhter S, Owlia A, Akhter MR, Randhawa S, Moosavi ZM, Rana AN: Association between nocturia and anxiety in Parkinson's disease. *Neurol Res* 37 (7): 563-567, 2015.

227. Gan J, Zhou M, Chen W, Liu Z: Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci* 21 (5): 751-754, 2014.
228. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A: Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging?. *Mov Disord* 26: 2110-2113, 2011.
229. Santos-García D, Abella-Corral J, Aneiros-Díaz Á, Santos-Canelles H, Llana-González MA, Macías-Arribi M: Dolor en la enfermedad de Parkinson: prevalencia, características, factores asociados y relación con otros síntomas no motores, calidad de vida, autonomía y sobrecarga del cuidador. *Rev Neurol* 52: 385-393, 2011.
230. Berganzo K, Tijero B, González-Eizaguirre A, Somme J, Lezcano E, Gabilondo I, Fernandez M, Zarranz JJ, Gómez-Esteban JC: Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. *Neurología* 1-7, 2014.
231. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ: The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 80: 276-281, 2013.
232. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P: Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 80: 800-809, 2013.
233. Van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Van Hilten JJ: Patterns of motor and non-motor features in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 846-850, 2009.
234. Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Cervantes-Arriaga A, Corona-Vázquez T, de la Fuente-Sandoval C: Prevalencia, factores asociados y fenomenología de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). *Gac Med Mex* 151: 169-175, 2015.
235. Guo S, Li L, Dai Y, Tang Q, Chen Y, Li S, Chen J, Mao C, Li J, Liu C: Correlations between olfactory and cognitive functions in early stage Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95(7): 489-492, 2015.
236. Kim SR, So HY, Choi E, Kang JH, Kim HY, Chung SJ: Influencing effect of non-motor symptom clusters on quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 347 (1-2): 310-315, 2014.
237. Dong H, Liu C, Hu X. Effects of non-motor symptoms on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 94(11): 813-815, 2014.
238. Ślawek J, Derejko M, Lass P: Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease –a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees *Parkinsonism Relat Disord* 11: 465-468, 2005.
239. Gomez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I: Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 258: 494-499, 2011.
240. Carod-Artal FJ, Ziomkowski S, Mourao MH, Martínez-Martín P: Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 102-108, 2008.
241. Ng A, Chander RJ, Tan LC, Kandiah N: Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord* 21(9): 1056-1060, 2015.

- 242.Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 308-312, 2000.
- 243.Karlsen KH, Tandberg E, Årslund D, Larsen J: Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 584-589, 2000.
- 244.Gutiérrez-Espínola C, Torres-Ramírez L, Flores-Mendoza M: Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson que acuden a la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. *Rev Per Neurol* 12 (1): 5-12, 2010.
- 245.Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK: The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 216-223, 2000.
- 246.Zach M, Friedman A, Slawek J, Derejko M: Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 667-672, 2004.
- 247.Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ: Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(5): 867-876, 2002.
- 248.Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Rocco M, Mattins PJ, Gordon MF: Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 20: 184-192, 2007.
- 249.Pecci C, Alén Greco M, Falcón Villamayor N, Micheli F: Calidad de Vida en la enfermedad de Parkinson. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 52: 26-34, 2006.
- 250.Song W, Guo X, Chen K, Chen X, Cao B, Wei Q, Huang R, Zhao B, Wu Y, Shang HF: The impact of non-motor symptoms on the Health-Related Quality of Life of Parkinson's disease patients from Southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 20 (2): 149-152, 2014.
- 251.Campos LS, Guimarães RP, Piovesana LG, de Azevedo PC, Santos LM, D'Abreu A: Clinical predictors of cognitive impairment and psychiatric complications in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 73(5): 390-5, 2015.
- 252.Alzahrani H, Venneri A: Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *J Neurol Sci* 356 (1-2): 32-44, 2015.
- 253.Forjaz MJ, Frades-Payo B, Martínez-Martín P: Situación actual del conocimiento sobre calidad de vida en la enfermedad de Parkinson: II. Determinantes y factores asociados. *Rev Neurol* 49: 655-660, 2009.
- 254.Kwon KY, Kang SH, Kim M, Lee HM, Jang JW, Kim JY: Nonmotor symptoms and cognitive decline in de novo Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 41: 597-602, 2014.
- 255.Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26: 399-406, 2011.
- 256.Grosset KA, Grosset DG: Patient-perceived involvement and satisfaction in Parkinson's disease: effect on therapy decisions and quality of life. *Mov Disord* 20: 616-619, 2005.
- 257.McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D: A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for

- Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 37-42, 2008.
258. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ: Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 70: 2241-2247, 2008.
259. Kulisevskya J, Luquinb MR, Arbeloc JM, Burguerad JA, Carrillo F, Castrof A, Chacón J, García-Ruizh PJ, Lezcano E, Mire P, Martínez-Castrilloj JC, Martínez-Torresd I, Puentek V, Sesarf A, Valldeoriola-Serral F, Yañezm R: Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I) *Neurología* 28(8): 503-521, 2013.
260. Zhang H, Gu Z, An J, Wang C, Chan P: Non-Motor Symptoms in Treated and Untreated Chinese Patients with Early Parkinson's Disease *Tohoku J. Exp. Med* 232 (2): 129-136, 2014.
261. Müller T, Kuhn W, Przuntek H: Non-motor symptoms of Parkinson disease. Significant impact on quality of life--using possible treatments. *Fortschr Med* 115(14): 45-48, 1997.
262. Chaudhuri RK, Martínez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofri M, Surmann E, Ghys L, Trenkwalder C: Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord* 19(7): 660-665, 2013.